

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THUỐC EGFR-TKI THẾ HỆ 1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Mai Linh¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Tuyết Mai¹, Hoàng Bảo Ngọc¹

¹Bệnh viện K

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Với sự tiến bộ không ngừng của y sinh học phân tử, các thuốc nhắm trúng đích ra đời đã góp phần cải thiện kết quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn có đột biến EGFR, đồng thời ghi nhận các tác dụng ngoại ý ít gặp hơn so với hóa trị truyền thống. Đề tài này nhằm đánh giá kết quả điều trị của thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên BN UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR tại bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu, tiến hành trên 302 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng erlotinib tại bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023.

Kết quả: Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95,4%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 17 tháng, trung vị sống còn toàn bộ (OS) là 35 tháng. Nổi mụn trên da là tác dụng không mong muốn hay gặp, trong đó chủ yếu mức độ 1-2. **Kết luận:** Thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao, thời gian sống thêm PFS, OS khả quan, BN dung nạp thuốc tốt.

Từ khóa: Erlotinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR.

ABSTRACT

EFFICACY OF THE FIRST-GENERATION EGFR-TKI IN METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Do Mai Linh¹, Do Hung Kien¹, Nguyen Tuyet Mai¹, Hoang Bao Ngoc¹

Background: Recent advances in molecular biomedicine have brought targeted therapies that improve treatment results and prolong survival outcomes for metastasis non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with fewer adverse events than chemotherapy. This study aims to evaluate the efficacy of the first-generation EGFR-TKI in patients with metastatic NSCLC at the Vietnam National Cancer Hospital.

Method: This was a retrospective and prospective study on 302 patients diagnosed with EGFR-mutated metastatic NSCLC treated with first-line erlotinib at the Vietnam National Cancer Hospital from March 2018 to March 2023.

Results: Disease control rate was 95.4%. Median progression-free survival (PFS) was 17 months, median overall survival (OS) was 35 months. The most common side effect was skin rash, mainly grade 1-2.

Conclusion: First-generation EGFR-TKI resulted in a high disease control rate, promising PFS and OS and was well tolerated.

Keywords: Erlotinib, metastatic non-small cell lung cancer, EGFR mutations.

Ngày nhận bài: 01/7/2024. Ngày chỉnh sửa: 18/7/2024. Chấp thuận đăng: 06/8/2024

Tác giả liên hệ: Đỗ Mai Linh. Email: dr.linhdo@gmail.com. ĐT: 0988610997

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là nhóm bệnh lý ác tính có tỷ lệ mắc và tử vong cao. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn với tiên lượng xấu [1-3]. Trong nhiều năm trở lại đây, với sự phát triển không ngừng của sinh học phân tử, nhiều đột biến gen được phát hiện đã mở ra nhiều hướng điều trị mới cho người bệnh UTPKTBN [4].

Đột biến EGFR là loại đột biến có tỷ lệ gặp cao, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân (BN) gốc châu Á. Các thuốc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư dựa trên ức chế thụ thể EGFR tyrosine kinase đã được chứng minh hiệu quả qua nhiều thử nghiệm lâm sàng pha 3, đa trung tâm trên thế giới và đã được phê duyệt cho điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn. Các thế hệ thuốc EGFR-TKIs hiện nay đang được sử dụng trong thực hành lâm sàng gồm Osimertinib, Erlotinib, Gefitinib, Afatinib. Những người bệnh UTPKTBN không may phát hiện ở giai đoạn muộn hay những trường hợp tái phát, di căn, nếu tế bào ung thư mang đột biến nhạy thuốc EGFR sẽ được hưởng lợi ích đáng kể khi sử dụng các thuốc nhắm trúng đích này [5, 6].

Ra đời từ năm 2004, erlotinib là một trong những thuốc EGFR-TKIs thế hệ đầu tiên được chấp thuận trong điều trị UTPKTBN. Các thử nghiệm đã cho thấy erlotinib giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, cải thiện chất lượng sống, giảm thiểu các tác dụng không mong muốn so với hóa trị truyền thống. Hiện nay vẫn chưa có nhiều công trình khoa học với cỡ mẫu lớn nghiên cứu về lợi ích sống còn lâu dài của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn tại bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ, có đột biến EGFR tại exon 19 hoặc exon 21 có thể đi kèm đột biến khác, xác định bằng kỹ thuật real-time PCR hoặc giải trình tự NGS, làm trên bệnh phẩm mẫu mô hoặc mẫu máu. Chẩn đoán ở giai đoạn muộn bằng AJCC phiên bản 8th [7]. Điều trị bước 1 bằng erlotinib 150mg/ngày trong thời gian ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Có tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST. Chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép. Có hồ sơ lưu trữ và thông tin điều trị đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đáp ứng một trong những tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu, tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023 tại bệnh viện K.

Cỡ mẫu nghiên cứu: 302 BN.

Cách thức tiến hành nghiên cứu: Bước 1: Lựa chọn BN phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu. Bước 2: Ghi nhận các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị của thuốc và ghi nhận các tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích đa biến bằng phần mềm Stata 8.0. Ước lượng sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh tỷ lệ: Test χ^2 , so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 sử dụng test có hiệu chỉnh Fisher.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N = 302
Tuổi trung bình (năm)	59,5 ± 9,5
Giới, N (%)	
Nam	196 (64,9)
Nữ	106 (35,1)
Tình trạng hút thuốc, N (%)	
Không hút thuốc	204 (67,5)
Có hút thuốc	98 (32,5)
Chỉ số toàn trạng PS, N (%)	
PS 0-1	271 (89,8)
PS ≥ 2	31 (10,2)

Kết quả điều trị thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi...

Đặc điểm	N = 302
Lý do vào viện, N (%)	
Ho kéo dài	116 (38,4)
Đau ngực	55 (18,2)
Khó thở	23 (7,6)
Thời gian xuất hiện triệu chứng đến khi nhập viện, N (%)	
< 3 tháng	264 (87,4)
3 - 6 tháng	34 (11,3)
> 6 tháng	4 (1,3)
Vị trí di căn, N (%)	
Phổi đối bên	152 (50,3)
Màng phổi	81 (26,8)
Não	92 (30,5)
Xương	159 (52,6)
Thượng thận	29 (9,6)
Gan	43 (14,2)
Tình trạng đột biến EGFR, N (%)	
Đột biến mất đoạn exon 19	179 (59,3)
Đột biến L858R exon 21	121 (40,1)
Đột biến kép trên cùng exon 21	2 (0,6)

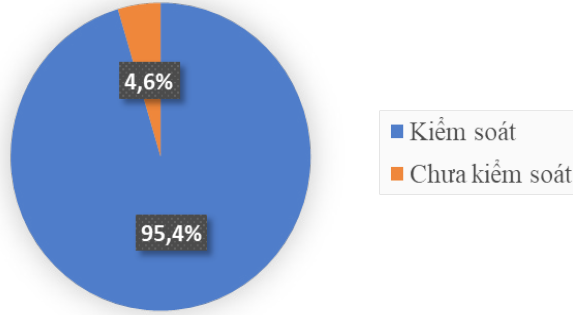
Tuổi trung bình là $59,5 \pm 9,5$ tuổi. Độ tuổi thường gặp từ 51 - 70 tuổi (67,6%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,85/1. BN không hút thuốc chiếm phần lớn (67,5%). 89,8% người bệnh có chỉ số toàn trạng PS 0-1. Chủ yếu BN đến viện vì ho kéo dài (38,4%). Trong số các vị trí di căn, xương, phổi đối bên và não là hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 52,6%, 50,3% và 30,5%. Thê mô bệnh học của tất cả BN đều là ung thư biểu mô tuyến. Phần lớn người bệnh làm đột biến gen trên bệnh phẩm u nguyên phát (78,8%). Đột biến mất đoạn exon 19 hay gặp hơn đột biến L858R exon 21 (59,3% so với 40,1%) (Bảng 1).

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Đáp ứng điều trị (theo RECIST 1.1)

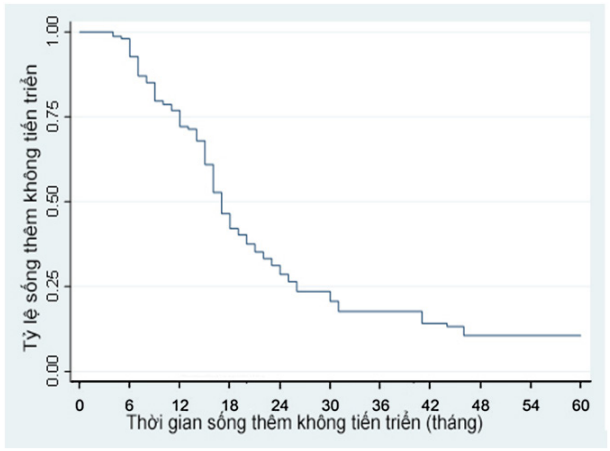
Đáp ứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Phần trăm cộng dồn
Đáp ứng hoàn toàn	38	12,6	12,6
Đáp ứng một phần	198	65,6	78,2
Bệnh giữ nguyên	52	17,2	95,4
Bệnh tiến triển	14	4,6	100
Tổng	302	100	

Đánh giá về mức độ đáp ứng cao nhất của mỗi BN trong suốt quá trình điều trị, đa phần người bệnh đạt đáp ứng 1 phần (chiếm 65,6%). 12,6% trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn. 17,2% bệnh giữ nguyên. Chỉ 14/302 BN bệnh tiến triển (4,6%) (Bảng 2).



Hình 1: Tỷ lệ kiểm soát bệnh

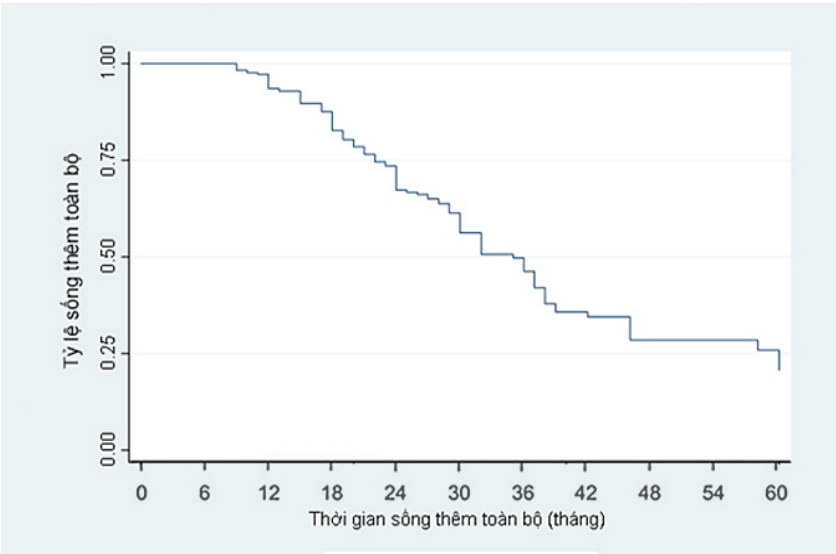
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 95,4% (Hình 1).



Hình 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Kết quả điều trị thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi...

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 17 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 60 tháng. Sống thêm bệnh không tiến triển 6 tháng đạt 92,7%; 12 tháng đạt 72,1%; 24 tháng đạt 28,6%, 36 tháng đạt 17,7% (Hình 2).



Hình 3: Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị sống thêm toàn bộ đạt 35 tháng, ngắn nhất 9 tháng, dài nhất 60 tháng. Tại thời điểm 1 năm, tỷ lệ BN còn sống đạt 93,6%, 2 năm đạt 67,3%, 3 năm đạt 46,3% và 5 năm đạt 20,7% (Hình 3).

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng không mong muốn	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nổi ban	108 (35,8)	55 (18,2)	19 (6,3)	0
Viêm kẽ móng	19 (6,3)	1 (0,3)	0	0
Viêm miệng	9 (3,0)	0	0	0
Tiêu chảy	33 (10,9)	0	0	0
Giảm bạch cầu trung tính	2 (0,7)	0	0	0
Giảm huyết sắc tố	22 (7,3)	5 (1,7)	0	0
Tăng men gan	31 (10,3)	1 (0,3)	0	0

Tác dụng ngoại ý nổi ban trên da là gặp nhiều nhất với tỷ lệ 60,3%, chiếm đa phần là độ 1 và 2 (54%), độ 3 có 19 trường hợp chiếm 6,3%. Chỉ 20/302 người bệnh có viêm kẽ móng (chiếm 6,6%), không gặp tình trạng viêm móng độ 3, 4. Trên hệ tiêu hóa, tác dụng không mong muốn có thể gặp bao gồm tiêu chảy và viêm miệng (chiếm lần lượt 10,9% và 3,0%), chỉ gặp độ 1. Thuốc ít các tác dụng ngoại ý trên hệ huyết học, tỷ lệ giảm huyết sắc tố là 9%, giảm bạch cầu trung tính chiếm 0,6%. Tỷ lệ tăng men gan là 10,6%, chỉ gặp độ 1 và 2 (Bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng BN nghiên cứu

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình của người bệnh là 59,5 ± 9,5. Kết quả này phù

hợp với nhiều nghiên cứu khác. Tuy nhiên về tỷ lệ giới tính, nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy số BN nam nhiều hơn nữ nhưng không quá chênh lệch, cụ thể nam chiếm 64,9%; nữ chiếm 35,1%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,85/1. Đây chính là điểm khác biệt

Kết quả điều trị thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi...

của nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi so với nhóm ung thư phổi nói chung. Khi so sánh với các nghiên cứu sử dụng thuốc điều trị đích EGFR-TKIs, kết quả của chúng tôi tương đối phù hợp. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn như OPTIMAL hay IPASS, số lượng BN nữ được điều trị đích đều chiếm tỷ lệ cao. Điều này có thể giải thích do tần suất đột biến EGFR gặp ở nữ giới và nhóm không hút thuốc (thường là nữ) nhiều hơn, vì vậy tỷ lệ BN nữ được điều trị bằng thuốc đích cao hơn, dẫn đến tỷ lệ nữ trong nghiên cứu này cao [6, 8, 9].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy, phần lớn người bệnh không hút thuốc (chiếm 67,5%). Tỷ lệ hút thuốc chỉ chiếm 32,5%, thấp hơn nhiều báo cáo về dịch tễ và lâm sàng ung thư phổi. Số liệu trên thế giới cũng tương đồng, như trong nghiên cứu EURTAC là 34% hay OPTIMAL là 28%. Điều này có thể giải thích do đột biến EGFR gặp nhiều ở nữ nên số lượng BN nữ, trong đó 100% các BN này không hút thuốc, khiến tỷ lệ hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hầu hết các nghiên cứu về UTP nói chung [6, 8, 9].

Đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG PS trước điều trị, chúng tôi nhận thấy đa phần người bệnh có PS từ 0-1 (chiếm 89,8%). Nhóm $PS \geq 2$ chiếm 10,2%. Có 9/302 BN thấp cân (BMI <18) chiếm 3%. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu dùng EGFR-TKIs, tỉ lệ BN với $PS \geq 2$, thể trạng yếu được ghi nhận đều cao, dao động từ 10% - 20%. Trong nghiên cứu OPTIMAL, BN có $PS \geq 2$ ở nhóm điều trị bằng erlotinib chiếm 9%, nghiên cứu EURTAC là 14%. Trong khi đó, so sánh với các nghiên cứu sử dụng hóa trị cho giai đoạn này, dù là bước 1 hay các bước tiếp sau, đa phần BN phải có chỉ số toàn trạng tốt $PS \leq 1$. Điều này được lý giải rằng các BN cần phải có thể trạng tốt mới đủ khả năng chịu được độc tính hóa trị. Việc người bệnh có $PS = 2$ hoặc 3 vẫn sử dụng được thuốc đích và đáp ứng tốt cho thấy một ưu điểm nữa của EGFR-TKIs so với hóa chất truyền thống.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy vị trí di căn hay gặp là xương (52,6%) và phổi đối bên (50,3%). 30,5% BN di căn não. Di căn gan và thượng thận ít gặp hơn (chiếm tỷ lệ lần lượt 14,2% và 9,6%). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Tác giả M.Riihimaki (2014) thực hiện nghiên cứu trên 17431 BN cho thấy trong phân nhóm ung thư biểu

mô tuyến, tỉ lệ di căn các cơ quan cũng thu được được kết quả tương tự. Cụ thể di căn xương là 39%, não 38%, phổi đối bên 22%, gan 17% và tuyến thượng thận là 8%. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả di căn xương, phổi là hay gặp.

Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều có thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Nhiều thống kê trong và ngoài nước ghi nhận, tình trạng đột biến EGFR gặp phổ biến ở nhóm ung thư biểu mô tuyến so với các phân nhóm mô bệnh học khác [6]. Phần lớn BN trong nghiên cứu của chúng tôi được làm đột biến gen trên mẫu bệnh phẩm là khối u nguyên phát (78,8%). Đột biến exon 19 hay gặp hơn (59,3%) so với đột biến exon 21 (40,1%). Chỉ 2/302 BN mang đột biến kép trên cùng exon 21 là đột biến L858R đi kèm 1 đột biến khác (chiếm tỉ lệ 0,6%). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về đột biến EGFR ở trong và ngoài nước. Trong nghiên cứu PIONEER, trên 121 BN Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến EGFR là 64,2%; đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp sau đó là exon 21, đột biến ở những vị trí khác xuất hiện với tỷ lệ thấp hơn (dưới 3%). Tương tự, số liệu của tác giả Zhou cũng chỉ ra tỷ lệ đột biến exon 19 và 21 tương ứng là 52% và 48% trong tổng số 154 BN Trung Quốc có đột biến EGFR [6, 8, 9].

4.2. Hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc nghiên cứu

Đối với người bệnh ung thư giai đoạn muộn, việc điều trị không chỉ nhằm thuyên giảm khối u mà còn là kéo dài thời gian sống thêm bằng sự ổn định bệnh. Lợi ích này được thể hiện qua tỷ lệ kiểm soát bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh được đánh giá khách quan theo tiêu chuẩn RECIST, là mức độ đáp ứng cao nhất của mỗi BN trong suốt quá trình điều trị. Kết quả cho thấy 38/302 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn (chiếm 12,6%); 65,6% BN đạt đáp ứng 1 phần; 17,2% trường hợp bệnh giữ nguyên, chỉ có 4,6% tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,4%.

Hiện nay, nhiều thử nghiệm lâm sàng pha III trên thế giới đã chứng minh hiệu quả của erlotinib trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR, với tỷ lệ đáp ứng dao động từ 60 - 80%. Theo nghiên cứu OPTIMAL, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2%, đáp ứng một phần 80%, bệnh giữ nguyên 14%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 96%. Nghiên

Kết quả điều trị thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi...

cứu EURTAC được tiến hành trên BN Châu Âu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 3%, đáp ứng 1 phần là 61%. Nghiên cứu JO22903 ở BN Nhật Bản báo cáo tỷ lệ đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần) là 78%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95% [6, 8, 9].

Kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với số liệu trên. Khi so sánh với một số đánh giá về hiệu quả erlotinib sau hóa chất, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh của chúng tôi cao hơn. Cụ thể theo tác giả Lê Thu Hà (2016), erlotinib trong điều trị bước 2 cho tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 36,7% và 70,9% [10]. Điều này khẳng định việc sử dụng thuốc ngay từ bước 1 đem lại hiệu quả tốt hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị sống thêm không tiến triển là 17 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất là 60 tháng. Sống thêm không tiến triển 6 tháng đạt 92,7%; 12 tháng 72,1%; 24 tháng 28,6%; tại thời điểm 36 tháng đạt 17,7%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của BN chúng tôi cao hơn các báo cáo. Theo nghiên cứu OPTIMAL (2015), trung vị sống thêm bệnh không tiến triển trên BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR được điều trị erlotinib bước 1 là 13,1 tháng. Có thể giải thích khác biệt này bằng một số nguyên nhân sau:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN là ung thư biểu mô tuyến, trong đó số lượng người bệnh mang đột biến exon 19 và 21 là đột biến nhạy thuốc chiếm phần lớn (99,4%). Đây là 2 yếu tố đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là yếu tố giúp làm tăng hiệu quả điều trị UTPKTBN với thuốc nhắm trúng đích TKIs.

Không chỉ vậy, BN mang đột biến exon 19 có tiên lượng tốt hơn chiếm tỉ lệ nhiều hơn (59,3%); số lượng BN mang đột biến kép, đột biến hiếm rất ít (chỉ 0,6%); không BN nào mang đột biến kháng thuốc nguyên phát. Bên cạnh đó, không trường hợp nào phải tạm ngừng do tác dụng ngoại ý mức độ nặng, từ đó giúp tối đa hóa hiệu quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển.

Mặc dù kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu kinh điển nhưng thực tế trên lâm sàng, tại bệnh viện K và một số trung tâm ung bướu, không khó để gặp nhiều BN dùng EGFR-TKIs thế hệ 1 như erlotinib có thời gian bệnh ổn định rất lâu, kéo dài từ nhiều năm trở lên.

So sánh với các nghiên cứu điều trị erlotinib bước 2, kết quả trung vị sống thêm bệnh không tiến

triển của chúng tôi cao hơn. Theo tác giả Lê Thu Hà (2016), trung vị sống thêm bệnh không tiến triển của erlotinib là 8,3 tháng hay nghiên cứu WJOG 5108L (2016) so sánh đối đầu giữa 2 thuốc gefitinib và erlotinib, kết quả sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm dùng erlotinib đạt 7,5 tháng [10].

Tóm lại, các nghiên cứu đều đã chứng minh được hiệu quả vượt trội của thuốc nhắm trúng đích so với hóa trị chuẩn ở nhóm người bệnh có đột biến gen EGFR. Vì vậy, ở những BN này, EGFR-TKIs là lựa chọn nên ưu tiên ngay từ bước 1.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trung vị sống thêm toàn bộ là 35 tháng, thấp nhất 9 tháng, dài nhất là 60 tháng. Sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm đạt lần lượt 93,6%, 67,3% và 46,3%. Sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 20,7%.

Trung vị sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các thử nghiệm lâm sàng EURTAC, OPTIMAL, ENSURE với giá trị trung vị tương ứng là 22,9 tháng, 22,8 tháng và 26,3 tháng; tương tự với nghiên cứu WJTOG 3405, nghiên cứu ARCHER 1050 với trung vị sống thêm toàn bộ lần lượt là 36 tháng và 34,1 tháng. So sánh với thử nghiệm FLAURA, trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm BN dùng osimertinib là 38,6 tháng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, nhưng không quá chênh lệch với phân nhóm BN châu Á (trung vị sống thêm toàn bộ của osimertinib đạt 37,1 tháng) [6, 8, 9]. Giải thích kết quả nghiên cứu chúng tôi cao hơn có thể do nguyên nhân sau:

Về loại đột biến trước điều trị, số người bệnh mang đột biến nhạy thuốc thường gặp gồm mất đoạn exon 19 và L858R exon 21 của chúng tôi chiếm chủ yếu (99,4%), trong đó đột biến exon 19 - loại đột biến có tiên lượng tốt hơn có tỷ lệ cao (59,3%); số lượng BN mang đột biến kép, đột biến hiếm rất ít (chỉ 0,6%); không BN nào có đột biến kháng thuốc nguyên phát, đột biến các exon 18 hay exon 20... từ đó giúp tối đa hóa hiệu quả điều trị.

Trong các trường hợp tiến triển, người bệnh được làm xét nghiệm tìm đột biến kháng thuốc T790M. Đây là cơ hội giúp người bệnh tiếp cận osimertinib trong bước 2, là trình tự điều trị được nhiều báo cáo chứng minh kéo dài thời gian sống.

Mặc dù số lượng BN di căn não trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm hơn 30,5%, tương chừng là yếu tố bất lợi, nhưng phần lớn các BN này có ổ

Kết quả điều trị thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi...

tổn thương não đơn độc hoặc dưới 3 ổ, thể tích nhỏ, không kèm triệu chứng thần kinh nên được chỉ định xạ phẫu phối hợp hoặc theo dõi sát trong quá trình uống thuốc.

Bên cạnh đó, một số lý do khác làm tăng thời gian sống thêm phải kể đến như đa phần các BN có thể trạng chung tốt (PS từ 0-1 chiếm 89,8%), các bệnh lý nội khoa đi kèm được kiểm soát theo bác sỹ chuyên khoa; tác dụng không mong muốn mức độ nặng hiếm gặp (chỉ 6,3%), không BN nào phải tạm ngưng dùng thuốc, từ đó góp phần tăng hiệu quả điều trị.

Qua kết quả này có thể thấy, mặc dù osimertinib được ưu tiên trong chỉ định bước 1 với nhiều lợi thế hơn các thuốc EGFR-TKIs thế hệ 1, 2 nhưng với từng đối tượng cụ thể, erlotinib vẫn chứng minh được hiệu quả, nhất là nhóm BN mang đột biến nhạy thuốc. Trình tự điều trị thuốc thế hệ 1, 2 theo sau bằng osimertinib với các trường hợp có T790M là một trong những lựa chọn hợp lý trên thực hành lâm sàng, đặc biệt trong hoàn cảnh điều kiện kinh tế của BN Việt Nam.

Một trong những mục tiêu quan trọng của điều trị những BN ung thư phổi giai đoạn muộn là giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống cho BN. Vì vậy, các tác dụng không mong muốn liên quan tới quá trình điều trị luôn được quan tâm.

Khác với hóa chất hầu hết dùng qua đường truyền tĩnh mạch, erlotinib với liều dùng đường uống thuận tiện 01 viên/ngày giúp giảm thời gian nằm viện cho BN. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các tác dụng không mong muốn đã biết của EGFR-TKIs tương tự như các nghiên cứu khác, không có tác dụng ngoại ý mới [6, 8, 9]. Trong đó, thường gặp nhất là nổi ban da (chiếm 60,3%). Tiêu chảy, tăng men gan, viêm móng ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 10,9%, 10,6% và 6,6%. Hầu hết các tác dụng không mong muốn gặp ở độ 1 và 2, độ 3,4 ít gặp. Như vậy, nhìn chung điều trị bằng thuốc EGFR-TKIs cho BN UTPKTBN là an toàn, ít tác dụng không mong muốn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bước 1 bằng erlotinib trên BN UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR cho tỷ lệ kiểm soát bệnh cao (95,4%), trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ khả quan (lần lượt là 17 tháng và 35 tháng). Khả năng

dùng nạp thuốc tốt, các tác dụng ngoại ý thường gặp chủ yếu độ 1-2 và có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-249.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. Journal of thoracic oncology. 2015;10(9):1243-1260.
4. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu Y-L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. The Lancet. 2017;389(10066):299-311.
5. Kuan F-C, Kuo L-T, Chen M-C, Yang C-T, Shi C-S, Teng D, et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. British journal of cancer. 2015;113(10):1519-1528.
6. Lee CK, Davies L, Wu Y-L, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: individual patient data meta-analysis of overall survival. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(6):djw279.
7. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):e341S-e368S.
8. Wu Y-L, Zhou C, Liang C-K, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Annals of oncology. 2015;26(9):1883-1889.
9. Kim ES, Melosky B, Park K, Yamamoto N, Yang JC-H. EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations. Future Oncology. 2021;17(18):2395-2408.
10. Lê Thu Hà TVT. Đáp ứng thuốc erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn. Tạp chí Y học thực hành. 2016;993:53-55.