

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ TÁC DỤNG PHỤ KHÔNG MONG MUỐN PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ TẠI BỆNH VIỆN K

HOÀNG TRỌNG TÙNG, BÙI CÔNG TOÀN
Bệnh viện K

TÓM TẮT

Cơ sở: Ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm 15-20% tổng số ung thư phổi. Bệnh có tiên lượng xấu, tiến triển nhanh, di căn xa sớm nếu không chẩn đoán và điều trị kịp thời. Khi bệnh ở giai đoạn khu trú, hóa xạ đồng thời là phương pháp điều trị chuẩn và đã được áp dụng ở các nước trên thế giới và Việt Nam. Tuy nhiên, việc kết hợp hai phương pháp điều trị ung thư đồng thời là hóa trị và xạ trị cũng là một vấn đề còn lo ngại khi áp dụng trong thực hành lâm sàng

Mục tiêu: Đánh giá một số tác dụng phụ không mong muốn phác đồ điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại bệnh viện K.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc. Từ 01/2015 đến tháng 12/2020, tại Bệnh viện K có 64 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời; bệnh nhân được đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE version 4.0 – WHO.

Kết quả: Độc tính của phác đồ hóa-xạ trị đồng thời UTPTBN có thể kiểm soát được. Không có trường hợp nào có biến chứng nặng không thể hồi phục hoặc tử vong trong quá trình điều trị. Hay gặp nhất là tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết: hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 31,1%. Hạ huyết sắc tố gặp ít hơn với tỷ lệ gặp là 29,7%, không gặp độc tính độ IV, độ III gặp 6,3%. Hạ tiểu cầu gặp hơn với 54,9% các trường hợp, trong đó độ 3 và 4 gặp 7,8%. Có 2 bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ IV chiếm 3,1%. Tác dụng không mong muốn trên các cơ quan: Độc tính trên gan, thận ít gặp, chỉ gặp độ I và II, nôn,

buồn nôn gặp với tỷ lệ 62,5%; trong đó nôn độ III là 3,1%. Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 48,4%; chủ yếu là độ 1 chiếm 39,0%. Tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó độ I là 51,6%. Viêm da gặp ở 50,0% các trường hợp, độ I là 45,3%.

Kết luận: Điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú bằng hóa xạ trị đồng thời có tính khả thi, tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được. Hay gặp nhất là tác dụng phụ trên hệ tạo huyết gây giảm bạch cầu.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, small cell lung cancer limited stage, concurrent chemoradiation.

SUMMARY

EVALUATE SOME COMMON TOXICITY OF CONCURRENT CHEMORADIATION FOR LIMITED-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL.

Background: Small cell lung cancer accounts for 15-20% of lung cancer. Small cell lung cancer (SCLC) is distinguished from non-small cell lung cancer (NSCLC)

by its poor prognosis, rapid doubling time, high growth fraction, and the early development of widespread metastases. Concurrent chemoradiation is standard treatment for limited-stage patients and has been applied in countries around the world and in Vietnam. Combining chemotherapy and radiation therapy may have some side effects to patient.

Objectives: To evaluate common toxicities of concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer

Patients and Methods:

Clinical trial, no control group. From January 2015 to December 2020, we enrolled 64 limited-stage small cell lung cancer. All patients were treated concurrent chemoradiation – thoracic RT 60Gy – 2Gy/fraction plus Etoposide-Cisplatin x 4 cycles. We assessed toxicities using CTCAE criteria version 4.0..

Results: The toxicity of concurrent chemoradiation for limited stage small cell lung cancer is controllable. There has been no

Chịu trách nhiệm: Hoàng Trọng Tùng
Email: hoangtrongtung74@yahoo.com
Ngày nhận: 18/11/2020
Ngày phản biện: 24/12/2020
Ngày duyệt bài: 12/01/2021

serious irreversible complication or death during treatment. The most common is the undesirable effect on the hematopoietic systems: leukopenia is the most common with the rate of 90.6%; leukopenia grade 3 and 4 was 31.1%. Anemia is less common with the rate of 29.7%, no toxicity grade 4, grade 3 is 6.3%. Thrombocytopenia is more common with 54.9% of cases, grade 3 and 4 was 7.8%. There were 2 patients with grade 4 thrombocytopenia, accounting for 3.1%. Side-effects on other organs: Hepatotoxicity, kidney failure were rare, only encountered level I and II. Vomiting, nausea met at the rate of 62.5%; in which vomiting grade was 3.1%. The rate of pneumonia related to treatment was 48.4%; mainly level 1 accounts for 39.0%. The rate of esophagitis is 59.4%, in which the grade 1 was 51.6%. Irradiation dermatitis is found in 50.0% of cases all of them were grade 1.

Conclusion: Concurrent chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer is feasible and toxicities are manageable.

Keywords: Limited-stage small-cell lung cancer, concurrent chemoradiation, thoracic RT with chemotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2018), ước tính hàng năm có khoảng 1,8 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,9% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm gần 27% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [1],[2]. Ở nam giới, UTP là ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất (1,2 triệu ca mới mắc, chiếm 16,7% trong tổng số ung thư mới mắc ở nam giới), đặc biệt ở đông Âu và đông Á. Ở nữ giới tỷ lệ mắc thấp hơn và khác nhau ở từng vùng, cao nhất ở Bắc Mỹ và Bắc Âu.

Ung thư phổi được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPTBN chiếm 15 - 20% [3]. UTPTBN mang các đặc điểm khác biệt so với các nhóm còn lại là bệnh lý ác tính với tiên lượng xấu, với sự phát triển nhanh, di căn xa sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [4]. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp có thể điều trị khỏi bệnh đối với bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Phác đồ đã được áp dụng điều trị ở nhiều nước như Nhật Bản, Canada, Mỹ, Châu Âu, ... và đã chứng minh hiệu quả làm hạn chế tái phát sớm, tăng thời gian sống thêm, giảm được liều lượng và độc tính của

thuốc. Tại Việt Nam, phác đồ hóa xạ trị đồng thời UTPTBN giai đoạn khu trú đã được áp dụng điều trị trong vài năm trở lại đây, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào báo cáo hiệu quả điều trị của phác đồ. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với với mục tiêu: Đánh giá một số tác dụng phụ không mong muốn phác đồ điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại Bệnh viện K.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Chẩn đoán xác định: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú theo phân loại AJCC lần thứ 7 – 2010

- Tuổi ≥ 18

- Kết quả mô bệnh học: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ

- Được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời

- Thể trạng chung tốt (PS từ 0 - 2 theo thang điểm của WHO). Chức năng cơ quan và tủy xương trước điều trị trong giới hạn cho phép.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Từ 01/2015 đến tháng 12/2020 chúng tôi lựa chọn được 64 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại những bệnh nhân không đủ điều kiện trên.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2: Điều trị hóa xạ trị đồng thời

Hóa-xạ trị đồng thời: Xạ trị được tiến hành đồng thời cùng với hóa trị và tiếp tục điều trị đủ liều ở các chu kỳ tiếp theo của phác đồ.

Xạ trị: Bắt đầu ngay từ chu kỳ đầu của hóa trị và tiếp tục xạ trị đến khi đủ liều. Tổng liều xạ là 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày, 5 ngày/1 tuần.

Hóa trị: Phác đồ Etoposide – Cisplatin (EP) [5].

+ Cisplatin 75 mg/m² da, truyền TM (1 giờ) ngày 1.

+ Etoposide 100 mg/m² da, truyền TM (2 giờ) ngày 1-3.

Chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ. 2 chu kỳ đầu tiên sẽ tiến hành cùng với xạ trị.

Sơ đồ điều trị

Chu kì 1	Tuần 1							Tuần 2							Tuần 3						
Ngày	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Cisplatin	■																				
Etoposide	■	■	■																		
Xạ trị	■	■	■	■	■			■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	
Chu kì 2	Tuần 1							Tuần 2							Tuần 3						
Ngày	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Cisplatin	■																				
Etoposide	■	■	■																		
Xạ trị	■	■	■	■	■			■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	
Chu kì 3	Tuần 1							Tuần 2							Tuần 3						
Ngày	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Cisplatin	■																				
Etoposide	■	■	■																		
Xạ trị																					
Chu kì 4	Tuần 1							Tuần 2							Tuần 3						
Ngày	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Cisplatin	■																				
Etoposide	■	■	■																		
Xạ trị																					

Bước 3: Đánh giá một số tác dụng không mong muốn phác đồ theo tiêu chuẩn CTCAE version 4.0 – WHO. Thời điểm đánh giá: mỗi 3 tuần trước các chu kì điều trị hóa trị.

Xử lý số liệu

- Nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: dùng phần mềm SPSS 16.0

- Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.

So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$).

So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$).

KẾT QUẢ

Chúng tôi thu thập được 64 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình là $58,1 \pm 8,5$. Min 24, max 76		
Giới		
Nam	61	95,3
Nữ	3	4,7
Toàn trạng		
ECOG = 0	36	56,3
ECOG = 1	28	43,7

Nhận xét:

Tuổi trung bình là $58,1 \pm 8,5$. Tuổi cao nhất là 76 và thấp nhất là 24 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (95,3%) với 61/64 bệnh nhân.

Chỉ số toàn trạng ECOG = 0 chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%.

2. Một số tác dụng không mong muốn

Bảng 2. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ bạch cầu	58	90,6	22	34,4	16	25,0	12	18,6	8	12,5
Hạ tiểu cầu	35	54,9	16	25,0	14	21,9	3	4,7	2	3,1
Hạ huyết sắc tố	19	29,7	10	15,6	5	7,8	4	6,3	0	0

Nhận xét:

Độc tính huyết học hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 31,1%.

Hạ huyết sắc tố gặp ít hơn với tỷ lệ gặp là 29,7%, không gặp độc tính độ IV. Độ III gặp 6,3%.

Hạ tiểu cầu gặp hơn với 54,9% các trường hợp, trong đó độ 3 và 4 gặp 7,8%. Có 2 bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ IV chiếm 3,1%.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng men gan	6	9,4	5	7,8	1	1,6	0	0	0	0
Tăng ure	1	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0
Tăng creatinine	1	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính lên gan thận là ít gặp, tăng men gan 9,4%, tăng ure 1,6% và tăng creatinine 1,6%.

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn, buồn nôn	39	62,5	36	56,2	6	9,4	2	3,1	0	0
Chán ăn	33	51,6	33	51,6	0	0	0	0	0	0
Thần kinh ngoại vi	6	9,4	5	7,8	1	1,6	0	0	0	0

Nhận xét: Nôn, buồn nôn gặp với tỷ lệ 62,5%; trong đó nôn độ III là 3,1%. Chán ăn gặp 51,6%, chỉ gặp ở độ I. Tê bì hay tác dụng phụ thần kinh ngoại vi chỉ gặp 6 trường hợp chiếm 9,4%. Chỉ gặp độ I và II.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn xạ trị lồng ngực

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	32	50,0	29	45,3	3	4,7	0	0	0	0
Viêm thực quản	38	59,4	33	51,6	5	7,8	0	0	0	0
Viêm phổi	31	48,4	25	39,0	6	9,4	0	0	0	0

Nhận xét:

Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 48,4%; chủ yếu là độ 1 chiếm 39,0%

Tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó độ I là 51,6%.

Viêm da gặp ở 50,0% các trường hợp, độ I là 45,3%.

BÀN LUẬN

Một số đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi thấp nhất là 24 tuổi và cao nhất là 76 tuổi, tuổi trung bình $58,1 \pm 8,5$. Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (95,3%) với 61/64 bệnh nhân. Chỉ số toàn trạng ECOG = 0 chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước khác [6],[7].

Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Tác dụng phụ của phương pháp hóa xạ trị kết hợp đều chấp nhận được. Độc tính huyết học hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%. Hạ huyết sắc tố gặp ít hơn với tỷ lệ gặp là 29,7%, không gặp độc tính độ IV. Độ III gặp 6,3%. Hạ tiểu cầu gặp hơn với 54,9% các trường hợp, trong đó độ 3 và 4 gặp 7,8%. Có 2

bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ IV chiếm 3,1%. Trong số các độc tính nặng độ III và IV, hay gặp nhất là độc tính lên dòng bạch cầu. hạ bạch cầu độ III và IV gặp 31,1% các trường hợp. Đây là nguyên nhân có thể khiến bệnh nhân gặp biến chứng, đặc biệt là viêm phổi. Chính vì vậy, khi bệnh nhân xuất hiện hạ bạch cầu cần theo dõi sát trên lâm sàng, khi hạ bạch cầu mức độ nặng (độ III, IV), việc điều trị kháng sinh dự phòng là rất quan trọng.

Khi điều trị hóa xạ trị đồng thời, biến chứng viêm phổi là biến chứng nguy hiểm, nếu không phát hiện kịp thời có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, đặc biệt trên nền bệnh nhân u phổi thể trung tâm, khả năng thông khí kém hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 48,4%; chủ yếu là độ 1 chiếm 39,0%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi có tỷ lệ viêm phổi độ 2 thấp hơn đôi chút so với nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2009) [8]. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ trị là thấp hơn của tác giả 60Gy so với 70Gy. Hơn nữa quan niệm về xạ trị dự phòng hạch trung thất cũng thay đổi trong những năm qua. Một độc tính khác hay gặp hơn viêm phổi là

viêm niêm mạc thực quản. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó độ I là 51,6%. Tuy nhiên, độc tính chỉ gặp ở mức độ I, II, không gặp bệnh nhân nào ở độc tính độ III và IV.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các tác dụng phụ ngoài huyết học khác như nôn, buồn nôn gặp với tỷ lệ 62,5%; trong đó nôn độ III là 3,1%. Chán ăn gặp 51,6%, chỉ gặp ở độ I. Đây là các tác dụng phụ phổ biến và có liên quan đến hóa trị sử dụng trong phác đồ hóa trị có cisplatin. Tỷ lệ này cũng gặp tương tự với các phác đồ hóa trị hay hóa xạ trị đồng thời với ung thư phổi nói chung. Một tác dụng phụ khác nữa cũng liên quan đến hóa trị có cisplatin là tê bì hay tác dụng phụ thần kinh ngoại vi, nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 6 trường hợp chiếm 9,4%. Chỉ gặp độ I và II.

Các tác dụng phụ không mong muốn khác như xơ phổi, giảm phân số tổng máu thất trái,... hay các tác dụng phụ của xạ não dự phòng. Các độc tính này đều là các độc tính kéo dài, tuy nhiên trong nghiên cứu này gặp với tỷ lệ rất thấp và tất cả đều ở mức độ nhẹ, chưa có triệu chứng. Cần theo dõi dài hơn để đưa ra tỷ lệ chính xác nhất về các độc tính muộn của phác đồ.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 64 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị hóa-xạ trị đồng thời tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 01/2015 - 06/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

Độc tính của phác đồ hóa-xạ trị đồng thời UTPTBN có thể kiểm soát được. Không có trường hợp nào có biến chứng nặng không thể hồi phục hoặc tử vong trong quá trình điều trị.

Hay gặp nhất là tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết: hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 31,1%. Hạ huyết sắc tố gặp ít hơn với tỷ lệ gặp là 29,7%, không gặp độc tính độ IV, độ III gặp 6,3%. Hạ tiểu cầu gặp hơn với 54,9% các trường hợp, trong đó độ 3 và 4 gặp 7,8%. Có 2 bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ IV chiếm 3,1%.

Tác dụng không mong muốn trên các cơ quan: Độc tính trên gan, thận ít gặp, chỉ gặp độ I và II. Nôn, buồn nôn gặp với tỷ lệ 62,5%; trong đó nôn độ III là 3,1%.

Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 48,4%; chủ yếu là độ 1 chiếm 39,0%. Tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó độ I là 51,6%. Viêm da gặp ở 50,0% các trường hợp, độ I là 45,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Torre L. A., Bray F., Siegel R. L.** et al (2015), Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 65(2), 87-108.

2. **International Agency for Research on Cancer World Health Organization** (2013), GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lung Cancer, truy cập ngày-2013, tại trang web http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

3. **LM Krug, MC Pietanza and MG Kris** (2011), "Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung", DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principle and Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 848-870.

4. **DeVita Hellman & Rosenberg's** (2015), Cancer-Principles & Practice of Oncology 10, LWW, New York.

5. **Saito H., Takada Y., Ichinose Y.** et al (2006), Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902, J Clin Oncol. 24(33), 5247-52.

6. **Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Thị Hoài Nga, Vũ Hồ, Nguyễn Lam Hoà, Huỳnh Quyết Thắng, Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh** và cộng sự (2010), Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008 Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 1/2010, 75-77.

7. **Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận** (2007), "Ung thư phổi", Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, NXB Y học, Hà Nội, 176-187.

8. **Võ Văn Xuân** (2009), Nghiên cứu áp dụng phác đồ kết hợp hóa - xạ trị trong ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá kết quả điều trị, Trường Đại học Y Hà Nội.