

KẾT QUẢ PHÂN TÍCH CÁC DƯỚI NHÓM VỀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VÀ SỐNG CÒN KHÔNG TIẾN TRIỂN CỦA UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR ĐIỀU TRỊ GEFITINIB

Nguyễn Thị Thái Hòa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu can thiệp không đối chứng. 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 bằng Gefitinib 250mg/ngày tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến hết tháng T9/2019. Tiêu chí chính là đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tỷ lệ đáp ứng và không thêm không tiến triển (Progression – free survival - PFS).

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng ở nam 63,6%, ở nữ 94,7%; bệnh nhân hút thuốc 75%, không hút thuốc 86,4%; ở đột biến exon 19 là 89,5%, exon 21 là 72,7%; di căn não 87,5%, không di căn não 81,8%.

PFS trung vị ở nam 10,2 tháng, nữ 11,1 tháng; hút thuốc 11,1 tháng, không hút 10,7 tháng; exon 19 sống thêm 10,6 tháng, exon 21 mPFS 11,2 tháng; di căn não 10,1 tháng, không di căn não 11,1 tháng.

Kết luận: Điều trị Gefitinib bước 1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR mang lại tỷ lệ đáp ứng cao, cải thiện PFS ở các phân nhóm bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư phổi, đột biến.

ABSTRACT:

SUBGROUP ANALYSIS ON RESPONSE RATE, PROGRESSION-FREE SURVIVAL OF EGFR - MUTATION STAGE IV NON - SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH GEFETINIB

Objectives: Evaluate the result of Gefitinib first-line in NSCLC stage IV with EGFR mutation positive and side effects of this treatment method.

Patients and Methods: 30 patients stage IV non

small-cell lung cancer with EGFR mutation positive were treated with Gefitinib 250mg / day. The primary end point was response rate; secondary end points was progression-free survival with subgroup analysis.

Result: Overall response rate in male was 63.6%, in female was 94.7%; smoking group was 75%, non – smoking patients was 86.4%; exon 19 delete was 89.5%, L858R in exon 21 was 72.7%; brain metastasis was 87.5%, without brain metastasis was 81.8%. mPFS was 10.2 month; 11.1 months; 11.1 months, 10.7 months; 10.6 months, 11.2 months; 10.1 months, 11.1 months correspondently.

Summary: First-line gefitinib for patients stage IV non-small-cell lung cancer with EGFR mutation positive improved progression-free survival and response rate with acceptable toxicity.

Keyword: Lung cancer, egfr mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, có tỷ lệ mắc cao ở cả hai giới ở nhiều nước. Theo Globocan 2018 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11.6% các loại ung thư nói chung với số ca mới mắc mỗi năm khoảng 2.093.876 ca, tăng trung bình 0.5% và cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, với tỷ lệ tử vong là hơn 1,7 triệu ca [1], [2].

UTP có 2 nhóm giải phẫu bệnh lý chính là UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15% [3], [4], [5]. Khoảng 3/4 các bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng [6], [7].

1. Khoa Nội 2, Bệnh viện K Trung ương

Email: bshoabvk@gmail.com. SĐT: 0989743185

» Ngày nhận bài: 02/04/2020

» Ngày phản biện: 14/04/2020

» Ngày duyệt đăng: 20/05/2020

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ phụ thuộc chủ yếu vào giai đoạn bệnh. Với giai đoạn tiến xa, mục tiêu điều trị là kéo dài sống thêm, tăng chất lượng sống cho người bệnh. Điều trị căn bản cho giai đoạn này là điều trị toàn thân.

Trong những năm gần đây cùng với sự phát triển của y học phân tử, rất nhiều các đột biến gen trong UTP được phát hiện mở ra các hướng điều trị mới hiệu quả và giảm được các tác dụng không mong muốn. Trong đó đột biến gen EGFR chiếm tỷ lệ cao trong nhóm UTP không tế bào nhỏ. Theo nghiên cứu Pioneer tỷ lệ đột biến gen EGFR ở Việt Nam lên đến 64% [8]. [9].

Tại Việt Nam hiện nay các thuốc điều trị đích tác động lên thụ thể EGFR từ thế hệ I đến thế hệ III đã được chấp thuận để điều trị cho các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên, từ năm hơn 10 năm trở lại đây, các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 1 là điều trị phổ biến cho nhóm bệnh nhân này ở Việt Nam. Việc phân tích kết quả điều trị của ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR bằng các TKIs thế hệ 1 luôn đòi hỏi trên từng phân nhóm bệnh nhân để có lựa chọn điều trị phù hợp trên lâm sàng. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR ở các dưới nhóm bệnh nhân.*

2. *Đánh giá sống thêm không tiến triển ở các dưới nhóm bệnh nhân.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR được điều trị Gefitinib bước 1 tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến tháng 9/2019.

*Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTBKTBN giai đoạn IV, giải phẫu bệnh là Carcinoma tuyến. Có đột biến gen EGFR: mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21 (thực hiện trên mẫu mô hoặc mẫu máu) bằng các kỹ thuật PCR, giải trình tự gen hoặc giải trình tự gen thế hệ mới.

- Tuổi > 18, PS 0 – 3, Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Gefitinib.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

2.2.2. Xử lý số liệu

- Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

- Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan - Meier

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- **Tuổi:** Nhóm tuổi chủ yếu 40-70 tuổi, tuổi trung bình 55,07 tuổi.

- **Giới:** Nam 36,7%, nữ 63,6%.

- **Triệu chứng lâm sàng:** Ho khan 43,3%, đau tức ngực 56,6%, khó thở 26,7%, hạch thượng đòn chiếm 20%.

- **Vị trí di căn:**

Bảng 3.1. Vị trí di căn

Di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Màng phổi, màng tim	19	63,3
Phổi đối bên	7	23,3
Xương	12	40
Thượng thận	1	3,3
Não	8	26,7
Gan	3	10
Hạch ổ bụng + cơ quan khác	1	3,3

Nhận xét: Di căn màng phổi, màng tim chiếm 63,3%, di căn phổi đối bên chiếm 23,3%, di căn xương chiếm

40%, di căn não chiếm 26,7%.

- **Tỷ lệ các loại đột biến gen EGFR**

Bảng 3.2. Tỷ lệ các đột biến gen

Đột biến gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Exon 19	19	63,3
Exon 21	11	36,7

Nhận xét: Đột biến EGFR exon 19 chiếm 63,3%, đột biến ở exon 21 chiếm 36,7%.

3.2. Tỷ lệ đáp ứng**3.2.1. Đáp ứng điều trị chung****Bảng 3.3. Đáp ứng điều trị**

Đáp ứng điều trị	Số bệnh nhân	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	25	83,3
Bệnh ổn định	4	13,8
Bệnh tiến triển	1	3,3

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 83,3% bệnh nhân đạt được đáp ứng 1 phần, 13,8% đạt bệnh ổn định và 3,3% bệnh nhân tiến triển.

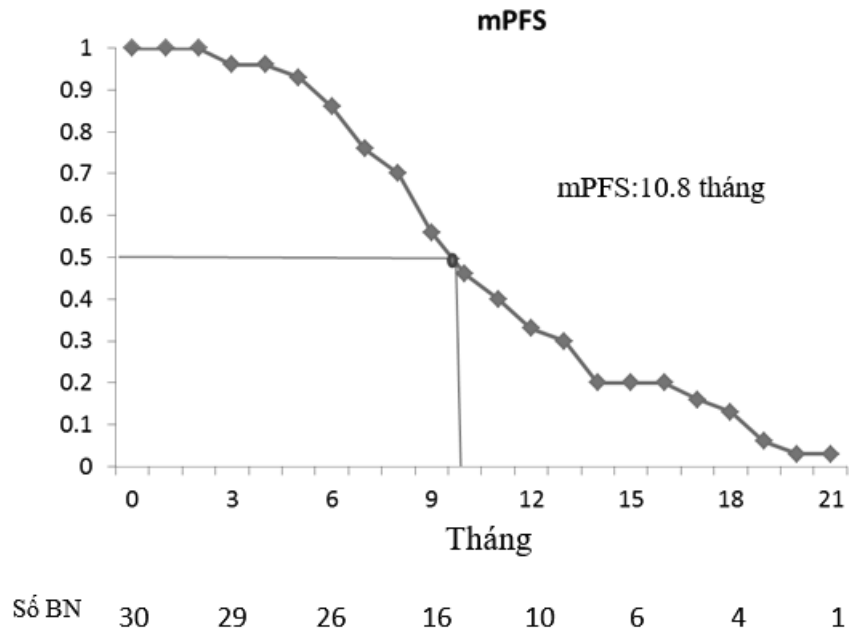
3.2.2. Đáp ứng điều trị theo từng nhóm bệnh nhân**Bảng 3.4. So sánh tỷ lệ đáp ứng theo từng nhóm bệnh nhân**

	Tỷ lệ đáp ứng	p
Nam	63,6%	0,047
Nữ	94,7%	
Hút thuốc	75%	0,589
Không hút thuốc	86,4%	
Exon 19	89,5%	0,327
Exon 21	72,7%	
Di căn não	87,5%	1
Không	81,8%	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng theo giới ở nam là 63,6%, ở nữ là 94,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P = 0,047$. Tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm còn lại khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS**3.3.1. PFS trong nhóm bệnh nhân chung****Bảng 3.5 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

Trung vị PFS (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	PFS 3 tháng %	PFS 6 tháng %	PFS 9 tháng %	PFS 12 tháng %
10,8	2,79	22,3	96,7	86,7	56,7	33,3



Nhận xét: Trung vị PFS là 10,8 tháng, thấp nhất là 2,79 tháng và dài nhất là 22,3 tháng. PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7% và tại thời điểm 12 tháng là 33,3%.

3.3.2. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.6. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

	PFS	p
Nam	10,2	0,615
Nữ	11,1	
Hút thuốc	11,1	0,827
Không	10,7	
Exon 19	10,6	0,778
Exon 21	11,2	
Di căn não	10,14	0,645
Không	11,08	

Nhận xét: PFS giữa các nhóm từ 10 – 11 tháng và sự khác biệt ở các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $P > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên của chúng tôi độ tuổi trung bình là 55,07 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 - 70 tuổi chiếm 86,67%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của tác giả Tony S. Mok và cs tuổi trung bình là 57

tuổi [10], tác giả Đỗ Mai Linh tuổi trung bình là 60,6 tuổi [11], tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền tuổi trung bình là 62 tuổi [12]. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 36,7%/63,6%.

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đau tức ngực chiếm 56,6%, tiếp theo là ho khan chiếm 43,3%, khó thở chiếm 26,7%, hạch thượng đòn chiếm 20%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Đỗ Mai Linh với đau ngực chiếm 38,9%, ho chiếm 35,2% và khó thở chiếm

16,6% [11] và tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền với đau ngực chiếm 40,4%, ho chiếm 25,8%, khó thở chiếm 16,1% [12]. Sự khác biệt này có thể do nhóm bệnh nhân của chúng tôi đến viện trong giai đoạn muộn hơn khi các triệu chứng đã biểu hiện rõ ràng hơn.

Triệu chứng di căn hay gặp nhất là màng phổi màng tim chiếm 63,3%, di căn xương chiếm 40%, di căn phổi đối bên chiếm 23,3% và di căn não chiếm 26,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Đỗ Mai Linh về di căn màng phổi là 29,6%, và tương tự về di căn xương chiếm 46,3%, di căn phổi đối bên chiếm 27,8% [11].

Tỷ lệ đáp ứng đạt được là 83,3%, lợi ích lâm sàng 96,7%. Tỷ lệ đáp ứng khác nhau giữa nam 63,6% và nữ 94,7% có ý nghĩa thống kê với $p = 0,047$. Tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm có hút thuốc (75%) kém hơn nhóm không hút thuốc (86,4%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,589$. Tương tự tỷ lệ đáp ứng giữa nhóm đột biến exon 19 (89,5%) và exon 21 (72,7%) khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,327$. Nhóm bệnh nhân có di căn não có tỷ lệ đáp ứng 87,5% và không di căn não là 81,8% cũng không có sự khác biệt với $p = 1$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các tác giả khác về tỷ lệ đáp ứng như Tony S. Mok 71,2% [10], Makoto M 73,7% [13], cao hơn tác giả Đỗ Mai Linh 57,4% [11].

Trung vị PFS đạt được 10,8 tháng, PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7% và tại thời điểm 12 tháng là 33,3%. Kết

quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Makoto M đạt được PFS là 10,8 tháng, tác giả Đỗ Mai Linh là 9,6 tháng, và tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền là 9,6 tháng [11], [12]. Trong đó PFS ở nam 10,2 tháng thấp hơn ở nữ 11,1 tháng, ở nhóm hút thuốc là 11,1 tháng cao hơn nhóm không hút thuốc là 10,7 tháng, nhóm có đột biến exon 19 là 10,6 tháng thấp hơn nhóm đột biến exon 21 là 11,2 tháng, nhóm di căn não 10,14 tháng thấp hơn nhóm không di căn não là 11,08 tháng tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR điều trị bước 1 với Gefitinib, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng 83,3%, lợi ích lâm sàng 96,7%.

- Tỷ lệ đáp ứng ở nam 63,6%, ở nữ 94,7%; bệnh nhân hút thuốc 75%, không hút thuốc 86,4%; ở đột biến exon 19 là 89,5%, exon 21 là 72,7%; di căn não 87,5%, không di căn não 81,8%.

- PFS trung vị đạt được 10,8 tháng, PFS tại thời điểm 6 tháng là 86,7%, tại thời điểm 12 tháng là 33,3%.

- PFS trung vị ở nam 10,2 tháng, nữ 11,1 tháng; hút thuốc 11,1 tháng, không hút 10,7 tháng; exon 19 sống thêm 10,6 tháng, exon 21 mPFS 11,2 tháng; di căn não 10,1 tháng, không di căn não 11,1 tháng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2008), Ung thư phổi, tập 28, Nhà xuất bản Y học.
2. Bùi Diệu (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp, Nhà xuất bản Y học. 100 -115.
3. Nguyễn Bá Đức (2007), Chẩn đoán và điều trị ung thư.
4. Nguyễn Bá Đức và Trần Văn Thuấn, Điều trị nội khoa ung thư.
5. Nguyễn Văn Hiếu (2010), Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học.
6. Đỗ Mai Linh (2017) "Đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN bằng thuốc ức chế tyrosin kinase", luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
7. Nguyễn Thị Thanh Huyền; Lê Văn Quảng; Nguyễn Thị Thái Hòa (2018) "Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não đột biến EGFR bằng Erlotinib có hoặc không kết hợp xạ trị toàn não". Trường Đại học Y Hà Nội, 2018.-75tr.
8. Globocan 2018 "Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018".
9. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search=non%20small%20cell%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>, accessed: 21/02/2019.
10. Albain K.S., Belani C.P., Bonomi P. và cộng sự. (2006). PIONEER: A Phase III Randomized Trial of Paclitaxel Poliglumex Versus Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Women with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer and Performance Status of 2. *Clinical Lung Cancer*, 7(6), 417–419.

11. Bethune G., Bethune D., Ridgway N. và cộng sự. (2010). Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*, **2(1)**, 48–51.
12. Mok T.S., Wu Y.-L., Thongprasert S. và cộng sự. (2009). Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, **361(10)**, 947–957.
13. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. và cộng sự. (2010). Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909530?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov>, accessed: 24/03/2019.

