

Kết quả điều trị gefitinib bước một ở bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR

The results of gefitinib as a first-line therapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer with *EGFR* mutations

Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải,
Thị Thị Duyên, Bùi Thị Thanh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, cao tuổi, có đột biến gen *EGFR* bằng gefitinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 72 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có độ tuổi ≥ 65 , có đột biến gen *EGFR*, được điều trị bước 1 bằng gefitinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tiêu chuẩn phụ là tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR), thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn, mối liên quan giữa PFS và OS với giới tính, tiền sử hút thuốc, vị trí đột biến gen *EGFR* và toàn trạng của bệnh nhân. **Kết quả:** Trung vị thời gian theo dõi là 20,5 tháng, ORR 70,8%, DCR 91,7%. Trung vị PFS 14,5 tháng, trung vị OS 25 tháng, với bệnh nhân ≥ 75 tuổi trung vị OS là 21 tháng. Trung vị OS dài hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có toàn trạng tốt (29 tháng so với 15 tháng, $p=0,047$). Tỷ lệ OS tại thời điểm 1, 2, 3, 4, 5 năm lần lượt là 87,5%, 43,1%, 15,3%, 5,6% và 2,8%. Tác dụng không mong muốn gặp ở 62,5% bệnh nhân, chủ yếu độ 1 và 2. Có 1 bệnh nhân dừng điều trị do tăng men gan độ 3. **Kết luận:** Gefitinib có hiệu quả và an toàn trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR*, đặc biệt, nó mang lại lợi ích về sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có toàn trạng tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen *EGFR*, gefitinib, điều trị bước một, bệnh nhân cao tuổi.

Summary

Objective: To evaluate the results of gefitinib as a first-line therapy in elderly patients with advanced NSCLC who were positive for epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations. **Subject and method:** This prospective analysis included 72 patients 65 years old or over with advanced NSCLC with *EGFR* mutations who were administered gefitinib as the first-line therapy. Patient follow-up and evaluation were performed every three months or when there were symptoms of progressive disease.

Ngày nhận bài: 29/6/2021, ngày chấp nhận đăng: 06/8/2021

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

The main criteria for the analysis of response were progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR). The secondary criteria were overall survival (OS) and disease control rate (DCR) and toxicity. Additionally, the relationship of PFS and OS with sex, smoking history, locations of *EGFR* mutation and performance status (PS) were analyzed. *Result:* The median of follow-up time was 20.5 months. ORR and DCR were 70.8% and 91.7%, respectively. The median PFS was 14.5 months, and the median OS was 25 months. In patients with 75 years old or over, the median OS was 21 months. The longer OS was statistically significant in the patients had a good PS (29 months versus 15 months, $p=0.047$). The OS rate at 1, 2, 3, 4 and 5 years were 87.5%, 43.1%, 15.3%, 5.6% and 2.8%, respectively. Adverse events occurred in 62.5% patients, most of them were grade 1 and 2 events. One patients discontinued gefitinib due to increasing of liver enzyme grade 3. *Conclusion:* This study suggests the effectiveness and the safety of gefitinib as a first-line treatment option in elderly patients with advanced NSCLC and positive *EGFR* mutations. In particular, it provides the benefit of overall survival for patients with a good PS.

Keywords: Non-small cell lung cancer, gefitinib, first-line treatment, *EGFR* mutations, elderly patients.

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% trong số các bệnh nhân ung thư phổi. Từ khi có điều trị đích và điều trị miễn dịch, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn xa đã có những thay đổi đáng kể từ 15 - 50% tùy thuộc vào loại dấu ấn sinh học [1]. Đột biến gen *EGFR* là loại đột biến gen thường gặp ở bệnh nhân người châu Á mắc UTPKTBN với tỷ lệ 40 - 50%, trong khi đó, bệnh nhân không phải nguồn gốc châu Á, tỷ lệ của đột biến gen này chỉ khoảng 10 - 15% [2]. Ở bệnh nhân UTPKTBN cao tuổi thường có nhiều bệnh đồng mắc và thể trạng kém, do đó việc lựa chọn điều trị gặp nhiều khó khăn, nhất là điều trị hóa chất. Ở bệnh nhân có đột biến gen *EGFR*, điều trị đích bằng các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKI) thế hệ 1, 2, 3 như gefitinib, erlotinib, afatinib hoặc osimertinib đã trở thành lựa chọn bước 1 hiệu quả tốt và an toàn. Tuy nhiên, dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp này ở bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế, chủ yếu là phân tích từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy các TKI có hiệu

quả và an toàn hơn so với hóa trị ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi và nhóm còn lại [3], [4]. Đánh giá hiệu quả của gefitinib ở nhóm bệnh nhân cao tuổi một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 61,2 - 74%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 83,8 - 90%, trung vị thời gian bệnh không tiến triển 10 - 14,3 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ khoảng 19 - 33,8 tháng [5-10]. 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*. Trong đó, các TKIs thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn được ưu tiên hơn cả. 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, đặc biệt còn có ít những phân tích ở nhóm bệnh nhân cao tuổi. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng gefitinib.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

72 bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR*, 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: (1) Ung thư phổi không tế bào nhỏ (được xác định bằng xét nghiệm mô bệnh) giai đoạn IIIB, IIIC và IV theo phân loại giai đoạn phiên bản 8 của AJCC, (2) Độ tuổi từ 65 tuổi trở lên, (3) Chưa được điều trị hóa chất trước đó, (4) Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu, (5) 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, hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, theo dõi dọc.

Phương pháp chọn 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 xét nghiệm cell-bloc dịch để chẩn đoán xác định. Các loại bệnh phẩm được sử dụng để làm xét nghiệm đột biến gen *EGFR*: Mảnh sinh thiết, khối tế bào dịch màng phổi. 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 Trung ương Quân đội 108. Điều trị gefitinib bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR*.

Điều trị và đánh giá trong quá trình điều trị

Thuốc điều trị: Gefitinib (IRESSA) 250mg của hãng AstraZeneca, 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. Các biện pháp điều trị triệu chứng hoặc điều trị đối với cơ quan di căn như xạ trị u não, cũng như điều trị bệnh lý kết hợp vẫn được tiến hành đồng thời trong quá trình điều trị đích.

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 có tiến triển sau Gefitinib được xét nghiệm 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, bao gồm các tác dụng phụ như nổi mẩn, viêm kẽ móng, tiêu chảy, chán ăn, nôn, tăng men gan, tác dụng phụ trên hệ tạo máu, viêm phổi kẽ do thuốc... 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 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 04 năm 2021.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

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

Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate), mối liên quan giữa PFS và OS với giới tính, tiền sử hút

thuốc, vị trí đột biến gen EGFR, toàn trạng và tác dụng không mong muốn.

2.3. 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 $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ các yêu cầu về đạo đức nghiên cứu trên người. Các bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu đều tự nguyện.

3. Kết quả

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

Các đặc điểm		Số lượng (n = 72)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		74,01 ± 5,91 (65 - 88)	
Giới	Nam	36	50
	Nữ	36	50
Hút thuốc	Có	34	47,2
	Không	38	52,8

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (Tiếp theo)

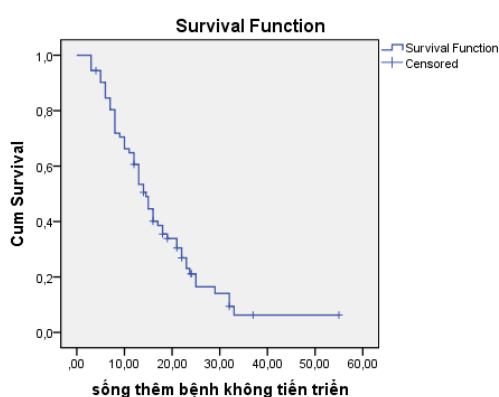
Các đặc điểm		Số lượng (n = 72)	Tỷ lệ %
Toàn trạng (ECOG)	0 - 2	47	65,3
	3 - 4	25	34,7
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	67	93,1
	UTPKTBN chưa phân typ	5	6,9
Vị trí đột biến gen	Xóa đoạn exon 19	44	61,1
	L858R exon 21	28	38,9

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 74,01 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 65 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1/1. Bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc lá chiếm 52,8%. Đa số bệnh nhân có toàn trạng tốt với thang điểm ECOG 0 - 2 chiếm 65,3%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 93,1% và có 61,1% bệnh nhân có đột biến gen EGFR là loại đột biến xóa đoạn ở exon 19.

Bảng 2. Thời gian theo dõi và tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

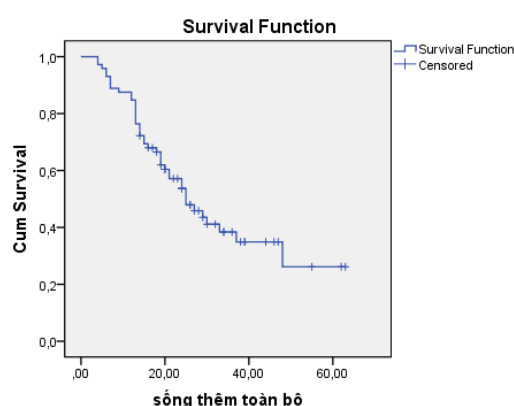
Trung vị thời gian theo dõi	20,5 ± 13,05 (4 - 62 tháng)	
Mức độ đáp ứng	Số lượng (n = 72)	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	8	11,1
Đáp ứng một phần	43	59,7
Bệnh ổn định	15	20,9
Bệnh tiến triển	6	8,3
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	70,8	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	91,7	

Trung vị thời gian theo dõi là 20,5 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 62 tháng. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 11,1%, đáp ứng 1 phần 59,7%, bệnh ổn định 20,9%, bệnh tiến triển 8,3%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,7%.



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

Trung vị PFS là 14,5 ± 1,11 tháng (KTC 95%: 12,3 - 16,6). Có 33,3% bệnh nhân có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 2 năm.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trong số 72 bệnh nhân, có 41 bệnh nhân xảy ra biến cố. Trung vị OS: 25 ± 3,6 tháng (KTC 95%: 17,7 - 32,2).

Bảng 3. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau

Thời gian		1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ sống thêm	Số lượng	63	31	11	4	2
	Tỷ lệ %	87,5	43,1	15,3	5,6	2,8

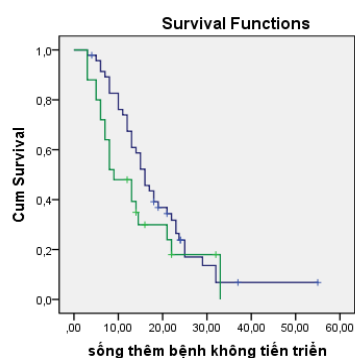
Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 1, 2, 3, 4, 5 năm lần lượt là 87,5%, 43,1%, 15,3%, 5,6% và 2,8%.

Bảng 4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

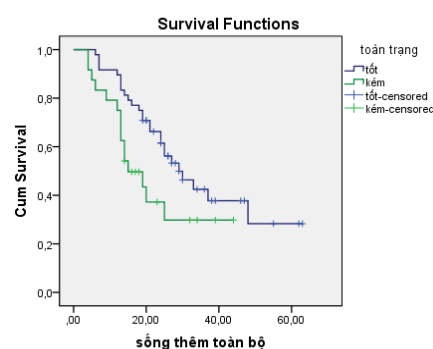
Đặc điểm	Trung vị thời gian sống thêm			
	PFS (tháng)	p	OS (tháng)	p

Tổng số bệnh nhân nghiên cứu		14,5		25	
Giới	Nam	14 ± 2,3	0,9	25 ± 4,6	0,74
	Nữ	14,5 ± 1,4		25 ± 5,5	
Tiền sử hút thuốc	Có	13 ± 2,2	0,82	24 ± 4,6	0,79
	Không	15 ± 1,7		29 ± 5,03	
Vị trí đột biến gen	exon 19	15 ± 1,8	0,37	25 ± 5,9	0,32
	L858R (exon 21)	13 ± 2,1		25 ± 5,4	
Toàn trạng (ECOG)	0 - 2	16 ± 1,4	0,29	29 ± 4,5	0,047
	3 - 4	9 ± 2,7		15 ± 3,2	
Phân loại tuổi	≥ 75 tuổi	14 ± 2,05	0,11	21 ± 2,8	0,13
	65 - 74 tuổi	16 ± 2,08		30 ± 3,9	

Bệnh nhân toàn trạng tốt (ECOG 0 - 2) trung vị OS 29 tháng, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có toàn trạng kém (ECOG 3 - 4) 15 tháng, $p=0,047$. Trung vị PFS ở bệnh nhân toàn trạng tốt dài hơn khoảng 1,8 lần so với bệnh nhân toàn trạng kém (16 tháng so với 9 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p=0,29$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mối liên quan giữa trung vị PFS và OS với giới tính, tiền sử hút thuốc và vị trí đột biến gen *EGFR*. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi có trung vị PFS và OS là 14 tháng và 21 tháng, không có khác biệt so với bệnh nhân 65 - 74 tuổi, trung vị PFS 16 tháng ($p=0,11$) và trung vị OS 30 tháng ($p=0,13$).



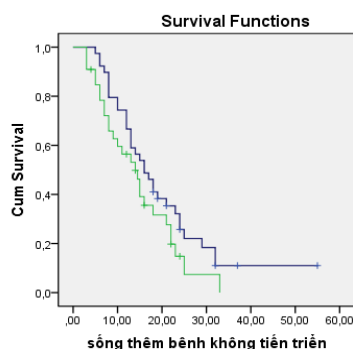
a

 $p=0,29$ 

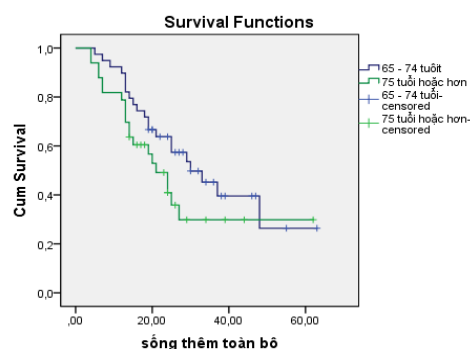
b

 $p=0,047$

Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm (PFS và OS) với toàn trạng của bệnh nhân (a, b) và nhóm tuổi (c, d)



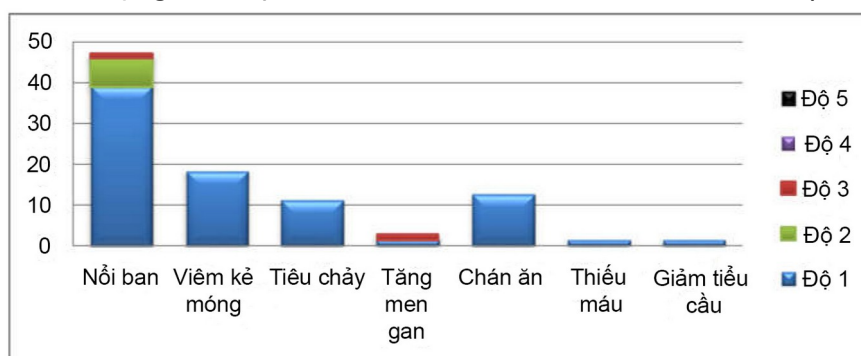
c

 $p=0,11$ 

d

 $p=0,13$

Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm (PFS và OS) với toàn trạng của bệnh nhân (a, b) và nhóm tuổi (c, d) (Tiếp theo)



Biểu đồ 4. Tác dụng không mong muốn

Có 62,5% bệnh nhân có tác dụng không mong muốn, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 47,2%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng, chán ăn, tiêu chảy tất cả đều độ 1. Có 2 bệnh nhân tăng men gan, trong đó có 1 bệnh nhân độ 3 phải dừng điều trị gefitinib, chiếm 1,4%. Có 1 bệnh nhân ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu và tiểu cầu độ 1. Không có số liệu về tổn thương phổi kể do gefitinib.

4. Bàn luận

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu hiện nay về kết quả của gefitinib ở người cao tuổi, trong đó có 33 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên. Tỷ lệ nam/nữ là bằng nhau và đa số bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc. Ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu và các bệnh nhân có đột biến gen *EGFR* ở exon 19 cao gấp khoảng 1,5 lần số bệnh nhân có đột biến gen *EGFR* ở vị trí L858R của exon 21. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên Thế giới khi đột biến gen *EGFR* chủ yếu gặp ở bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc, ung thư biểu mô tuyến và vị trí đột biến gen ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn exon 21 [2].

Kết quả điều trị

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 [1]. Bên cạnh đó, hiệu quả và tính an toàn của các thuốc TKI bao gồm cả gefitinib ở đối tượng bệnh nhân cao tuổi cũng đã được đề cập đến ở một số nghiên cứu, kết quả cho thấy đây là thuốc cho hiệu quả tốt với khả năng dung nạp cao và an toàn cho người bệnh [11-13]. Với trung vị thời gian theo dõi là 20,5 tháng, chúng tôi có 70,8% bệnh nhân đạt đáp ứng toàn bộ với đáp ứng hoàn toàn 11,1% và đáp ứng 1 phần 59,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,7%. Trung vị PFS chúng tôi đạt được là 14,5 tháng và có 1/3 số bệnh nhân có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở thời điểm 2 năm. Về thời gian sống thêm toàn bộ, trung vị OS trong nghiên cứu của chúng tôi đạt được 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm lần lượt là 87,5%, 43,1%, 15,3%, 5,6% và 2,8%. Nghiên cứu NEJ003 là nghiên cứu pha III, sử dụng gefitinib ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, ORR đạt được 74%, cao hơn 1 chút so với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương với 90% và trung vị PFS là 12,3 tháng [11]. Morikawa và cộng sự phân tích gộp kết quả từ 3

nghiên cứu NEJ001, NEJ002 và NEJ003, cho kết quả ORR đạt được 73,2% so với 26,5% của hóa trị với $p < 0,001$, trung vị PFS đạt được là 14,3 tháng tương đương nghiên cứu của chúng tôi và trung vị OS 30,8 tháng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [12]. Điều này được giải thích do một số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi tiến triển với gefitinib có thể trạng kém, do đó không dung nạp được điều trị hóa chất bước 2. Các bệnh nhân sau tiến triển đã được xét nghiệm đột biến kháng thuốc T790M cũng như một số xét nghiệm đột biến gen khác như *ALK*, *ROS 1*, *BRAF V600E*, tuy nhiên tỷ lệ các đột biến gen này không cao và đa số bệnh nhân không có điều kiện để có thể sử dụng các loại thuốc đối với những loại đột biến gen này. Nghiên cứu của Kuwako và cộng sự ở đối tượng bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên ở Nhật Bản cho kết quả ORR và DCR thấp hơn chúng tôi một chút, lần lượt là 61,2% và 83,8%, và trung vị PFS và OS là 13,2 và 19,0 tháng [13]. Riêng ở đối tượng bệnh nhân ≥ 75 tuổi, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đương với trung vị PFS đạt 14 tháng và trung vị OS là 21 tháng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng phân tích mối liên quan giữa PFS và OS với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như giới tính, tiền sử hút thuốc, vị trí đột biến gen *EGFR* thì thấy, không thấy có sự khác biệt giữa các yếu tố này với thời gian sống thêm của bệnh nhân, với $p > 0,05$. Trong khi đó, khi so sánh về thời gian sống thêm giữa bệnh nhân có thang điểm toàn trạng tốt và thang điểm toàn trạng kém chúng tôi thấy rằng, khi điều trị đích bằng gefitinib không có sự khác biệt về trung vị PFS dù bệnh nhân có toàn trạng tốt hay kém ($p > 0,05$). Điều này cho thấy, điều trị đích bằng gefitinib là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân cao tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* ngay cả khi toàn

trạng kém. Tuy nhiên, ở nhóm thể trạng tốt trung vị OS kéo dài hơn gần 2 lần so với nhóm bệnh nhân có toàn trạng kém ($p = 0,047$). Điều này được giải thích do bệnh nhân có toàn trạng tốt, họ không chỉ đạt được hiệu quả về PFS mà điều trị gefitinib còn giúp bệnh nhân có cơ hội để dung nạp được điều trị bước 2, giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ lên đáng kể. So sánh thời gian sống thêm giữa nhóm bệnh nhân có độ tuổi ≥ 75 với nhóm tuổi thấp hơn chúng tôi không thấy có sự khác biệt nào kể cả về PFS và OS ($p > 0,05$), kết quả này cho thấy độ tuổi không phải là giới hạn để sử dụng gefitinib.

Các tác dụng không mong muốn thường 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 tỷ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau [5-10]. Đây cũng là một yếu tố quan trọng chi phối việc chỉ định điều trị đích ở nhóm bệnh nhân cao tuổi - vốn là nhóm bệnh nhân có nhiều bệnh kết hợp. Trong nghiên cứu này chúng tôi có 62,5% bệnh nhân có tác dụng không mong muốn, trong đó nhiều nhất là nổi ban nhưng chủ yếu là độ 1 và độ 2. Viêm kẽ móng, chán ăn, tiêu chảy chiếm tỷ lệ thấp hơn và tất cả đều độ 1. Có 2 bệnh nhân tăng men gan, trong đó có 1 bệnh nhân độ 3 tái diễn, phải dừng điều trị gefitinib, 1 bệnh nhân tăng men gan độ 1. Đặc biệt, chúng tôi có 1 bệnh nhân giảm hồng cầu và tiểu cầu độ 1. Trong nghiên cứu NEJ003, các tác giả gặp 6 trường hợp có thiếu máu độ 1 và 4 trường hợp thiếu máu độ 2, còn giảm tiểu cầu có 2 bệnh nhân giảm độ 1 và 1 bệnh nhân giảm độ 2 [11]. Tất cả các trường hợp độ 1 và độ 2 trong nghiên cứu của chúng tôi đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa.

Chúng tôi không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc gefitinib. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu trên thế giới về tỷ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích bằng thuốc gefitinib ở người cao tuổi [12], [13].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 72 bệnh nhân cao tuổi, chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, được điều trị bước 1 bằng gefitinib, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,7%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,8%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 14,5 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân toàn trạng tốt. Tác dụng không mong muốn gặp ở 62,5% bệnh nhân, hầu hết là độ 1 và độ 2. Có 1 bệnh nhân viêm gan độ 3 tái diễn phải dừng điều trị bằng gefitinib.

Tài liệu tham khảo

1. NCCN Guideline Insights, Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2021, feature updates to the NCCN Guidelines.
2. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al (2016) *The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget* 7: 78985-78993.
3. Nakano Takayuki, Tanimura Keiko, Uchino Junji et al (2018) *Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: Patients features and therapeutic management*. *BioMed Research International*, Article ID 8202971, 8 pages, doi.org/10.1155/2018/8202971.
4. Blanco R, Maestu I, de la Torre MG et al (2015) *A review of the management of elderly patients with non-small cell lung cancer*. *Annals of Oncology* 26: 451-463.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al (2009) *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. *N Engl J Med* 361(10): 947-958.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al (2015) *Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-smallcell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802)*. *Annals of Oncology* 26: 1877-883.
7. Lecia V Sequist, James Chih-Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto et al (2013) *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations, LUX-LUNG 3*. *J Clin Oncol* 31: 3327-3334.
8. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al (2014) *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced nonsmall-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 15: 213-222.
9. Sally CM Lau, Ullas Batra, Mok TS et al (2019) *Dacomitinib in the management of advanced non-small cell lung cancer*. *Drugs* 79(8): 823-831.
10. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al (2017) *Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer-AURA 3*. *N Engl J Med* 376: 629-640.
11. Makoto Maemondo, Yuji Minegishi, Akira Inoue, et al (2012) *First-line Gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring Epidermal Growth Factor Receptor mutations, NEJ003 study*. *J Thorac Oncol* 7: 1417-1422.
12. Naoto Morikawa, Yuji Minegishi, Akira Inoue et al (2015) *First-line gefitinib for elderly patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. A combined*

-
- analysis of North-East Japan Study Group studies. Expert opinion on Pharmacotherapy 16: 465-472, doi.org/10.1517/14656566.2015.1002396.*
13. [Tomohito Kuwako](#), [Hisao Imai](#), [Tomomi Masuda](#) et al (2015) *First-line gefitinib treatment in elderly patients (aged $\geq$ 75 years) with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 76: 761-769.*