

## ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG TKIS SAU 3 THÁNG TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Lê Chí Hiếu<sup>1</sup>, Lê Thị Khánh Tâm<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb - IV điều trị TKIs bước 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

Đánh giá đáp ứng, độc tính sau 3 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ sau điều trị TKIs thế hệ 1 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb - IV tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

**Đối tượng phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 45 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb - IV điều trị TKIs thế hệ 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị từ 6/2015 đến 9/2022.

**Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%, trung vị PFS 12,9 tháng, trung vị OS 21,56 tháng. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2 - 4 tuần bắt đầu điều trị và tiếp tục giảm thêm sau đó. Các tác dụng phụ thường gặp: ban trên da, viêm móng, tăng men gan, mệt mỏi ở mức độ nhẹ,

tỷ lệ gặp tác dụng phụ mức độ nặng cần giảm liều hay đổi thuốc thấp.

**Kết luận:** Điều trị TKIs bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến

gen EGFR nhạy cảm với TKIs cho kết quả đáp ứng tốt, độc tính có thể chấp nhận được.

**Từ khóa:** TKIs, Erlotinib, Gefitinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, tiên xa, di căn.

### SUMMARY

#### RESULT OF FIRSTLINE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR -TKIS AN HUU NGHI HOSPITAL

**Objective:** Clinical and complementary characteristics of advanced or metastasis Non-small cell lung cancer.

Response, PFS, OS and toxicity of first-line treatment TKIs on mutated EGFR Non-small cell lung cancer patients.

**Patients and methods:** Retrospective describe method, 45 mutated EGFR Non-small cell lung cancer patients, stage IIIb or IV get first-line treatment with TKIs (Erlotinib or Gefitinib) at Huu Nghi Hospital from 6/2015 to 9/2022.

**Results:** ORR: 62,2%; disease control rate: 93,3%; median PFS 12.9 months; median OS 21,56 months. Clinical systems withdrew after 2 - 4 weeks of treatment. Most common side effects include: rash, transamin elevated, fatigue; all side effect at low grade.

**Conclusion:** First-line treatment with TKIs on stage IIIb – IV mutated EGRF non-small cell lung cancer has good response rate and well tolerable toxicity.

**Keywords:** TKIs, Erlotinib, Gefitinib, Advanced lung cancer, metastased.

<sup>1</sup>ThS.BS. Bệnh viện Hữu Nghị

<sup>2</sup>TS.BS. Bệnh viện Hữu Nghị

Chịu trách nhiệm chính: Lê Chí Hiếu

Email: dr.lehieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một ung thư thường gặp nhất ở nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân phổ biến gây tử vong trên toàn cầu. Ung thư phổi có xu hướng tăng nhanh, tỷ lệ mắc đứng hàng thứ nhất và tử vong đứng hàng thứ hai ở nam giới<sup>3</sup>. Theo Globocan 2020, ước tính có khoảng 2,2 triệu trường hợp mới mắc trong năm 2020 chiếm 11,4% tổng số các loại ung thư, trong đó 58% xảy ra ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có hơn 26.000 bệnh nhân mới. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỉ lệ tử vong do ung thư phổi hiện nay còn khá cao. Do ở giai đoạn sớm triệu chứng bệnh thường nghèo nàn và không đặc hiệu, nên có khoảng 2/3 số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn. Từ vài năm trở lại đây, ngày càng nhiều bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được tiếp cận các TKIs (Gefitinib, Erlotinib) để điều trị bước 1 đã cho kết quả khả quan<sup>6</sup> đặc biệt trong trường hợp có di căn não. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hiệu quả của TKIs khi điều trị đơn lẻ hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị tại vùng như xạ trị toàn não, xạ phẫu, phẫu thuật...<sup>8,4</sup>. Các nghiên cứu trong nước về hiệu quả cũng như tác dụng phụ của TKIs đã được nghiên cứu nhưng chưa nhiều đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân tuổi cao như bệnh nhân của Bệnh viện Hữu Nghị, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu ngày với mục tiêu:

- Đặc điểm bệnh lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb - IV điều trị TKIs bước 1 tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

- Đánh giá đáp ứng, độc tính sau 3 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ khi điều trị TKIs thế

hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIb - IV tại khoa Ung Bướu – Bệnh viện Hữu Nghị.

## II. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng:** 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi giai đoạn IIIb – IV có xét nghiệm gen EGFR đột biến nhạy cảm với thuốc ức chế Tyrosin kinase (TKIs). Điều trị bước 1 với TKIs (Erlotinib hoặc Gefitinib) từ tháng 6/2015 đến 9/2022.

### 2.2. Tiêu chuẩn chọn lựa

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IIIb – IV (theo AJCC 7). Các bệnh nhân giai đoạn IIIb không phù hợp để điều trị hóa xạ đồng thời hoặc tia xạ do cao tuổi, thể trạng yếu hoặc có bệnh lý nặng nề kèm theo.

- Giải phẫu bệnh lý: Ung thư phổi không tế bào nhỏ. Xét nghiệm gen EGFR có đột biến nhạy thuốc. Các bệnh nhân có đột biến T790M tiên phát cùng đột biến gen EGFR nhạy TKIs cũng được chọn lựa (thời điểm quyết định điều trị TKI thế hệ 3 chưa khả dụng và ngoài khả năng chi trả của người bệnh).

- Có các tổn thương đo được.

- Chưa điều trị hóa chất trước đó.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả hồi cứu.

- Tất cả bệnh nhân được sử dụng liệu TKIs theo liều khuyến cáo của nhà sản xuất (Erlotinib 150mg/ngày hoặc Gefitinib 250mg/ngày). Theo dõi độc tính thường xuyên 1 - 2 tuần/lần bằng khám lâm sàng và xét nghiệm máu nếu cần thiết.

- Tất cả các bệnh nhân được đánh giá trước điều trị và thời điểm điều trị TKIs được 3 tháng về lâm sàng, cận lâm sàng (CT scan toàn thân, hoặc CT ngực bụng + MRI sọ não,

xét nghiệm máu đánh giá chức năng gan thận, tổng phân tích máu ngoại vi, nồng độ CEA). Các tổn thương di căn và tổn thương nguyên phát được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.12.

- Theo dõi trong quá trình điều trị và đánh giá độc tính theo bảng phân loại độc tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2003, mỗi 2 tuần.

- Ghi nhận thời gian bệnh tiến triển từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc đến khi ngừng điều trị. Thời gian sống còn toàn bộ tính từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc đến thời điểm bệnh nhân tử vong.

**2.4. Xử lý số liệu:** Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Nhóm tuổi hay gặp nhất là trên 70 tuổi chiếm trên 80% số bệnh nhân, tuổi cao nhất là 87 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam: 73,4%, nữ là 26,6%.

- Các triệu chứng đầu tiên xuất hiện theo mức độ phổ biến nhất bao gồm: Mệt mỏi, ho kéo dài, đau tức ngực, khó thở, ho máu.

- Tình trạng bệnh lý kèm theo: 57,8% bệnh nhân có bệnh mạn tính kèm theo, hay gặp nhất là tim mạch sau đó là tiểu đường và các bệnh lý khác.

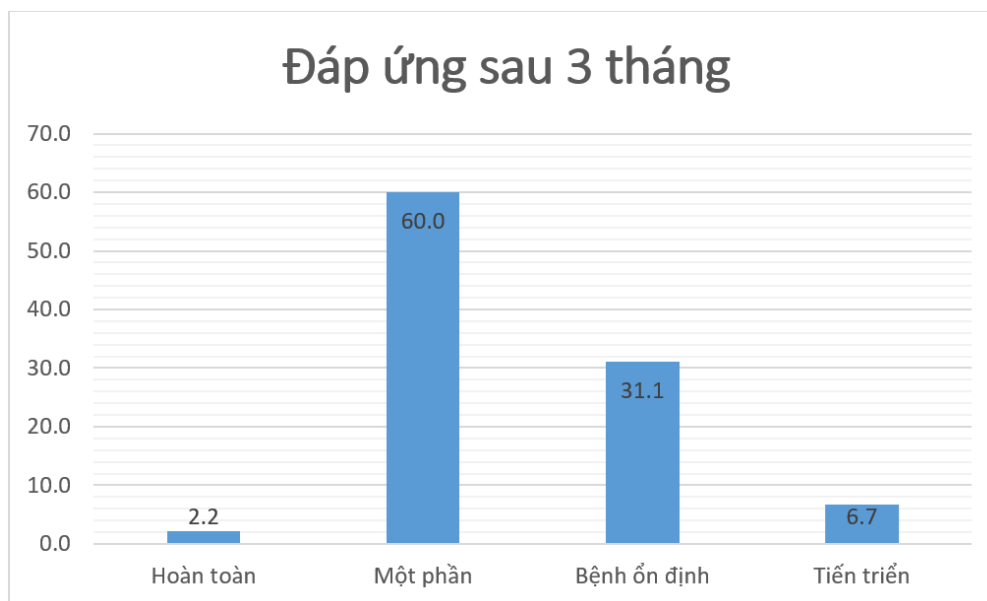
- Các vị trí đột biến gen EGFR hay gặp nhất là exon 19: 55,6% (chủ yếu đột biến mất đoạn), exon 21: 42,2% (chủ yếu đột biến L858R) và có 1 trường hợp đột biến exon 18: (G719C).

- Các tạng thường gặp di căn: phổi: 60%; xương: 33,33%; não: 13,33%; gan: 8,89%. Trong đó 95,56% có ít nhất 1 tổn thương di căn, 53,33% có ít nhất 2 tổn thương di căn và 11,11% có 3 tổn thương di căn.

- Thuốc điều trị: Erlotinib: 24,4%; Gefitinib: 75,6%.

#### 3.2. Đáp ứng điều trị trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh sau 3 tháng, PFS và OS

##### 3.2.1. Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị



Hình 1. Đáp ứng sau 3 tháng điều trị

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ : 62,2%.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh: 93,3%.

### 3.2.2. Đánh giá về lâm sàng sau 3 tháng điều trị

**Bảng 1. Đáp ứng lâm sàng sau điều trị 3 tháng**

Triệu chứng lâm sàng	Ho		Dịch màng phổi		Khó thở	
	n	%	n	%	n	%
Ổn định	18	40,0	31	68,9	37	82,2
Tăng	1	2,2	2	4,4		
Giảm	26	57,8	12	26,7	8	17,8
Tổng	45	100,0	45	100,0	45	100

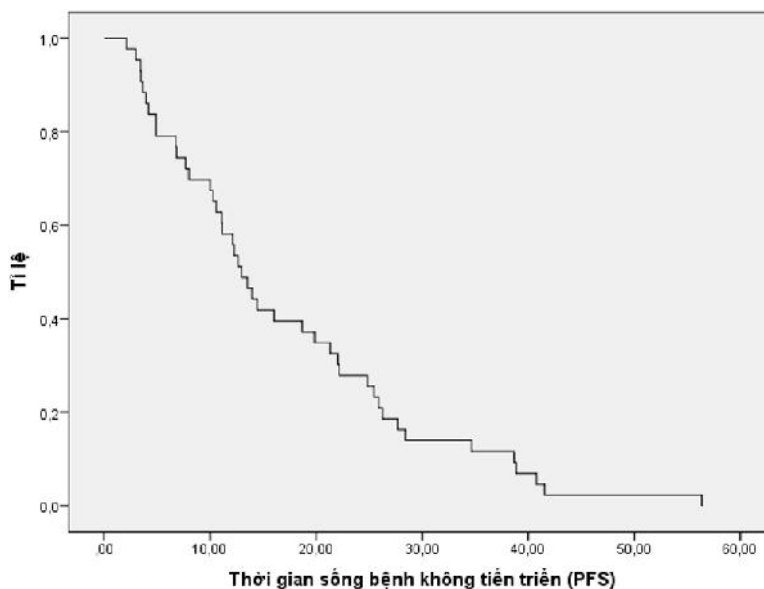
### 3.2.3. Đánh giá tổn thương theo tiêu chuẩn RECIST trên chẩn đoán hình ảnh

**Bảng 2. Đáp ứng của tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh**

Tổn thương đích	Khối u chính		Tổn thương di căn	
	n	%	n	%
Hoàn toàn	1	2,2	1	2,2
Một phần	27	60,0	21	46,7
Bệnh ổn định	14	31,1	18	40,0
Tiến triển	3	6,7	5	11,1
Tổng	45	100,0	45	100,0

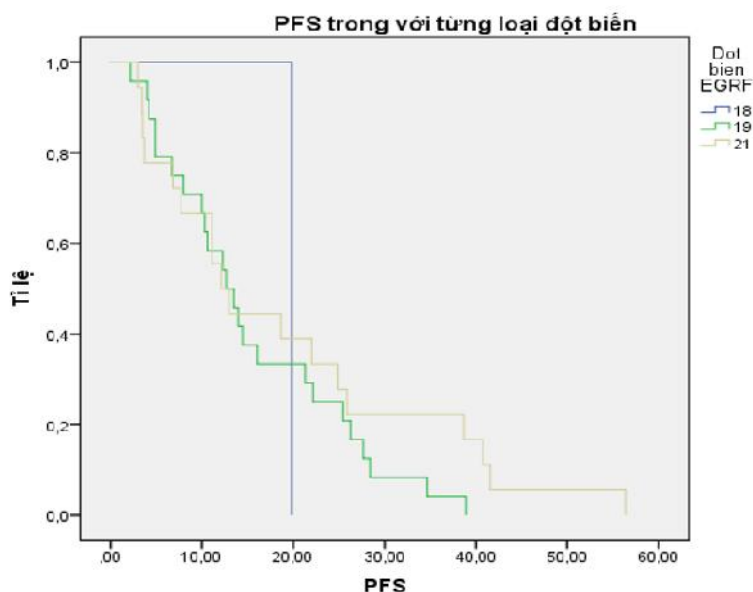
### 3.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS)

- Thời gian sống bệnh không tiến triển



**Hình 2. Thời gian sống bệnh không tiến triển**

- Trung vị PFS theo Kaplan-Meier: 12,9 tháng.



**Hình 3. PFS trên từng nhóm đột biến gen EGFR**

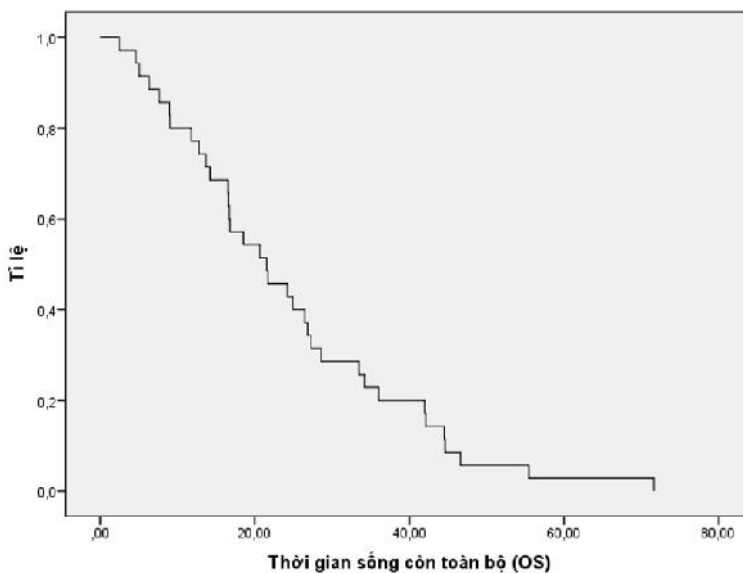
- PFS trên các nhóm đột biến gen EGFR.

	<b>Exon 19</b>	<b>Exon 21</b>
Số lượng (n)	24	18
Trung vị PFS (tháng)	12,6	12,1

**Bảng 3. Trung vị PFS trên từng nhóm đột biến gen EGFR**

- Sự khác biệt PFS trên nhóm bệnh nhân mang đột biến exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,322$ .

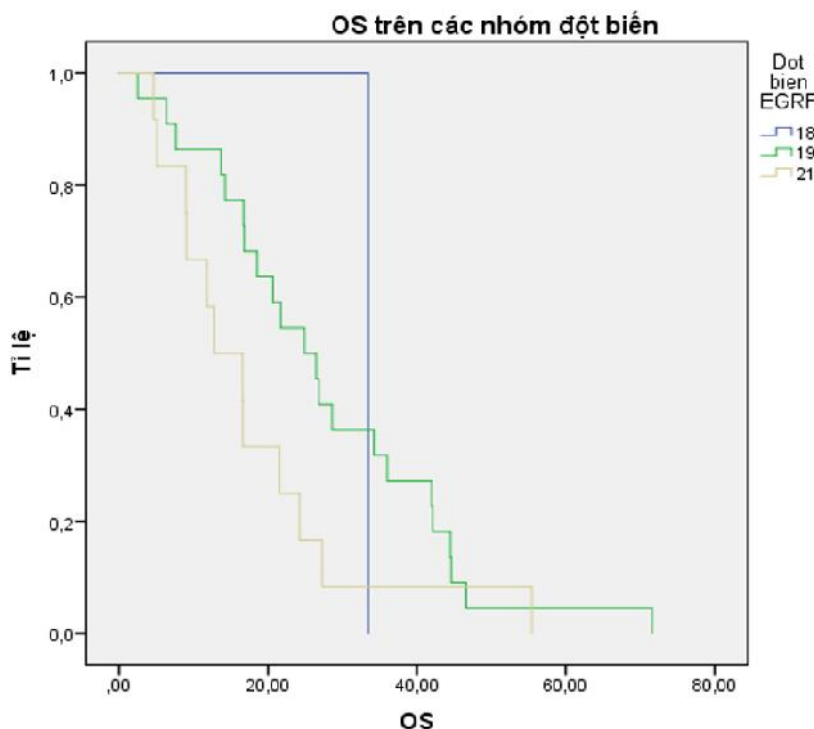
### 3.4. Thời gian sống còn toàn bộ (OS)



**Hình 4. Thời gian sống còn toàn bộ**

- Trung vị OS theo Kaplan – Meier: 21,56 tháng.

- OS trên các nhóm đột biến gen EGFR.



**Hình 5. Thời gian sống còn toàn bộ trên các nhóm đột biến gen EGFR**

**Bảng 4. Trung vị OS trên các nhóm đột biến gen EGFR**

	<b>Exon 19</b>	<b>Exon 21</b>
Số lượng (n)	24	18
Trung vị PFS (tháng)	24,9	12,8

- Sự khác biệt về OS ở nhóm bệnh nhân mang đột biến gen EGFR exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,092$ .

### 3.5. Tác dụng không mong muốn

- Tác dụng phụ thường gặp mức độ vừa trở lên

**Bảng 5. Tác dụng phụ mức độ vừa – nặng thường gặp**

<b>Tác dụng phụ</b>	<b>Tất cả mức độ %(n)</b>	<b>Mức độ vừa – nặng %(n)</b>
Ban đỏ trên da	66,6 (30)	20 (9)
Viêm móng	55,5 (25)	17,8 (8)
Tiêu chảy	22,2 (10)	4,4 (2)
Khô da	48,8 (22)	15,6 (7)
Mệt	71,1 (32)	8,9 (4)
Nôn	6,6 (3)	2,2 (1)
Viêm dạ dày	11,1 (5)	4,4 (2)
Gầy sút	17,7 (8)	4,4 (2)
Viêm kết mạc	20 (9)	4,4 (2)
Tăng men gan	28,8 (13)	20 (20)

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi và tình trạng bệnh lý kèm theo: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu ở mức cao: trung bình 75 tuổi, với số bệnh nhân trên 70 tuổi lớn hơn 80% so với các nghiên cứu của các tác giả khác<sup>7,1</sup>. Cũng do đặc điểm cao tuổi nên số lượng bệnh nhân có bệnh kèm theo cũng rất cao tới gần 60% số bệnh nhân có bệnh kèm theo chủ yếu là bệnh lý tim mạch, nội tiết. Đây là một đặc điểm làm cho việc theo dõi tác dụng phụ cũng như tần suất xuất hiện tác dụng phụ nhiều hơn so với bệnh nhân trong các nghiên cứu khác<sup>7</sup>.

Các triệu chứng đầu tiên xuất hiện hay gặp nhất là mệt mỏi, ho kéo dài hoặc đau ngực, các triệu chứng này không đặc hiệu và mơ hồ, dễ bị nhầm lẫn với các tình trạng bệnh lý khác<sup>6</sup>. Cũng do đó, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi bệnh ở giai đoạn 4 (gần 90%) chỉ có một tỉ lệ nhỏ (10%) bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn 3. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác<sup>7,9</sup>.

### 4.2. Kết quả điều trị

- Có 24,4% số trường hợp dùng Erlotinib và 75,6% dùng Gefitinib, tuy nhiên sự khác biệt về kết quả điều trị của hai thuốc này không khác biệt<sup>10,5</sup>. Sự chọn lựa thuốc dựa trên thảo luận với người bệnh về tác dụng phụ thường gặp hơn với mỗi thuốc.

- Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị: Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 93,3%, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước<sup>7,1</sup>.

Trong số các bệnh nhân trong nghiên cứu có một bệnh nhân mang đột biến gen EGFR exon 18 là đột biến EGFR-G719C thuộc nhóm đột biến exon 18 có đáp ứng một phần với các EGFR-TKI với OS đạt 17.9 tháng<sup>4</sup>.

Do đó bệnh nhân vẫn được chỉ định dùng Gefitinib để điều trị.

- Các triệu chứng: Ho, tràn dịch màng phổi, khó thở là các triệu chứng phổ biến của bệnh ở giai đoạn muộn, các triệu chứng này thường giảm khá rõ trên những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rầm rộ. Sự thuyên giảm các triệu chứng quan sát thấy trong khoảng 2 - 4 tuần sau khi dùng thuốc. Và tiếp tục giảm trong thời gian sau đó.

- Thời gian sống bệnh không tiến triển: Trung vị PFS 12,9 tháng tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước<sup>1,7</sup>. Sự khác biệt về PFS của hai nhóm bệnh nhân mang hai đột biến gen phổ biến exon 19 và 21 không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,322$ .

- Thời gian sống còn toàn bộ trung vị: 21,56 tháng, cao hơn so với các tác giả khác<sup>1,7</sup>, kết quả này có thể lý giải bởi bác bước điều trị sau khi bệnh nhân tiến triển với thuốc thế hệ 1, một số lớn bệnh nhân được chuyển sang điều trị TKIs thế hệ 3. OS trên hai nhóm bệnh nhân mang đột biến gen exon 19 và 21 khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,092$ .

- Tác dụng không mong muốn

• Tác dụng phụ thường gặp thấy trên hầu hết bệnh nhân đều là các tác dụng phụ của nhóm thuốc TKIs nhưng trong đa số trường hợp đều mức độ nhẹ không cần xử trí và bệnh nhân vẫn có thể tiếp tục dùng thuốc. Các tác dụng phụ này thường sẽ giảm bớt theo thời gian dùng thuốc.

• Có khoảng 20% số trường hợp xuất hiện độc tính độ vừa – nặng phải giảm liều hoặc đổi thuốc. Nhưng không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị vì độc tính của thuốc.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn ở độ tuổi cao với số bệnh nhân trên 70 chiếm

hơn 80% số bệnh nhân nghiên cứu, 57,8% số bệnh nhân có bệnh kèm theo. Đáp ứng điều trị với TKIs trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa di căn có đột biến gen EGFR nhạy với TKIs sau 3 tháng: tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 62,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 93,3%. Thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị là 12,9 tháng, thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 21,56 tháng. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2 - 4 tuần bắt đầu điều trị và tiếp tục giảm thêm sau đó. Các tác dụng phụ thường gặp ở mức độ nhẹ, tỉ lệ gặp tác dụng phụ mức độ nặng cần giảm liều hay đổi thuốc thấp.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bai H, Xiong L, Han B.** The effectiveness of EGFR-TKIs against brain metastases in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther.* 2017;10:2335-2340. doi:10.2147/OTT.S129809.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Globocan 2020.**
- Li K, Yang M, Liang N, Li S.** Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution. *Oncol Rep.* 2017;37(3):1347-1-358. doi:10.3892/or.2017.5409.
- Lim SH, Lee JY, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ.** Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2014;9(4):506-511. doi:10.1097/JTO.000000000000095.
- Nguyễn Văn H, Lê Chính Đ, Lê Văn Q.** Ung Thư Học. Nhà xuất bản Y học; 2015.
- Phạm Mai Thủy T, Phạm Như H, Phan Cảnh D, Nguyễn Thanh Á, Phan Thị Đỗ Q, Nguyễn Thị Diệu M.** Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs). *Tạp chí học lâm sàng.* 2018;50:60-67.
- Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al.** Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J.* 2011;37(3):624-631. doi:10.1183/09031936.00195609.
- Wu YL, Chu DT, Han B, et al.** Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8(3):232-243. doi:10.1111/j.1743-7563.2012.01518.x.
- Xie Y, Liang J, Su N.** [Gefitinib versus Erlotinib as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015;35(3):446-449.