

EFFICIENCY OF VINOURELBINE REGIMEN FOR STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Tran Manh Hoang*, Do Kim Que, Nguyen Thi Hong

Thong Nhat Hospital - 1 Ly Thuong Kiet, Ward 14, Tan Binh Dist, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 05/08/2024

Revised: 19/08/2024; Accepted: 09/10/2024

ABSTRACT

Objectives: Evaluation of response and toxicity of vinorelbine algorithm in patients with stage IV non-small cell lung cancer at Thong Nhat Hospital's Oncology Department.

Methods: Retrospective descriptive case series in 1/2019-6/2022.

Results: In 3.5 years 2019 and 2022, retrospectively 43 cases using vinorelbine chemotherapy was divided into 2 groups including 25 patients on first-line treatment and 18 patients on second-line treatment, overall response rate was 44.2%; median duration of response was 15 months; median progression-free survival was 6 months; median overall survival was 8 months; overall 1-year survival rate was 27.9%.

Conclusion: Metronomic vinorelbine is effective and safe.

Keywords: Vinorelbine efficacy, stage IV non-small cell lung cancer.

*Corresponding author

Email: manhhoang.tran@gmail.com **Phone:** (+84) 909306320 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1590**

HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ VINORELBINE Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

Trần Mạnh Hoàng*, Đỗ Kim Quế, Nguyễn Thị Hồng

Bệnh viện Thống Nhất - Số 1 Lý Thường Kiệt, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 05/08/2024

Chỉnh sửa ngày: 19/08/2024; Ngày duyệt đăng: 09/10/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá đáp ứng, độc tính phác đồ có vinorelbine ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại khoa Ung bướu bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV điều trị với vinorelbine tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2019-6/2022.

Kết quả: Trong 3,5 năm có 43 trường hợp có sử dụng phác đồ vinorelbine điều trị, chia làm 2 nhóm gồm 25 bệnh nhân điều trị bước một và 18 bệnh nhân điều trị bước sau tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 44,2%; trung vị kéo dài đáp ứng là 15 tháng tháng; trung vị sống còn bệnh không tiến triển 6 tháng; trung vị sống còn toàn bộ 8 tháng; tỉ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 27,9%.

Kết luận: Vinorelbine có hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Hiệu quả vinorelbine, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiên xa không phẫu thuật được không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với platinum. Hóa trị với các phác đồ có platinum vẫn là nền tảng của điều trị toàn thân UTPKTBN vì tỉ lệ không có đột biến chủ đạo còn cao và các thuốc điều hòa miễn dịch còn tương đối mới ở Việt Nam. Năm 2002 nghiên cứu ECOG 1594 so sánh các phác đồ hóa trị 4 thuốc mới phối hợp platinum cho thấy không có phác đồ nào tối ưu [1].

Điều trị giảm nhẹ thường là mục tiêu chính trong ung thư di căn và tiến triển, độc tính và chất lượng cuộc sống luôn là yếu tố quan trọng khi quyết định phác đồ và lịch trình điều trị. Chiến lược tiềm năng kéo dài thời gian điều trị bao gồm: Các biện pháp nhằm trúng đích đến khi bệnh tiến triển, hóa trị luân phiên sau một số chu kỳ nhất định để tránh độc chất tích lũy và kháng thuốc. Hóa trị metronomic là sử dụng liều hiệu quả tối thiểu về sinh học mà không có khoảng ngưng thuốc kéo dài nhằm hướng đến hoạt tính kháng bướu [2]. Hóa trị metronomic được phát triển như là một phương thức kéo dài kiểm soát bệnh và giảm thiểu tác dụng phụ, hóa trị lâu dài với liều tương đối thấp và dùng thuốc liên tục không có thời gian nghỉ. Hóa trị metronomic được thiết kế để nhắm vào tế bào nội mô và chất nền của khối u, giảm thiểu độc tính. Hóa trị metronomic có

thể dùng hàng tuần hoặc dùng cách ngày.

Ba cơ chế tác dụng của hoá trị Metronomic: ức chế tăng sinh mạch, hoạt hoá miễn dịch, ức chế trực tiếp tế bào ung thư phát triển. Trong đó, cơ chế kháng khối u có thể tác dụng trực tiếp và gián tiếp. Trực tiếp bằng cách ngưng tăng trưởng hoặc hoạt hóa quá trình tự chết của tế bào nội mô của u tân tạo mạch máu và huy động tế bào nội mô ức chế lâu dài. Gián tiếp bằng cách phát triển thrombospondin 1 từ đó cũng làm ngưng tăng trưởng hoặc hoạt hóa quá trình tự chết của tế bào nội mô CD36 (+) của u tân tạo mạch máu và huy động tế bào nội mô ức chế lâu dài [2]. Thuốc hóa trị thế hệ 3 vinorelbine uống cách ngày chủ yếu nhắm vào tế bào nội mô của mạch máu đang tăng sinh của khối bướu với ưu điểm độc tính tích lũy thấp nên có thể điều trị đến khi tác dụng phụ không dung nạp hay bệnh tiến triển.

Chúng tôi làm đề tài này đánh giá hiệu quả và an toàn phác đồ vinorelbine ở bệnh nhân (BN) UTPKTBN giai đoạn IV tại bệnh viện Thống Nhất, với 2 mục tiêu nghiên cứu:

1. Đánh giá đáp ứng (tỉ lệ đáp ứng, trung vị thời gian sống còn đến khi bệnh tiến triển, trung vị thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn 1 năm).

2. Đánh giá độc tính của thuốc.

*Tác giả liên hệ

Email: manhhoang.tran@gmail.com Điện thoại: (+84) 909306320 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1590>

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả những bệnh nhân UTPKTBN điều trị với phác đồ vinorelbine tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất trong khoảng thời gian 1/2019 – 6/2022 thỏa điều kiện chọn bệnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu mô tả hàng loạt ca có theo dõi dọc.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân trên 18 tuổi, UTPKTBN giai đoạn IV, chỉ số hoạt động cơ thể 0-2, điều trị với vinorelbine cách ngày tối thiểu 2 tháng, tổn thương có thể đo được, không có chống chỉ định với vinorelbine.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư thứ 2, điều trị với vinorelbine truyền tĩnh mạch hoặc vinorelbine tuần 1 lần, bệnh lý nội khoa nặng kèm theo như suy tim-gan-thận nặng, đái tháo đường không kiểm soát được đường huyết, nhồi máu cơ tim, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

2.5. Biến số nghiên cứu

Tuổi, giới tính, chỉ số hoạt động cơ thể, tình trạng thuốc, vị trí bướu, mô học, độ biệt hóa, có di căn gan-não không, số chu kỳ hóa trị, thời gian đến khi bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn 1 năm.

Thời điểm kết thúc và phân tích dữ liệu ngày 30/8/2022, chúng tôi đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 gồm đáp ứng hoàn toàn (CR): Mất tổn thương bướu và hạch, đáp ứng một phần (PR): giảm ít nhất 30% tổng đường kính của sang thương đích và không xuất hiện sang thương mới, bệnh tiến triển (PD): Tăng ít nhất 20% tổng đường kính sang thương đích so với kích thước nhỏ nhất ghi nhận được kể từ khi bắt đầu điều trị (và $\geq 5\text{mm}$) và/hoặc xuất hiện thêm nốt hay nhiều sang thương mới, bệnh bệnh ổn định (SD): Không đủ tiêu chuẩn để đánh giá là bệnh đáp ứng một phần hay tiến triển, tổn thương bướu nguyên phát $\geq 10\text{mm}$ và hạch di căn $\geq 15\text{mm}$.

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Thời gian sống còn toàn bộ (OS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị đến khi BN tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc thời điểm biết tin cuối của bệnh nhân.

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR): gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) cộng với tỉ lệ đáp ứng một phần (PR). Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR): gồm tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) cộng tỉ lệ bệnh ổn định (SD).

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

2.6. Phương pháp thu thập số liệu

Chúng tôi hồi cứu 43 BN được điều trị vinorelbine cách

ngày liều $60\text{mg}/\text{m}^2$ da mỗi tuần chia đều uống 3 ngày/tuần sau đó có thể tăng liều tối đa $80\text{mg}/\text{m}^2$ da mỗi tuần, uống liên tục không có khoảng nghỉ dài, có thể phối hợp với platinum như cisplatin truyền tĩnh mạch $75\text{mg}/\text{m}^2$ da vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần, hoặc carboplatin AUC=5 vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ mỗi 3 tuần, phối hợp với bevacizumab được bác sĩ giải thích cho bệnh nhân và là lựa chọn của bệnh nhân.

2.7. Quản lý và xử lý dữ liệu

Sử dụng phần mềm Exel và SPSS 20.0 thống kê, đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 tháng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp; BN hóa trị với bộ đôi platinum sau 4-6 tháng sẽ chuyển sang vinorelbine đơn chất và tiếp tục theo dõi đánh giá sau mỗi 3 tháng tiếp theo.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài chỉ với mục đích nghiên cứu khoa học, nâng cao chất lượng điều trị chất lượng cuộc sống BN, thông tin BN được mã hóa và bảo mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ học

Nam/nữ	Trung vị tuổi	Hút thuốc/ không hút	ECOG PS
2,1	65	1,69	0-2

Trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2022 có 43 BN thỏa điều kiện chọn mẫu; tỉ lệ nam:nữ=2,1:1; trung vị tuổi 65; 62,8% BN có hút thuốc.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

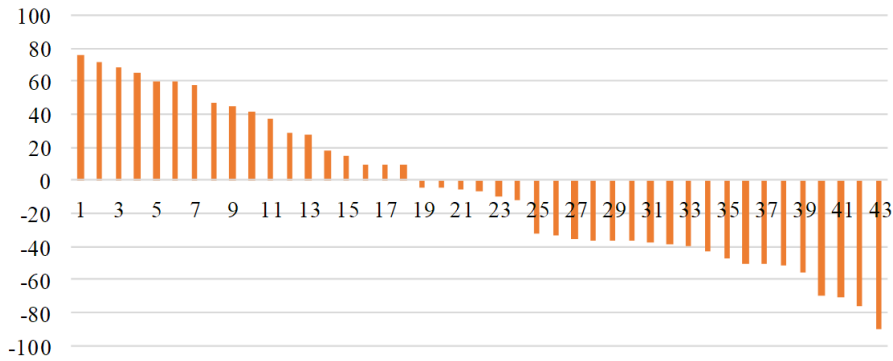
Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng

Dạng mô học gai/tuyến	EGFR nhạy thuốc	Triệu chứng	Bệnh kèm theo	Điều trị bước 1 25 BN
0,87	30,2%	Ho (46,5%), đau lưng (30,2%)	Tăng huyết áp (THA) (62,7%)	58,1%

Mô học tuyến chiếm 23/43 (53,5%); triệu chứng chủ yếu là ho và đau lưng, ngoài ra còn có các triệu chứng khác như khó thở, hạch cổ...; 30,2% BN có đột biến EGFR nhạy thuốc đã được điều trị với các thuốc đích ở bước 1; di căn 2 phổi-xương-trần dịch màng phổi thường gặp, không BN nào di căn gan hay não, chủ yếu một vị trí di căn; bệnh lý đi kèm thường gặp nhất là THA 62,7%; 58,1% BN (25/43) được điều trị ở bước 1; 39,5% BN có phối hợp platinum, chỉ có 2/43 BN (4,7%) phối hợp bevacizumab.

3.3. Đánh giá đáp ứng

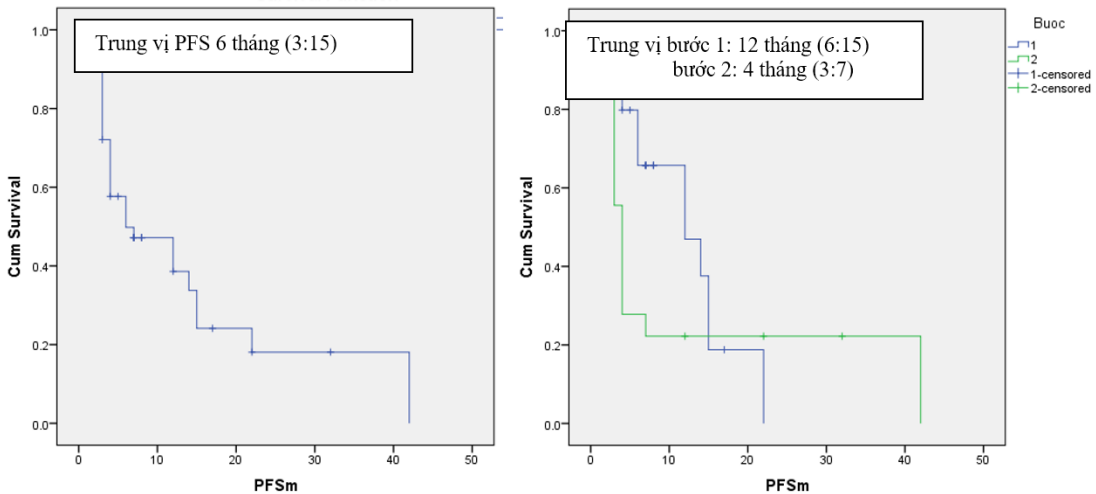
3.3.1. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR): Là 44,2%; bước giảm kích thước nhiều nhất 90%, không có đáp ứng hoàn toàn, bệnh ổn định 25,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 69,8%.



Biểu đồ 1. Đáp ứng trên sang thương đích

3.3.2. Trung vị sống còn bệnh không tiến triển (PFS)

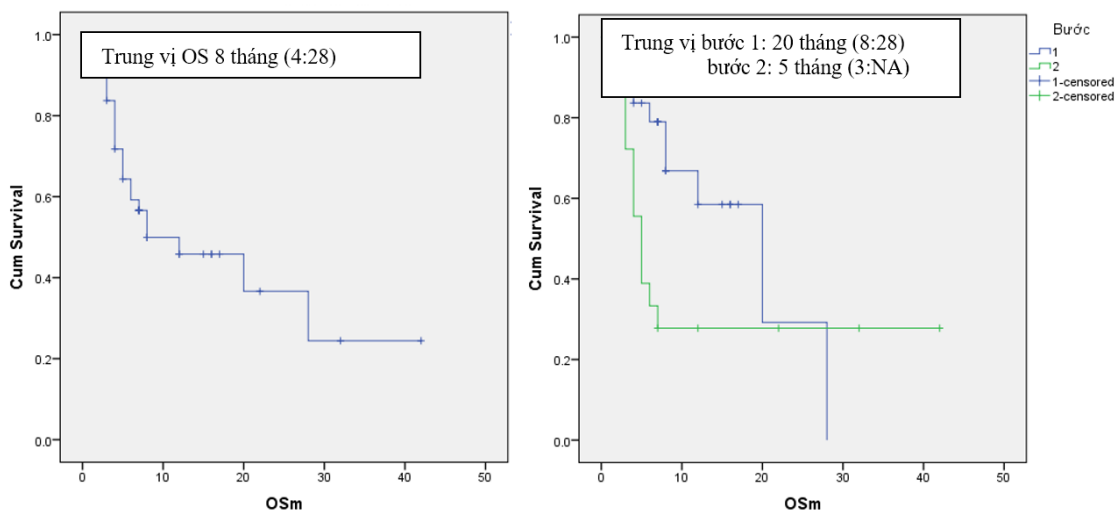
Trung vị PFS 6 tháng, bước 1 là 12 tháng, bước 2 là 4 tháng, phép kiểm Log rank $p=0,134$.



Biểu đồ 2-3. Trung vị PFS

3.3.3. Trung vị sống còn toàn bộ(OS)

Trung vị OS 8 tháng, bước 1 là 20 tháng bước 2 là 5 tháng, phép kiểm Log Rank $p=0,054$. Tỷ lệ sống còn(OS) 1 năm là 27,9%.



Biểu đồ 4-5. Trung vị sống còn toàn bộ OS

3.4. Trung vị thời gian đáp ứng(DOR)

Trong nghiên cứu này trung vị thời gian đáp ứng là 15 tháng(12,2-17,7).

3.5. Độc tính

Độc tính trên hệ huyết học độ 3-4 không gặp trong lô nghiên cứu này, giảm bạch cầu độ 1-2 54%, thiếu máu độ 1-2 47%, giảm tiểu cầu độ 1 23% không có độ 2.

4. BÀN LUẬN

4.1. Giới

Nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm đa số gấp 2,1 nữ; tỉ lệ này khác biệt giữa các nghiên cứu do đặc điểm mẫu nghiên cứu.

4.2. Tuổi

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 65 tuổi, khoảng tuổi ghi nhận của nhiều nghiên cứu ung thư phổi từ 50 - 70 tuổi [1,2,3].

4.3. Tình trạng hút thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ hút thuốc có:không là 1,69; đa số BN có hút thuốc phù hợp nam nhiều hơn nữ trong nghiên cứu này.

4.4. Đột biến nhạy thuốc

Có 30,2% BN có đột biến nhạy thuốc đã được điều trị với TKIs bước 1, ở bước sau không có những đột biến nhạy thuốc tiếp theo nên được điều trị với vinorelbine.

4.5. Tình trạng hoạt động cơ thể

Nghiên cứu này BN có PS=0-2. Tình trạng hoạt động cơ thể không những ảnh hưởng đến việc lựa chọn phương thức điều trị mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Vũ thì bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể tốt hơn thì có thời gian sống còn dài hơn [4].

4.6. Đáp ứng khách quan

Trước những năm 1990 các phối hợp dựa trên platinum với các thuốc cũ trung vị OS 6 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm 15-20% ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

Schiller (2002)(1155 BN) so sánh hiệu quả 4 phác đồ hoá trị phối hợp thuốc mới với patinum, tỉ lệ đáp ứng 19%; không có sự khác biệt sống còn đáng kể nào giữa

các phác đồ này trung vị sống còn 7,9 tháng; tỉ lệ sống còn 1 năm 33% [1].

Ramsey S.D và cộng sự (2004) hóa trị phối hợp platinum với một thuốc mới tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 25 – 35%; trung vị PFS từ 4–6 tháng; trung vị OS 8–10 tháng; tỉ lệ sống còn một năm 30–40% [5].

Nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Vũ (2006) có tỉ lệ đáp ứng 32,2% trung vị thời gian sống còn 9,87 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm 25% [4]; Nghiên cứu của Trần Đình Thanh và cộng sự (2013) (gemcitabine+carboplatin) tỉ lệ đáp ứng 32%; trung vị OS 8,43 tháng và tỉ lệ OS 1 năm 34% [6]; tác giả Trương Vương Vũ (2018) tỉ lệ đáp ứng 15,4%; trung vị OS 8,9 tháng; tỉ lệ OS 1 năm 30,8% [7].

Một nghiên cứu ở bệnh viện K(2016), navelbine đơn chất bước 2, đáp ứng một phần 11,5% (7/61 bệnh nhân); bệnh ổn định 55,7%; bệnh tiến triển 32,8%; không có đáp ứng hoàn toàn; trung vị sống còn bệnh không tiến triển 5,9 tháng.

Tác giả Scagliotti điều trị bước 1 pemetrexed + cisplatin tỉ lệ đáp ứng 30,6% so với 28,2% gemcitabine + cisplatin ở nhóm không gai; trung vị PFS 5,3 tháng trung vị OS 12,6 tháng tỉ lệ sống còn 1 năm 43,5% 8.

Tác giả Luis Paz Ares điều trị duy trì pemetrexed sau hóa trị gây đáp ứng trung vị OS 13,9 tháng so với 11,0 tháng nhánh giả dược, khác biệt có ý nghĩa thống kê [9].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu do cách chọn BN, tác nhân hóa trị, thời điểm nghiên cứu...pemetrexed ưu thế hơn ở nhóm biểu mô tuyến.

4.7. Trung vị PFS, trung vị OS, sống còn 1 năm

Những tác nhân độc tế bào mới phối hợp platinum trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa tỉ lệ đáp ứng còn thấp, trung vị OS còn ngắn và tỉ lệ OS 1 năm có cải thiện. UTPKTBN vẫn là loại bệnh lý ít nhạy với hóa chất, thời gian đáp ứng với hóa trị ngắn và tiên lượng đôi với giai đoạn tiến xa còn xấu. Tác giả Scagliotti (nghiên cứu JMDB pha III) phối hợp pemetrexed + cisplatin tăng OS và giảm độc tính so với phác đồ gemcitabine+cisplatin trên BN UTPKTBN không gai giai đoạn tiến xa [8].

		Trung vị PFS (tháng)	Tỉ lệ sống còn 1 năm (%)	Trung vị thời gian sống (tháng)
Schiller (2002) n=1155	pac+cis (nhóm chứng) n=288	3,4	31	7,8
	gemcitabine+cis n=288	3,2	36	8,1
	docetaxel+cis n=289	3,7	31	7,4
	pac+ car n=290	3,1	34	8,1
Scagliotti (2008)	pemetrexed+cis n=839	5,3	43,5	12,6
	gemcitabine+cis n=830	4,8	41,9	11,7
Vũ Văn Vũ (2006) n=100			25	9,87
Trần Đình Thanh(2013) n=50			34	8,4

		Trung vị PFS (tháng)	Tỉ lệ sống còn 1 năm (%)	Trung vị thời gian sống (tháng)
Trương Vương Vũ(2018) n=52			30,8	8,9
NC chúng tôi	Chung n=43	6	27,9	8
	Bước 1 n=25	12		20
	Bước sau n=18	4		5

Hướng dẫn ESMO 2020, dựa trên 2 phân tích tổng hợp, lợi ích của hóa trị so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất, cụ thể giảm 23% nguy cơ tử vong, tăng 9% khả năng sống sót sau 1 năm và tăng tuyệt đối trung vị sống còn 1,5 tháng và cải thiện chất lượng cuộc sống. Dựa trên một phân tích tổng hợp năm 2006, giảm có ý nghĩa thống kê (bằng 22%) nguy cơ tử vong sau 1 năm ở nhóm phối hợp platinum so với nhóm không phối hợp, mà không gây ra sự gia tăng độc tính không thể chấp nhận được, các bộ đôi dựa trên platinum được khuyến nghị nếu không có chống chỉ định.

4.8. Trung vị thời gian kéo dài đáp ứng

Luis Paz Ares và cộng sự sau 4 chu kỳ hóa trị gây đáp ứng điều trị duy trì pemetrexed 11,9 chu kỳ 9; nghiên cứu chúng tôi trung vị thời gian đáp ứng 15 tháng.

4.9. Độc tính

Nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu, việc đánh giá độc tính được ghi nhận bằng khám lâm sàng như: Độc tính tiêu hóa, thần kinh ngoại biên, da, tóc... dựa vào ghi nhận trên hồ sơ và không chính xác do ghi nhận không đầy đủ. Vì vậy chúng tôi chỉ ghi nhận các độc tính được đánh giá qua các xét nghiệm như: Độc tính huyết học, gan, thận.

Trong 43 BN khảo sát chúng tôi ghi nhận dung nạp thuốc tốt, không xuất hiện tác dụng phụ gây tử vong, không trường hợp nào bỏ điều trị vì tác dụng phụ; tiêu chảy, nổi mẩn, tê đầu chi, rối loạn thận tiết niệu... không ghi nhận trong nghiên cứu này.

Tác dụng phụ trên hệ huyết học độ 3-4 không gặp trong lô nghiên cứu này, giảm bạch cầu độ 1-2 54%, thiếu máu độ 1-2 47%, giảm tiểu cầu độ 1 23% không có độ 2. Nghiên cứu của Trương Vương Vũ ghi nhận độc tính huyết học thường gặp nhất là thiếu máu độ 3-4 11,5%. Giảm bạch cầu hạt độ 3-4 13,5%. Chỉ có 1 bệnh nhân giảm tiểu cầu độ 3 được hóa trị phác đồ docetaxel + carboplatin.

5. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 43 trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV điều trị với phác đồ vinorelbine cách ngày tại bệnh viện Thống Nhất chúng tôi thấy kết quả nhất quán với các nghiên cứu trước đây, độc tính cải thiện nhiều với liệu metronomic.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Schiller JH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer, N Engl J Med. 2002; 346:92-98.

- [2] Klement G.L & Kamen BA J Paediatr.Haematol. Oncol. 33,1-3, 2011
- [3] Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh. Xuất độ ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Kết quả từ ghi nhận ung thư quần thể 2007-2011, tạp chí ung thư học Việt Nam. 2013; phụ bản số 4:19-27.
- [4] Vũ Văn Vũ. Hóa liệu pháp Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Luận Án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2006.
- [5] Ramsey S.D, Howlader N, Etzioni R.D. & Donato B (2004). Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare, J Clin Oncol. 2004; 22(24):4971-4978.
- [6] Trần Đình Thanh, Nguyễn Thiện Nhân & Võ Trần Ái Trân. Đánh giá kết quả phác đồ gemcitabine - carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2013;1:216-223.
- [7] Trương Vương Vũ. Kết quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại bệnh viện đa khoa tỉnh Khánh Hòa, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2018.
- [8] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26[21]:3543-3551.
- [9] Luis Paz-Ares, et al (2016). 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. The Lancet Oncology. 2016;12:247-255.
- [10] European Society for Medical Oncology. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores, from <https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>