

# GEFITINIB ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR DƯƠNG TÍNH

Phạm Văn Luận<sup>✉</sup>, Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải, Bùi Thị Thanh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng Gefitinib. Đây là nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc ở 120 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, đột biến gen EGFR dương tính điều trị bước 1 bằng thuốc Gefitinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Kết quả, tại 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 59,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh 95,8%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 14,5 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 33 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân nữ, bệnh nhân không hút thuốc và bệnh nhân có toàn trạng tốt. Tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 12 tháng là 63,3%, 24 tháng 25%, 36 tháng 5,8%, 48 tháng 2,5%, 60 tháng 0,8%. Tác dụng không mong muốn gặp ở 59,2% bệnh nhân, Tóm lại, Gefitinib là lựa chọn hiệu quả để chỉ định điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính, đặc biệt, nó mang lại lợi ích về sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân nữ giới và nhóm bệnh nhân không hút thuốc.

**Từ khoá:** ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR, Gefitinib bước một.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột biến gen EGFR là loại đột biến gen thường gặp ở bệnh nhân người châu Á mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) với tỉ lệ 40 – 50%, trong khi đó, bệnh nhân không phải nguồn gốc châu Á, tỉ lệ của đột biến gen này chỉ khoảng 10 – 15%.<sup>1</sup> Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm trên Thế giới cho thấy, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính đáp ứng tốt với các thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKIs), trong đó TKI thế hệ 3 Osimetinib có hiệu quả vượt trội hơn so với TKIs thế hệ 1 (Gefitinib và Erlotinib) trong điều trị bước 1 ở nhóm bệnh nhân này.<sup>2,3,4</sup>

Các TKIs thế hệ 2 bao gồm Afatinib và Dacomitinib cũng có hiệu quả tốt hơn so với hóa trị khi có đột biến gen EGFR dương tính ở bệnh nhân UTPKTBN<sup>5</sup>. Ở Việt Nam, các TKIs đã được sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính. Tuy nhiên, trong khi Osimetinib còn sử dụng hạn chế do giá thành đắt và chưa được chi trả bởi bảo hiểm y tế, thì các TKIs thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn được ưu tiên hơn cả. Khi đó, các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các TKIs trên bệnh nhân người Việt Nam là rất quan trọng. Hiện nay đã có một số nghiên cứu về hiệu quả của Erlotinib, Gefitinib và Afatinib trong điều trị bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa ở một số trung tâm y tế lớn trong nước, tuy nhiên số lượng nghiên cứu chưa nhiều và số lượng bệnh nhân còn ít.<sup>6,7,8,9</sup>

Tác giả liên hệ: Phạm Văn Luận, Khoa Nội Hô hấp,  
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Email: drluan108@gmail.com

Ngày nhận: 17/07/2020

Ngày được chấp nhận: 03/09/2020

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng Gefitinib.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

120 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa được điều trị đích bước 1 bằng thuốc Gefitinib tại Khoa Nội Hô hấp – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 năm 2016 đến hết tháng 1 năm 2020.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IIIC và IV theo phân loại giai đoạn phiên bản 8 của AJCC.

+ Bệnh nhân trên 18 tuổi

+ Chưa được điều trị hóa chất trước đó

+ Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I – IIIA

+ Bệnh nhân có bất cứ bằng chứng nào về dị ứng nặng với thuốc Gefitinib

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu tiền cứu

*Phương pháp lấy mẫu:* lấy mẫu thuận tiện.

*Các bước tiến hành:*

- Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, sinh thiết khối u hoặc chọc dịch màng phổi để có chẩn đoán xác định.

- Các loại bệnh phẩm được sử dụng để làm xét nghiệm đột biến gen EGFR: mảnh sinh thiết, khối u sau phẫu thuật, khối tế bào dịch màng phổi.

- Phối hợp với Khoa Giải phẫu bệnh khoanh vùng có tế bào ung thư.

- Gửi mẫu bệnh phẩm đã đọc giải phẫu bệnh làm xét nghiệm đột biến gen EGFR.

- Xét nghiệm đột biến gen EGFR được thực hiện bằng phương pháp Realtime PCR có kẹp peptide, phân tích trên hệ thống ABI 7500 Fast - tại Khoa Sinh học phân tử - Bệnh viện TWQĐ 108. Đây là phương pháp xét nghiệm đã được ngoại kiểm.

- Điều trị Gefitinib bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính.

*Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:*

- Thuốc điều trị: IRESSA 250mg của Hãng Aztra Zeneca, mỗi ngày uống 1 viên, có thể uống nguyên viên hoặc để viên thuốc tự tan trong cốc nước rồi uống hoặc bơm qua Sond dạ dày.

- Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Các bệnh nhân kháng thuốc Gefitinib được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để xác định các đột biến kháng thuốc. Sau đó, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng thuốc TKI thế hệ 3 nếu có T790M dương tính, điều trị bằng các thuốc kháng ALK hoặc ROS 1 nếu xuất hiện 2 loại đột biến này. Các bệnh nhân không có đột biến kháng thuốc sẽ nhận được điều trị hóa chất nếu thể trạng cho phép.

- Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) phiên bản 4.03 – 2010.

- Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã

điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị.

- Toàn trạng của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm ECOG: 0 đến 2 điểm được coi là toàn trạng tốt, 3 – 4 điểm được coi là toàn trạng kém.

- Thời gian phân tích kết quả: tháng 05 năm 2020.

*Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:*

- Tiêu chuẩn chính: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progressive Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (Overall Response Rate - ORR).

- Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh (Control Disease Rate), tỉ lệ sống thêm tại các

điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng, 60 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

### 3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 4. Đạo đức nghiên cứu

- Các nội dung của bản thảo chưa được đăng tải ở các tạp chí khác.

- Bản thảo chưa được gửi xem xét phê duyệt ở một tạp chí khác.

- Tất cả các tác giả đều có đóng góp một cách đáng kể vào quá trình nghiên cứu hoặc chuẩn bị bản thảo và cùng chịu trách nhiệm về các nội dung của bản thảo.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Các đặc điểm	Số lượng (n = 120)	Tỷ lệ (%)
<b>Tuổi trung bình</b>	66,11 ±11,72	(29 - 88 )
≥60	85	70,8
<60	35	29,2
<b>Giới</b>		
Nam	58	48,3
Nữ	62	51,7
<b>Hút thuốc</b>		
Có	54	45
Không	66	55

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,11±11,72 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 70,8%. Bệnh nhân nữ và không hút thuốc lá chiếm tỉ lệ cao hơn, lần lượt là 51,7% và 55%.

Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số với 93,3%, còn tỉ lệ bệnh nhân UTPKTBN chưa phân tít là 6,7%. Không có bệnh nhân ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn và ung thư biểu mô tuyến – vảy trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Trong số 120 bệnh nhân điều trị đích có 81 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19, còn đột biến gen ở exon 21 có 39 bệnh nhân.

**Bảng 2. Đặc điểm về kết quả mô bệnh học và vị trí đột biến gen EGFR**

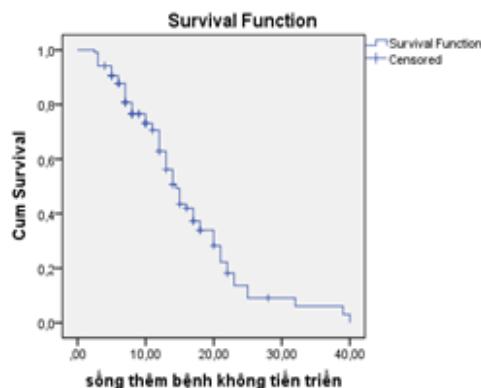
Các đặc điểm	Số lượng (n = 120)	Tỷ lệ (%)
Mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	112	93,3
Ung thư biểu mô vảy	0	0
Ung thư biểu mô tế bào lớn	0	0
Ung thư biểu mô tuyến-vảy	0	0
UTPKTBN chưa phân typ	8	6,7
Vị trí đột biến gen		
Exon 19	81	67,5
Exon 21(L858R)	39	32,5

## 2. Kết quả điều trị đích bằng thuốc Gefitinib

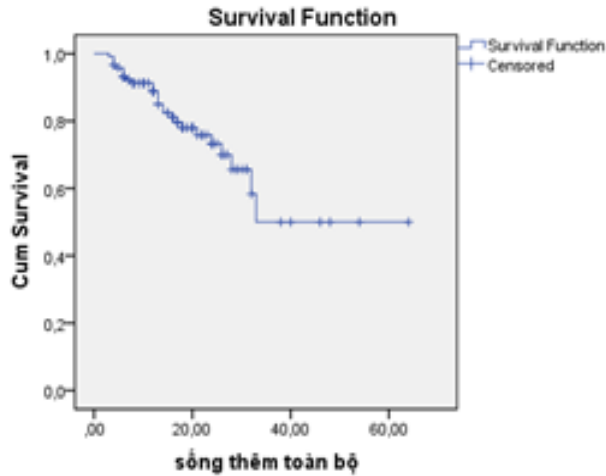
**Bảng 3. Thời gian theo dõi và tỉ lệ đáp ứng sau 3 tháng**

Thời gian theo dõi trung bình	16,44 ±10,7 (3 – 63 tháng)	
Mức độ đáp ứng	Số lượng (n=120)	Tỉ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	2,5
Đáp ứng một phần	68	56,7
Bệnh ổn định	44	36,6
Bệnh tiến triển	5	4,2
Tỉ lệ kiểm soát bệnh		95,8
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ		59,2

Thời gian theo dõi trung bình là 16,44 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 63 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,5%, đáp ứng 1 phần 56,7%, bệnh ổn định 36,6%, bệnh tiến triển 4,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 95,8%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 59,2%.

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

Trung vị PFS là 14,5 ± 0,86 tháng (CI 95%: 12,8 –16,1)



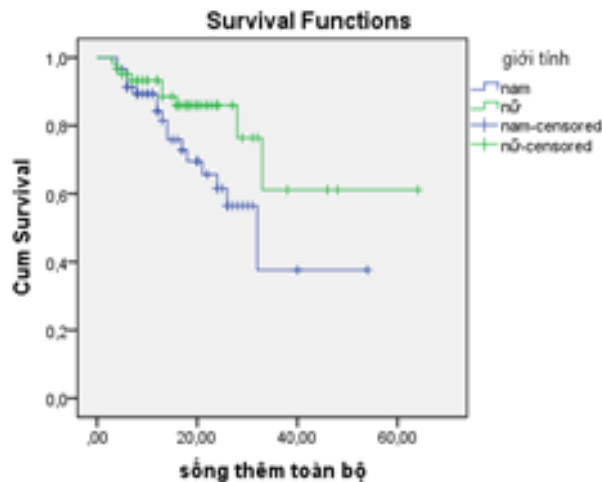
**Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ: 33 tháng (CI 95%: NR – NR)

**Bảng 4. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau**

Thời gian		12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	60 tháng
Tỷ lệ sống thêm	Số lượng	76	30	7	3	2
	Tỷ lệ%	63,3	25	5,8	2,5	1,7

Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 63,3%, thời điểm 24 tháng 25%, 36 tháng 5,8%, 48 tháng 2,5% và 60 tháng 1,7%



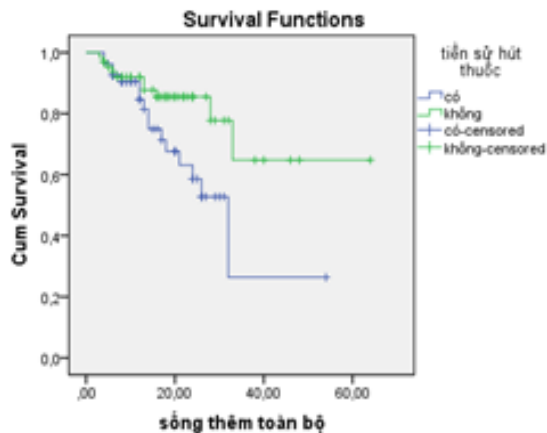
**Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và giới tính**

Trung vị OS ở nữ giới dài hơn nam giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,049$ .

Trung vị PFS toàn trạng tốt:  $15 \pm 1,35$

Trung vị PFS toàn trạng kém:  $14 \pm 1,06$

$p = 0,48$



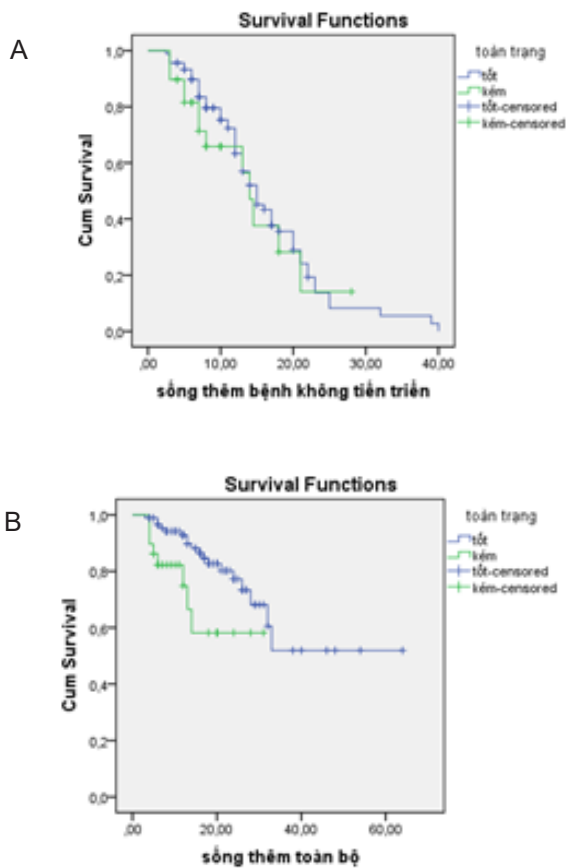
**Biểu đồ 4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với tiền sử hút thuốc**

Trung vị OS ở bệnh nhân không hút thuốc lá dài hơn bệnh nhân hút thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,025$ .

Trung vị OS toàn trạng tốt: NR

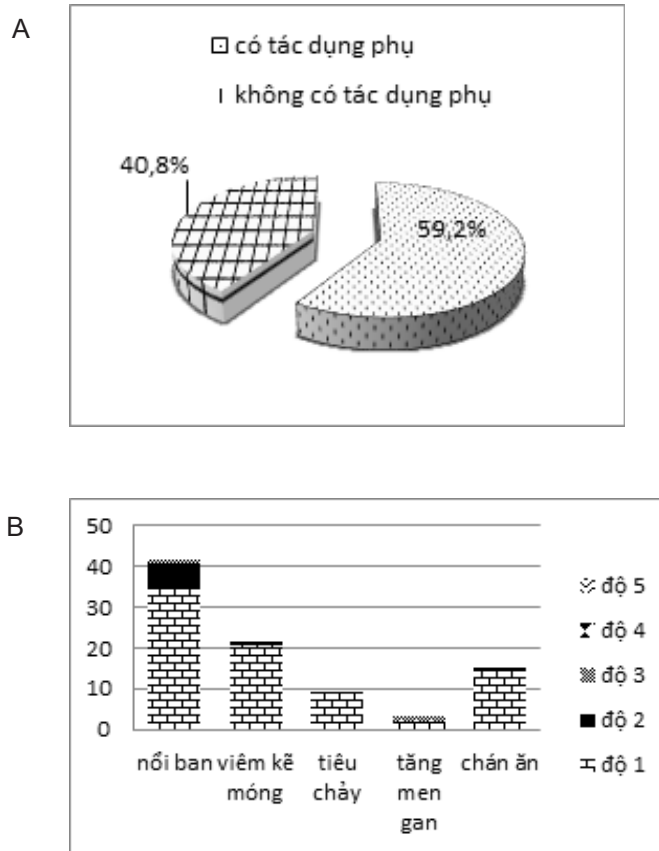
Trung vị OS toàn trạng kém: NR

$p = 0,02$



**Biểu đồ 5. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm và toàn trạng của bệnh nhân**

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có toàn trạng tốt (ECOG 0 – 2 điểm) với bệnh nhân có toàn trạng kém (ECOG 3 – 4 điểm) ( $p > 0,05$ ). Thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân có toàn trạng tốt kéo dài hơn nhóm có thang điểm toàn trạng kém, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 6. Tác dụng không mong muốn**

Tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp ở 59,2% số bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 41,7%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng, chán ăn, tiêu chảy, tăng men gan. Đặc biệt có 2 bệnh nhân có tăng men gan độ 3, chiếm 1,7%. Không gặp trường hợp nào có ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Không có số liệu về tổn thương phổi kể do thuốc Gefitinib.

#### IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu trong nước và trên Thế giới cho thấy, tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi, tuổi càng cao, nguy cơ này càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,11 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 70,8%. Tuy nhiên,

kết quả này cũng phản ánh tình trạng trẻ hóa về độ tuổi của bệnh nhân ung thư phổi khi có bệnh nhân dưới 30 tuổi. Sự trẻ hóa này được giải thích do tình trạng hút thuốc lá ở người trẻ tuổi ngày càng cao. Theo thống kê, có đến 85 – 90% bệnh nhân mắc ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc. Ngoài ra, ô nhiễm môi trường bởi khói bụi, hóa chất cũng là một trong các yếu tố làm tăng nguy cơ ung thư phổi<sup>5</sup>.

Bệnh nhân nữ trong nghiên cứu này chiếm tỉ lệ cao nam giới với 51,7%, bên cạnh đó tỉ lệ bệnh nhân không hút thuốc lá cũng chiếm tỉ lệ cao hơn với 55%. Các nghiên cứu về ung thư phổi nhìn chung đều cho thấy nam giới và người hút thuốc lá hay mắc ung thư phổi hơn nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc lá. Nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng thuốc điều trị đích. Do đó, kết quả của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen EGFR thường gặp hơn ở bệnh nhân nữ giới và không hút thuốc<sup>1</sup>.

Về kết quả mô bệnh học, trong nghiên cứu này chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân tủy ung thư biểu mô tuyến với 93,3%, còn tỉ lệ bệnh nhân UTPKTBN chưa phân tủy là 6,7%. Không có bệnh nhân ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn và ung thư biểu mô tuyến – vảy trong nhóm bệnh nhân được điều trị bước 1 ở nghiên cứu này. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới, khi đột biến gen EGFR thường gặp ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hơn các tủy biểu mô khác.<sup>1,5</sup> Chúng tôi cũng đánh giá về vị trí đột biến gen EGFR ở 120 bệnh nhân được điều trị đích thì thấy 81 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19, còn đột biến gen ở exon 21 (L858R) có 39 bệnh nhân. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen EGFR ở vị trí exon 19 chiếm tỉ lệ cao hơn exon 21<sup>2,3,4</sup>.

Vấn đề hiệu quả của các thuốc điều trị ức chế Tyrosine Kinase đã được khẳng định bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên thế giới và được đưa vào các Hướng dẫn thực hành điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.<sup>2,3,4,5</sup> Tại Việt Nam, các thuốc điều trị đích bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, trong đó TKI thế hệ 1 (Gefitinib và Erlotinib) được sử

dụng nhiều hơn cả<sup>6,7,9</sup>. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của Gefitinib ở 120 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa với thời gian theo dõi trung bình là 16,44 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 63 tháng. Về đáp ứng điều trị tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,5%, đáp ứng 1 phần 56,7%, bệnh ổn định 36,6%, bệnh tiến triển 4,2%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 95,8%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 59,2%. Trong nghiên cứu IPASS, ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 71,2% đối với nhóm điều trị đích cao hơn hẳn so với nhóm điều trị hóa chất với 47,3%<sup>2</sup>, còn trong nghiên cứu NEJ002 tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 73,7%<sup>3</sup>. Các kết quả này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Về vấn đề theo dõi và đánh giá đáp ứng của các bệnh nhân điều trị đích, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối với thuốc Gefitinib đã thực hiện trong khoảng thời gian mỗi 6 – 8 tuần và đưa ra kết quả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) ở nhóm điều trị đích lần lượt là 9,8 tháng và 10,8 tháng ở nghiên cứu IPASS và NEJ002<sup>2,3</sup>. Trong nghiên cứu FLAURA, so sánh hiệu quả giữa thuốc Osimetinib với TKIs thế hệ 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính, các tác giả Nhật Bản đã có một phân tích riêng trên 120 bệnh nhân người Nhật Bản về hiệu quả của Gefitinib so với Osimetinib<sup>10</sup>. Kết quả trung vị PFS ở nhóm điều trị Gefitinib là 13,8 tháng, cao hơn so với trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trước đó. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi đánh giá thời gian sống thêm của bệnh nhân, kết quả là trung vị PFS là 14,5 tháng, còn trung vị OS là 33 tháng. Tỉ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 63,3%, thời điểm 24 tháng 25%, 36 tháng 5,8%, 48 tháng 2,5% và 60 tháng 0,8%. Sự khác biệt về trung vị PFS có thể giải thích do khoảng cách thời gian đánh giá điều trị trong nghiên cứu này thường



là cách nhau 3 tháng hoặc sớm hơn nếu bệnh nhân có triệu chứng của bệnh tiến triển, do đó có thể có sự chênh lệch về thời gian PFS thực tế so với bằng chứng tiến triển trên các biện pháp chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, nhìn vào đồ thị Kaplan-Meier cũng thấy rằng, có đến trên 40% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có PFS là 15 tháng, đây cũng là một yếu tố dẫn đến trung vị PFS của chúng tôi dài hơn các nghiên cứu khác. Trong khi phân tích thời gian sống thêm của 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bước 1 Gefitinib với thời gian đánh giá đáp ứng là mỗi 2 – 3 tháng, Nguyễn Văn Cao và cs cho kết quả trung vị PFS trong nghiên cứu của tác giả là 10,8 tháng và chỉ có 33,3% bệnh nhân có trung vị PFS ở thời điểm 12 tháng<sup>6</sup>. Kết quả này có thể do cỡ mẫu của tác giả còn nhỏ, thời gian ngắn do đó kết quả chưa phản ánh đúng về thời điểm bệnh tiến triển. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đi phân tích mối liên quan giữa PFS và OS với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như giới tính và tiền sử hút thuốc thì thấy, ở nhóm bệnh nhân nữ và bệnh nhân không hút thuốc lá, thời gian sống thêm toàn bộ kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nam giới, bệnh nhân hút thuốc với  $p < 0,05$ . Kết quả này cho thấy, bệnh nhân nữ và không hút thuốc lá không chỉ có lợi thế về tỉ lệ đột biến gen EGFR cao hơn, mà đây còn là 2 yếu tố tiên lượng tốt về thời gian sống thêm toàn bộ nếu được điều trị đích. So sánh về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ giữa bệnh nhân có thang điểm toàn trạng tốt (ECOG 0 – 2 điểm) và thang điểm toàn trạng kém (ECOG 3 – 4 điểm) chúng tôi thấy rằng, khi điều trị đích bằng Gefitinib cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa ở bệnh nhân có toàn trạng kém không có khác biệt so với bệnh nhân có toàn trạng tốt về trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Trong khi đó, ở

nhóm thể trạng tốt trung vị thời gian sống thêm toàn bộ kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có toàn trạng kém ( $p < 0,05$ ). Do đó, điều trị đích bằng Gefitinib là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính ngay cả khi có toàn trạng kém. Chúng tôi chưa thấy những vấn đề này được đề cập đến trong các nghiên cứu trước đây.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi điều trị đích cho bệnh nhân đó là tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn hay gặp ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng các thuốc TKIs là nổi ban và mụn, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, tiêu chảy, viêm phổi kẽ do thuốc, giảm bạch cầu...tùy thể hệ các TKIs khác nhau mà các nghiên cứu đã đưa ra tỉ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp ở 59,2% số bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 41,7%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng 21,7%, chán ăn 15,0%, tiêu chảy 9,2% và tăng men gan 3,3%. Trong đó có 2 bệnh nhân có tăng men gan độ 3, phải dừng điều trị bằng Gefitinib và chuyển điều trị bằng thuốc đích khác. Tất cả các trường hợp còn lại đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Chúng tôi cũng không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc Gefitinib. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu ở Việt Nam cũng như trên Thế giới về tỉ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích bằng thuốc Gefitinib<sup>2,3,4,6</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 120 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa được điều trị bước 1 bằng thuốc Gefitinib (IRESSA),

chúng tôi thấy: Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,8%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 59,2%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 14,5 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 33 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nữ, nhóm không hút thuốc và nhóm toàn trạng tốt. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm có toàn trạng kém và toàn trạng tốt. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 63,3%, thời điểm 24 tháng 25%, 36 tháng 5,8%, 48 tháng 2,5% và 60 tháng 0,8%. Tác dụng không mong muốn gặp ở 59,2% bệnh nhân, trong đó tỉ lệ bệnh nhân có nổi mẩn chiếm 41,7%, nhưng hầu hết là độ 1 và độ 2. Có 2 bệnh nhân viêm gan độ 3 phải dừng điều trị bằng Gefitinib.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yue-Lun Zhang, Jin-Qiu Yuan, Kai-Fen Wang et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget*. 2016; 7(48): 78985 – 78993.
2. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma, *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 947-958.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGF, *N Engl J Med*. 2010;362: 2380 -2388.
4. J.C.Soria, Y.Ohe, T. Reungwetwattana et al. Osimetinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced non-small cell lung cancer, *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 113 – 125.
5. NCCN Guideline Insights. Non – Small Cell Lung Cancer, version 3.2020, feature updates to the NCCN Guidelines.
6. Nguyễn Văn Cao, Nguyễn Thị Thái Hòa. 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*. 2019; 5: 224 – 229.
7. Đặng Văn Khiêm, Phương Ngọc Anh. Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ung thư phổi giai đoạn IV bằng Erlotinib tại Bệnh viện Phổi Trung ương. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*. 2019; 5: 237 – 244.
8. Nguyễn Thị Thái Hòa, Khổng Văn Quang, Nguyễn Văn Việt và cs. Đánh giá kết quả bước đầu điều trị TKI thế hệ 2 (Afatinib) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*. 2019; 5: 203 – 207.
9. Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Trần Vân Khánh. Erlotinid bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2014; phụ chương 91(5), trang 6 – 12.
10. Yuichiro Ohe, Fumio Imamura, Kazuhiko Nakagawa et al. Osimetinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset, *Japanese journal of clinical oncology*. 2019; 49(1): 29 – 36.

## Summary

### **GEFITINIB FIRST LINE IN ADVANCED STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS EGFR MUTATIONS POSITIVE**

The purpose was to evaluate the result of first line therapy in advanced stage non-small cell lung cancer patients who have EGFR mutations positive. This is a prospective study 120 advanced stage non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations positive were treated by Gefitinib as the first line treatment, they were followed and evaluated every 3 months or when they have symptoms of progressive disease. The results showed, at 3 months after treatment, the overall response rate was 59.2% and the disease control rate was 95.8%. The median progressive free disease was 14.5 months and the median overall survival (OS) was 33 months. The longer OS was statistically significant in female group, non smoker group and patients have good performance status. The ratio of OS after 12 months was 63.3%, 24 months 25%, 36 months 5.8%, 48 months 2.5%, as for 60 months was 0.8%. The adverse events met in 59.2% of patients. Conclusion:, Gefitinib was a effective option to treatment first line in advanced stage non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations positive. Especially, targeted therapy provides the effect of OS for female patients and non smoker patients.

**Key word: non-small cell lung cancer, EGFR mutations, Gefitinib first line**