

Đánh giá kết quả điều trị gefitinib bước một bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến *EGFR* nhạy cảm thuốc ức chế tyrosine kinase

Evaluating treatment results of gefitinib as a first-line therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer harboring sensitive *EGFR* mutations

Nguyễn Thị Phương Thảo*, Nguyễn Việt Long*,
Nguyễn Thanh Ngọc*, Nguyễn Quang Hưng*,
Đặng Thị Thu Hiền*, Phan Thị Thu Hằng*,
Nguyễn Thị Quỳnh Lan*, Phạm Cẩm Phương**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

**Bệnh viện Bạch Mai

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị gefitinib bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến *EGFR* nhạy cảm với thuốc ức chế tyrosine kinase bao gồm tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm và một số tác dụng phụ của nhóm bệnh nhân trên. **Đối tượng và phương pháp:** 58 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IIIC, IV có đột biến *EGFR* được điều trị bước 1 bằng gefitinib tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2015 đến tháng 7/2020. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) là 75,9%, trung vị sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) là 12,5 tháng, trung vị sống thêm toàn bộ (OS) là 21,5 tháng. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là nổi ban dạng mụn trên da (65,5%), các độc tính khác gặp ít, chủ yếu độ I, II. **Kết luận:** Gefitinib đạt được hiệu quả điều trị tốt khi lựa chọn điều trị bước 1 cho nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến *EGFR*. Tác dụng phụ có thể chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ, đột biến gen *EGFR*, thuốc ức chế tyrosine kinase.

Summary

Objective: To assess the overall response rate (ORR), the progressive-free survival (PFS) and the overall survival (OS) for the first-line gefitinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC patients and common side effects. **Subject and method:** 58 NSCLC patients, adenocarcinoma type, *EGFR* positive, stage IIIB/IIIC/IV were treated with first-line Gefitinib from July 2015 to July 2020 at Bach Mai hospital. Retrospective study. **Result:** PFS and OS of the subgroups were recorded to assess the response to the target treatment. Results showed that ORR is 75.9%, median PFS and OS are 12.5 months and 21.5 months, respectively. Common side effects are skin rash with rate of 65.5%; most cases were at grade 1 or 2. **Conclusion:** First-line gefitinib has good treatment effectiveness and can prolong the survival of the advanced NSCLC patients harboring sensitive *EGFR* mutations. Side effects are negligible.

Keywords: Non-small cell lung cancer, *EGFR* mutations, tyrosine kinase inhibitors.

Ngày nhận bài: 11/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 22/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Phương Thảo, Email: nguyenthiphuongthao2802@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất do ung thư trên toàn cầu trong đó có Việt Nam. Theo Globocan 2020, ước tính tại Việt Nam mỗi năm có 26.262 ca UTP mới mắc, đứng thứ 2 về tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới, cụ thể tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 36,8/100.000 dân, ở nữ là 11,8/100.000 dân, tỷ lệ tử vong đứng thứ 2 ước tính 23.797 ca (chiếm 19,4%) [1].

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, phần lớn bệnh nhân UTP đến bệnh viện ở giai đoạn muộn (70%). Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn muộn rất thấp (10%). Điều trị UTP giai đoạn muộn là điều trị toàn thân do tính chất lan tràn của bệnh. Trong 20 năm qua, các bằng chứng khoa học đã ghi nhận việc điều trị toàn thân UTPKTBN giai đoạn muộn bước 1 chủ yếu bằng hóa chất bộ đôi thuốc có nhóm platinum mang lại kết quả điều trị sống thêm không quá 12 tháng, tỷ lệ đáp ứng thấp và tác dụng phụ của hóa chất nhiều [2]. Những năm gần đây, với nhiều tiến bộ trong lĩnh vực sinh học phân tử, nhiều đích phân tử tiềm năng trong UTPKTBN được phát hiện, trong đó thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor) là đích phân tử quan trọng và phổ biến nhất. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh UTP và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase (TKIs: Tyrosine Kinase Inhibitors) của EGFR. Hiện nay trên thế giới thuốc TKIs có 3 thế hệ, gefitinib là TKI thế hệ 1. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, việc sử dụng gefitinib cho kết quả về sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu [3, 4, 5]. Hơn nữa, độ an toàn của thuốc cũng được chứng minh với các tác dụng không mong muốn ít hơn so với hóa chất. Hiện nay, gefitinib đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn thực hành điều trị trong nước và quốc tế cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, tái phát, di căn có đột biến EGFR nhạy cảm với thuốc. Tại Việt Nam hiện nay, ngày càng nhiều người bệnh UTPKTBN được tiếp cận các thuốc điều trị nhắm trúng đích trong điều trị ngay từ bước 1 và đã cho kết quả khả quan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành

nguyên cứu đề tài với 2 mục tiêu sau: *Đánh giá kết quả điều trị gefitinib bước một ung thư biểu mô tuyến phế quản giai đoạn IIIB-IV có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc TKI tại Bệnh viện Bạch Mai. Nhận xét một số độc tính của gefitinib trong điều trị ở quần thể bệnh nhân nghiên cứu trên.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1 Đối tượng

58 bệnh nhân UTKTBN giai đoạn IIIB, IIIC, IV được điều trị gefitinib bước 1 tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2015 đến tháng 7/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi: Từ 18 tuổi trở lên.

Được xác định chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ loại ung thư biểu mô tuyến bằng kết quả mô bệnh học.

Giai đoạn bệnh IIIB, IIIC, IV không di căn não, được xác định bằng xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh CT scan ngực-bụng, xạ hình xương, MRI sọ não, PET/CT.

Có đột biến EGFR tại exon 19, exon 21 hoặc cả 2 exon trên.

Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG-Performance Status PS): 0, 1, 2, 3; chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép điều trị.

Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Được điều trị bước một thuốc Gefitinib 250mg uống ngày 1 viên và ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Trường hợp bệnh nhân di căn xương kết hợp dùng thuốc chống hủy xương hoặc là xạ trị giảm đau.

Các tổn thương đích đều có thể đo được cụ thể trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không có ít nhất một trong các tiêu chuẩn chọn.

Có đột biến hiếm.

Có ung thư khác đã được chẩn đoán xác định.

Những BN ngưng dùng thuốc (khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển) vì lý do chủ quan của BN và người nhà, BN từ chối hợp tác, không theo dõi được.

2.2. Phương pháp

Mô tả hồi cứu.

Các biến số nghiên cứu: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tỷ lệ đáp ứng (ORR) (đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1), tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn theo phân độ CTC AE 5.0.

Phương pháp điều trị: Thuốc gefitinib - biệt dược là Iressa 250mg, sản xuất bởi hãng thuốc AstraZeneca (Anh), liều lượng uống ngày 1 viên.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Các phương pháp thống kê sử dụng: thống kê mô tả trung bình, trung vị; ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, kiểm định hồi quy COX.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm của quần thể bệnh nhân

Đặc điểm			n (%)
Tuổi	< 40		1 (3,4)
	41-50		3 (10,3)
	51-60		9 (32,8)
	61-70		7 (27,6)
	> 70		6 (25,9)
Giới	Nam		22 (37,9)
	Nữ		36 (62,1)
Tiền sử hút thuốc lá	Không	Nam	4 (17,4)
		Nữ	33 (94,4)
	Có	Nam	16 (69,6)
		Nữ	2 (5,7)
	Đã bỏ	Nam	3 (13,0)
		Nữ	0 (0)
Vị trí đột biến gen EGFR	Exon 19		44 (75,9)
	Exon 21		14 (24,1)

Nhận xét: Tuổi trung bình là $61,8 \pm 10,8$. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 đến 70 tuổi (chiếm 60,4%). Tỷ lệ bệnh nhân nam hút thuốc 69,6%, tỷ lệ bệnh nhân nữ không hút thuốc là 94,4%. Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao 75,9%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị của quần thể nghiên cứu

3.2.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ theo thời gian

Loại đáp ứng	3 tháng		6 tháng		9 tháng		12 tháng		15 tháng		18 tháng	
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
Hoàn toàn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Một phần	44	75,9	41	73,2	15	30,0	5	11,4	2	6,7	1	9,5
Giữ nguyên	12	20,7	9	16,1	29	58,0	25	56,8	19	63,3	13	61,9
Tiến triển	2	3,4	6	10,7	6	12,0	14	31,8	9	30	6	28,6
%ORR	44	75,9	41	73,2	15	30,0	5	11,4	2	6,7	1	9,5

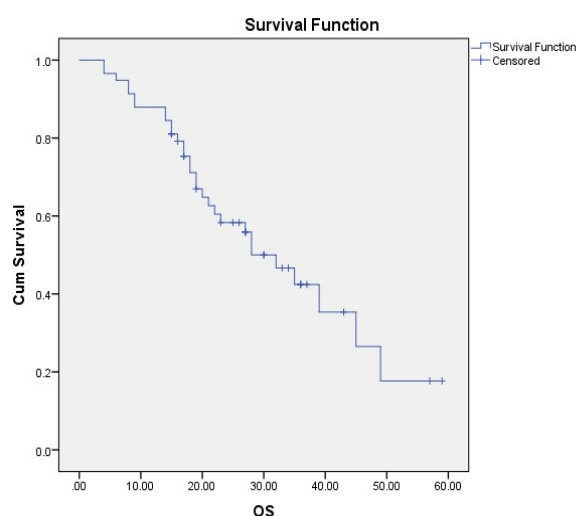
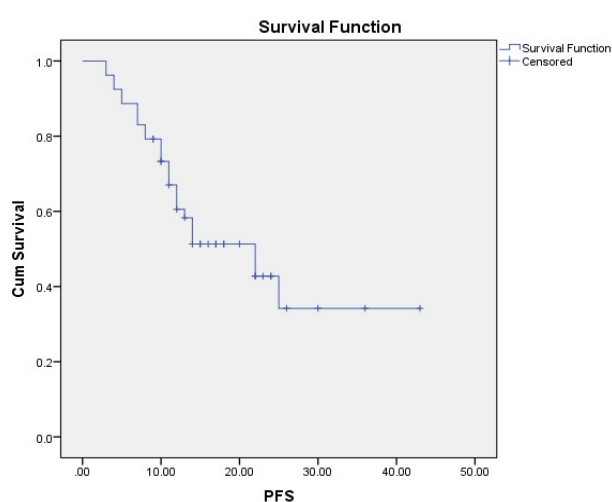
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) của quần thể nghiên cứu đạt cao nhất ở sau 3 tháng điều trị 75,9%.

3.2.2. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, sống thêm toàn bộ

Bảng 3. Kết quả điều trị

Thời gian sống thêm	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
PFS	12,5	3,0	43,0
OS	21,5	4,0	59,0

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận được PFS và OS trên toàn bộ 58 bệnh nhân. Trong đó: PFS trung bình của 58 bệnh nhân là 14,2 tháng, trung vị là 12,5 tháng; OS của 58 trường hợp ghi nhận được có trung bình là 24,1 tháng, giá trị trung vị là 21,5 tháng.



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan–Meier thể hiện thời gian PFS và thời gian OS

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy ước tính tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trên 12 tháng là 60,5%, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ trên 14 tháng là 84,5%.

Bảng 4. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tác dụng phụ nổi ban dạng mụn	Có	11	55,0	9	45,0	20	100	0,011
	Không	33	86,8	5	13,2	38	100	
Tiền sử hút thuốc (n = 58)	Không	30	81,1	7	18,9	37	100	0,21
	Có	14	66,7	7	33,3	21	100	
Tình trạng đột biến gen EGFR (n = 58)	Exon 19	34	79,1	9	20,9	43	100	0,33
	Exon 21	10	66,7	5	33,3	15	100	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có tác dụng phụ nổi ban dạng mụn trên da cao hơn nhóm không có và sự khác biệt có ý nghĩa p=0,011.

3.3. Một số tác dụng không mong muốn của gefitinib trên quần thể nghiên cứu

Bảng 5. Tác dụng phụ thường gặp của quần thể bệnh nhân

Tác dụng phụ	Không		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Trên da (n = 58)										
Khô da	21	36,2	37	63,8	0	0	0	0	0	0
Ban da dạng mụn	20	34,5	22	37,9	11	19,0	3	5,2	2	3,4
Ngứa da	30	51,7	27	46,6	1	1,7	0	0	0	0
Viêm quanh móng	45	77,6	9	15,5	2	3,4	2	3,4	0	0
Trên hệ tiêu hóa (n = 58)										
Buồn nôn	52	89,7	6	10,3	0	0	0	0	0	0
Viêm miệng	52	89,7	6	10,3	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	51	87,9	4	6,9	3	5,2	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ trên da thường gặp chủ yếu ở độ I, II, trong đó: Khô da 63,8% trường hợp, ngứa da 46,6%. Xuất hiện khoảng 8,6% độ III, IV với tổn thương nổi ban da dạng mụn, viêm quanh móng độ III là 3,4%.

4. Bàn luận

4.1. Kết quả điều trị

Gefitinib là thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase của EGFR thế hệ I, các nghiên cứu pha III và dữ liệu đời thực đều chứng minh gefitinib cải thiện lâm sàng rất tốt trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi có đột biến gen EGFR, đặc biệt trong điều trị bước 1, với ORR trong khoảng 50-70%. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) đạt cao nhất là 75,9% tại thời điểm sau 3 tháng điều trị, duy trì cùng mức sau 6 tháng (73,2%). Sau đó ORR giảm dần từ tháng thứ 9 đến tháng 15 còn dưới 10%. Theo nghiên cứu của tác giả Mok TS (2009), tỷ lệ đáp ứng của Gefitinib ở các bệnh nhân có đột biến EGFR trong thử nghiệm IPASS là 71,2% [4]. Kết quả tương tự như trong nghiên cứu NEJSG002 với tỷ lệ đáp ứng của gefitinib là 73,7% [5]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hà (2014) điều trị Erlotinib trên 43 bệnh nhân UTPKTBN

giai đoạn IIIB/IV có đột biến EGFR tại bệnh viện K, Hữu Nghị ghi nhận ORR là 62,8% [8].

Trung vị PFS và OS trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 12,5 tháng và 21,5 tháng, tỷ lệ bệnh nhân còn sống sau 1 năm là 74,9%. Kết quả khá ấn tượng so với các nghiên cứu điều trị TKIs thế hệ 1 bước 1 tại Việt Nam. Trong nghiên cứu IPASS, PFS kéo dài rõ rệt ở nhóm được uống gefitinib, trái ngược với nhóm hóa trị carboplatin cộng với paclitaxel (trung bình 9,5 so với 6,3 tháng, HR = 0,48). Tuy nhiên, OS không tăng với gefitinib (22 tháng trung bình ở cả hai nhóm, HR 1,00) [4]. Nghiên cứu NEJSG002 được tiến hành tại Nhật Bản trên 230 BN được thiết kế giống nghiên cứu IPASS. Kết quả uống gefitinib kéo dài đáng kể PFS so với hóa trị liệu (10,8 so với 5,4 tháng, HR 0,30). Sự khác biệt về OS cũng không có ý nghĩa thống kê [5]. Nghiên cứu của Đỗ Mai Linh (2017) trên 54 bệnh nhân UTPKTB có đột biến EGFR bằng gefitinib hoặc Erlotinib cho kết quả trung vị PFS là 9,6 tháng [9]. So sánh với nghiên cứu điều trị TKIs bước 2 sau thất bại điều trị với hóa chất, kết quả trung vị STKTT của chúng tôi cao hơn, theo Lê Thu Hà và cộng sự (2016), trung vị STKTT của nhóm sử dụng erlotinib bước 2 đạt 8,3 tháng [10].

Như vậy, gefitinib cần được chỉ định điều trị bước 1 trên các bệnh nhân có đột biến EGFR nhạy cảm với thuốc TKIs. Các bệnh nhân UTPKTBN cần được xác định đột biến gen trước khi lựa chọn phác đồ điều trị để người bệnh đạt được hiệu quả điều trị tối ưu, tránh những trường hợp điều trị thử, chờ đợi rồi thay đổi phác đồ.

4.2. Một số tác dụng không mong muốn của gefitinib trên quần thể bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, tác dụng phụ gặp nhiều nhất của gefitinib là trên da bao gồm phát ban thể nổi mụn ở da (65,5%) và khô da (63,8%), viêm cạnh móng (22,4%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Mai Linh tỷ lệ nổi ban da chiếm 66,7% trong đó có 5/54 BN có nổi ban độ III là mức cao nhất, viêm kẽ móng 14,8% [9]. Kết quả của nghiên cứu IPASS ghi nhận tỷ lệ nổi ban ở da 69,3% trong đó chỉ có 3,1% độ III - IV [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ của tác dụng ngoài mong muốn trên da hầu hết là độ I - II. Đối với tác dụng không mong muốn (TDKMM) nổi ban dạng mụn mức độ I, II thường không phải điều trị, ít ảnh hưởng đến sinh hoạt và chất lượng sống của bệnh nhân. Trường hợp nặng ít gặp và phải điều trị, chúng tôi thường cho người bệnh sử dụng mỡ hydrocortisol và kem dưỡng ẩm, kháng sinh tại chỗ và uống (doxycycline hay tetracycline kết hợp corticoid tại chỗ cho trường hợp có bội nhiễm). Những trường hợp nhẹ bệnh nhân vẫn tiếp tục uống TKI. Trong quần thể BN nghiên cứu, có 2 bệnh nhân ban da dạng mụn độ IV, bội nhiễm và chảy dịch nhiều: 1 bệnh nhân phải dừng thuốc 1 tuần, giảm liều, dùng liệu cách nhật sau đó mức độ giảm dần xuống còn độ II, rồi tiếp tục điều trị, 1 bệnh nhân phải ngừng điều trị và chuyển sang điều trị bằng Erlotinib.

TDKMM trên hệ tiêu hóa chủ yếu là tiêu chảy (12,1%), viêm niêm mạc miệng (10,3%) trong đó có 3 bệnh nhân tiêu chảy độ II cần sử dụng loperamide đến ngày thứ 2. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ tiêu chảy khi dùng thuốc dao động từ 25% đến 95%, chủ yếu mức độ I - II, độ III trở lên chỉ từ 1-14%.

Không có bệnh nhân nào ghi nhận ảnh hưởng đến chức năng gan-thận hay tác dụng lên hệ tạo huyết. Như vậy, nổi ban da dạng mụn là một trong những tác dụng phụ chính của EGFR TKIs, bên cạnh tiêu chảy và viêm cạnh móng.

5. Kết luận

Nghiên cứu 58 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR trên exon 19, exon 21 được điều trị bước 1 bằng gefitinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tỷ lệ đáp ứng chung cao nhất tại thời điểm sau 3 tháng điều trị là 75,9%.

Trung vị OS là 21,5 tháng.

Trung vị PFS là 12,5 tháng.

Cách dùng đường uống liều 1 viên duy nhất /ngày rất an toàn, thuận tiện.

Tác dụng ngoài mong muốn chủ yếu là nổi ban dạng mụn độ I, II có thể kiểm soát được.

Tài liệu tham khảo

1. Ferlay Jacques, Colombet M, Soerjomataram I et al (2019) *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. GLOBOCAN 144(8): 1941-1953.
2. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, Stinchcombe TE (2013) *Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 143(5): 341-368.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al (2010) *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med 362(25): 2380-2388.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al (2009) *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med 361(10): 947-957.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al (2010) *Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor*

- (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11(2): 121-128.
6. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Cường, Trần Văn Thuấn (2007) *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Ung thư phổi*, tr. 176-187.
 7. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S et al (2014) A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 9(2): 154-162.
 8. Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Trần Văn Khánh và cộng sự (2014) *Erlotinib bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR*. *Tạp chí Nghiên cứu Y học, phụ chương* 91(5), tr. 6-12.
 9. Đỗ Mai Linh, Lê Văn Quảng (2017) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase*. chương 3, tr. 33-53.
 10. Lê Thu Hà, Trần Văn Thuấn (2016) *Đáp ứng thuốc Erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn*. *Y học thực hành*, 993, tr. 53-55.