

- Adherence in Hemodialysis Patients”
6. **Claire Louise Durose, Michelle Holdsworth, Vicki Watson, Frances Przygodzka** (2000), “Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance”.
  7. **Fahad Dakheel Alosaimi, Mohammed Asiri** (2015), “Psychosocial predictors of nonadherence to medical management among patients on maintenance dialysis”.
  8. **Leung DK** (2003): Psychosocial aspects in renal patients. *Peritoneal Dialysis International* 23: S90-S94.
  9. **Smith K, Coston M, Glock K, Elasy TA, Wallston KA, et al** (2010): Patient perspectives on fluid management in chronic haemodialysis. *J Renal Nutri* 20: 334-341.
  10. **Khalil AA, Frazier SK, Lennie TA, Sawaya BP** (2011): Depressive symptoms and Dietary Adherence in patients with End Stage Renal Disease. *J Renal Care* 37: 30-39.

## NGHIÊN CỨU SỐNG THÊM VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TRONG ĐIỀU TRỊ GEFITINIB BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Nguyễn Thị Thanh Thúy<sup>1</sup>, Đỗ Huyền Nga<sup>2</sup>,  
Nguyễn Quang Trung<sup>1</sup>, Nguyễn Khánh Toàn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sống thêm và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong điều trị bước một Gefitinib bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR. **Đối tượng nghiên cứu:** 69 người bệnh được điều trị bằng Gefitinib 250 mg/ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng chung 85,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 94,2%. Thời gian sống bệnh không tiến triển  $12,6 \pm 1,1$  tháng; thời gian sống toàn bộ  $21,8 \pm 2,5$ . Chỉ số toàn trạng và loại đột biến gen EGFR ảnh hưởng có ý nghĩa đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

**Từ khóa:** ung thư phổi không tế bào nhỏ, Gefitinib.

### SUMMARY

#### SURVIVAL STUDY AND SOME FACTORS AFFECTING IN FIRST-LINE GEFITINIB TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATION

**Objective:** To study the survival and some factors influencing on the survival in advanced non- small cell lung cancer patient with EGFR mutation used Gefitinib as the primary treatment. **Subject and method:** 69 non- small cell lung cancer patients used Gefitinib 250 mg per day until progressive disease or unacceptable toxicity. **Results:** Response rate was 85,5%; Disease control rate was 94,2%; Progression free survival time  $12,6 \pm 1,1$  months; overall survival  $21,8 \pm 2,5$  months. The patient's overall condition and EGFR gene

mutation significantly related the Progression- free survival time.

**Keyword:** Non- small cell lung cancer, Gefitinib.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Với khoảng 2,2 triệu ca mới mắc và 1,8 triệu ca tử vong mỗi năm, ung thư phổi là một trong mười bệnh ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu liên quan đến ung thư trên thế giới<sup>1</sup>. Trong lịch sử, tiên lượng người bệnh được chẩn đoán mắc bệnh ung thư phổi rất xấu. Hóa trị và chăm sóc triệu chứng là phương pháp điều trị chủ yếu cho người bệnh mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn. Trong những năm gần đây có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán sinh học phân tử, một số đột biến gen đã được xác định trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, dẫn đến phương pháp điều trị cho những bệnh nhân này từ hóa trị sang điều trị đích. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh tính ưu việt của thuốc ức chế tyrosine kinase thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR-TKIs) so với hóa trị về tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống thêm. Gefitinib là thuốc đích thế hệ 1 điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, tác động đến EGFR thông qua ức chế tyrosine kinase<sup>2,3</sup>.

Mục tiêu nghiên cứu nhằm đánh giá sống thêm và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong điều trị bước một Gefitinib bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng:** 69 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR được điều trị bước một bằng gefitinib (Iressa 250 mg) đường uống từ T1/2016

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu Nghệ An,

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Thúy

Email: Thanhthuyn2na@gmail.com

Ngày nhận bài: 27.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 4.8.2022

Ngày duyệt bài: 12.8.2022

đến T2/2022 tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

Bệnh nhân chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn muộn (IIIB, IIIC và IV) (AJCC 2017) có đột biến EGFR loại nhạy thuốc exon 19 (Del 19) và /hoặc exon 21 (L858R) được điều trị bước 1 Gefitinib trong thời gian ít nhất 02 tháng tính đến

thời điểm kết thúc nghiên cứu, tuổi  $\geq 18$ .

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân dị ứng thuốc, suy gan, suy thận nặng, bệnh nhân bỏ dở điều trị, không chấp nhận tham gia nghiên cứu.

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Chọn mẫu thuận tiện thu nhận được 69 bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Thời gian dùng thuốc:

**Bảng 1: Thời gian dùng thuốc**

Số tháng dùng thuốc	Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
710	10.3 $\pm$ 4.7	9.2 $\pm$ 2.8	2.5	24.8

Số tháng điều trị trung bình là 10.3  $\pm$  4.7 tháng. Ngắn nhất là 2.5 tháng, dài nhất là 24.8 tháng.

#### 3.2 Đáp ứng điều trị:

**Bảng 2: Đáp ứng điều trị**

Đáp ứng		%
Đáp ứng chung (n)	Đáp ứng hoàn toàn	0
	Đáp ứng một phần	85.5
	Bệnh giữ nguyên	8.7
	Bệnh tiến triển	5.8
<b>Tỷ lệ đáp ứng chung</b>		<b>85.5</b>
<b>Tỷ lệ kiểm soát bệnh</b>		<b>94.2</b>

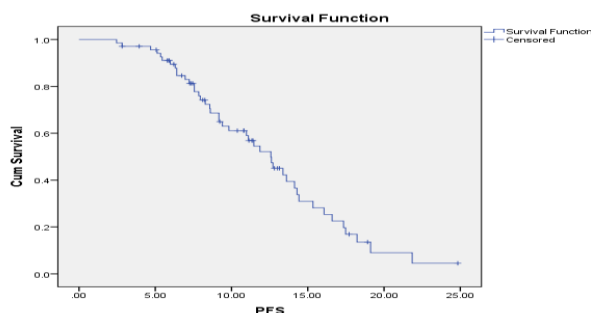
Có 85,5% bệnh nhân đáp ứng 1 phần; 5,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng chung 85,5%, lợi ích lâm sàng đạt 94,2%.

#### 3.3 Thời gian sống thêm không tiến triển:

##### 3.3.1 Thời gian sống thêm không tiến triển:

**Bảng 3: Sống thêm không tiến triển**

Sống thêm không tiến triển					
Trung vị(tháng)	Min(tháng)	Max(tháng)	3 tháng(%)	6 tháng(%)	12 tháng(%)
12.6 $\pm$ 1.1	2.5	24.8	97.1	84.6	52.1



**Hình 1: Trung vị sống thêm không tiến triển**

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 12.6  $\pm$  1.1, ngắn nhất 2.5 tháng, dài nhất 24.8 tháng. PFS tại thời điểm 3 tháng là 97.1%; 6 tháng là 84.6%; 12 tháng 52.1%.

##### 3.3.2 Sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan

**Bảng 4: Sống thêm không tiến triển theo tuổi**

Sống thêm không tiến triển							
Tuổi	Trung vị (Tháng)	Min (Tháng)	Max (Tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	P
<60 tuổi	14.1 $\pm$ 3.5	2.5	18.2	95	83.8	56.4	0.922
$\geq 60$ tuổi	12.6 $\pm$ 0.9	2.8	24.8	98	85.3	51	

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân tuổi dưới 60 là 14.1 tháng cao hơn so với nhóm  $\geq 60$  tuổi là 12.6 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 5: Sống thêm không tiến triển theo giới**

Sống thêm không tiến triển							
Giới	Trung vị (Tháng)	Min (Tháng)	Max (Tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	P
Nam	12.6 ± 1.2	5.1	19.1	100	92.8	50.4	0.805
Nữ	11.9 ± 1.5	2.5	24.8	94.6	77.9	48.9	

Trung vị PFS ở nam cao hơn nữ giới, lần lượt là 12.6 tháng và 11.9 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 6: Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng PS**

Sống thêm không tiến triển							
PS	Trung vị (Tháng)	Min (Tháng)	Max (Tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	P
PS < 2	13.6 ± 0.9	2.5	24.8	98.1	90	61.2	<b>&lt; 0.001</b>
PS ≥ 2	7.6 ± 0.4	2.8	14.4	93.3	65.5	10.9	

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS < 2 là 13.6 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS ≥ 2 với  $p < 0,001$ .

**Bảng 7: Sống thêm không tiến triển theo đột biến gen**

Sống thêm không tiến triển							
Đột biến	Trung vị (Tháng)	Min (Tháng)	Max (Tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	P
Exon 19	12.7 ± 0.5	5.4	24.8	100	85.6	58	<b>&lt;0.05</b>
Exon 21	11.1 ± 2.3	2.5	17.7	93.3	82.7	39.7	

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có đột biến Exon 19 cao hơn nhóm bệnh nhân có đột biến Exon 21 lần lượt là: 12.7 tháng và 11.1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 8: Sống thêm không tiến triển với tiền sử hút thuốc**

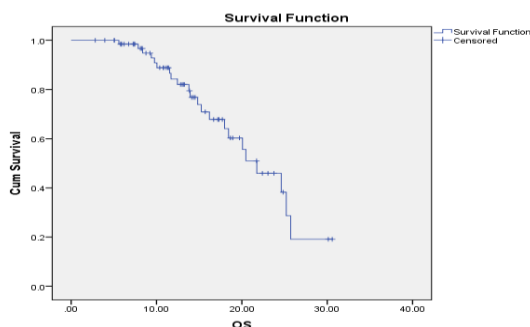
Sống thêm không tiến triển							
Tiền sử hút thuốc	Trung vị (Tháng)	Min (Tháng)	Max (Tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	P
Có	11 ± 2.9	2.5	19.1	96.4	84.7	44.9	<b>0.231</b>
Không	13.4 ± 1.4	2.8	24.8	97.6	84.5	53	

Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc cao hơn ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3.3 Thời gian sống thêm toàn bộ:**

**Bảng 9: Sống thêm toàn bộ**

Sống thêm toàn bộ					
Trung vị (tháng)	Min(tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)
21.8 ± 2.5	5.6	30.6	98.5	82	38.3



**Hình 2: Trung vị sống thêm toàn bộ**

Trung vị sống thêm toàn bộ 21.8 ± 2.5 tháng, ngắn nhất 5.6 tháng, dài nhất 30,6 tháng. Tại thời điểm 6, 12, 24 tháng OS lần lượt là: 98,5%; 82%; 38,3%.

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu của chúng tôi trên 69 bệnh nhân cho thấy tổng số tháng sử dụng các thuốc là 710 tháng. Thời gian điều trị trung bình là 10,3 tháng, dài nhất 24,8 tháng, ngắn nhất là 2,5 tháng. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị phối hợp bằng các phương pháp đặc hiệu, bệnh nhân có bệnh lý nội khoa đi kèm đều được khám và kiểm soát theo chỉ định chuyên khoa. Trong 69 bệnh nhân nghiên cứu, có 20 bệnh nhân di căn não trong đó có 5 bệnh nhân được xạ trị toàn não, 15 bệnh nhân còn lại di căn não ổ nhỏ và không có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng được theo dõi trong quá trình điều trị. Có 28 bệnh nhân di căn xương được dùng thuốc chống hủy xương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Trong đó không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn, 85,5% đạt được đáp ứng 1 phần, 8,7% đạt bệnh ổn định và 5,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng tại não là 88,8%. Tỷ lệ đáp ứng chung đạt được là 85,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 94,2%. Kết quả của chúng tôi cao hơn các tác giả khác về tỷ lệ đáp ứng như Tony S. Mok<sup>4</sup> 71,2%, Nguyễn Văn Cao<sup>5</sup> 79,4%.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu này là 12,6 tháng và 21,8 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt được 12,6 tháng, ngắn nhất là 2,5 tháng và dài nhất là 24,5 tháng. Trong đó thời gian sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 tháng là 97,1%, tại thời điểm 6 tháng là 84,6% và 12 tháng là 52,1%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn hẳn so với điều trị hoá trị trước đây. Theo Schiller<sup>3</sup>, trung bình sống thêm không tiến triển đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn khi điều trị bằng hóa trị là 7,9 tháng, tính trung bình đối với tất cả các phác đồ. Khi so sánh với thời gian sống thêm không tiến triển của các phác đồ hóa trị đã sử dụng, kết quả sống thêm khi sử dụng với Gefitinib cũng cao hơn hẳn. Kết quả này cũng tương tự một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Kết quả này của chúng tôi cao hơn kết quả trong nghiên cứu IPASS<sup>4</sup> với trung vị sống thêm không tiến triển là 9,8 tháng, Nguyễn Văn Cao<sup>5</sup> là 10 tháng; thấp hơn trong nghiên cứu của Y Ohe<sup>6</sup> trong nhóm bệnh nhân người Nhật Bản 13,8 tháng. Mặc dù các thử nghiệm so sánh ngẫu nhiên pha III đều đã chứng minh được hiệu quả vượt trội của TKI so với hóa trị chuẩn ở nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR, nhưng với trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở các thử nghiệm này chỉ đạt từ 8,4 - 13,8 tháng. Điều này cho thấy một thực tế rằng, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có tiên lượng rất xấu mặc dù bệnh đã được điều trị với phương pháp có tỷ lệ đáp ứng cao.

Thời gian sống thêm không tiến triển có thể khác nhau ở các phân nhóm khác nhau, chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở nam cao hơn ở nữ, nhóm bệnh nhân không hút thuốc cao hơn nhóm có hút thuốc, nhóm dưới 60 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt

(PS<2) trung vị sống thêm không tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém (PS≥2) với ( $p < 0,001$ ).

Trung vị sống thêm không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có đột biến Exon 19 là 12,7 tháng cao hơn ở nhóm có đột biến Exon 21 là 11,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Đột biến gen tại exon 19 thường hay gặp hơn đột biến gen tại exon 21 và theo một số nghiên cứu kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân có đột biến exon 19 cũng thường cao hơn nhóm có đột biến tại exon 21<sup>7,8</sup>

## V. KẾT LUẬN

Gefitinib mang lại hiệu quả tốt, kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR, có thể áp dụng ở những bệnh nhân có thể trạng yếu. Chỉ số toàn trạng và loại đột biến gen EGFR ảnh hưởng có ý nghĩa đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. GLOBOCAN.** International agency for research on cancer. 2020.
- 2. Wakelee H, Kelly K, Edelman MJ.** 50 Years of Progress in the Systemic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2014;(34):177-189. doi:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.177
- 3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.** Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2002;346(2):92-98. doi:10.1056/NEJMoa011954
- 4. Mok TS, et al.** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692680.
- 5. Nguyễn Văn Cao.** Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tại Bệnh viện K. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. Published online 2019:224-229.
- 6. Ohe Y, Imamura F, Nogami N, et al.** Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. Jpn J Clin Oncol. 2019;49(1):29-36. doi:10.1093/jjco/hyy179
- 7. Jiang H, Zhu M, Li Y, Li Q.** Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer. Mol Clin Oncol. 2019;11(3):301-308. doi:10.3892/mco.2019.1881
- 8. Đỗ Thị Phương Chung, Nguyễn Lam Hòa, Trần Văn Thuận (2015).** Đánh giá bước đầu hiệu quả thuốc Gefitinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Số 4.:200-203.