

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 2 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN T790M THỨ PHÁT BẰNG OSIMERTINIB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Kim Thông¹, Lưu Thị Nhật Linh¹, Lương Thị Mỹ Trang¹

¹Khoa Nội 2, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến T790M thứ phát bằng Osimertinib.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 22 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tiến triển sau điều trị EGFR-TKIs thế hệ 1,2, xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M được điều trị bằng Osimertinib tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 03/2020 đến hết tháng 11/2022, theo dõi đến hết tháng 6/2023.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng khách quan của Osimertinib trong điều trị bước 2 là 72,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,4%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 10 tháng. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi điều trị bằng Osimertinib là ban da (36,4%), tiêu chảy (31,8%), khô da (22,7%), viêm quanh móng (18,2%), viêm niêm mạc miệng (13,6%). Phần lớn các tác dụng không mong muốn này ở mức độ nhẹ, không bệnh nhân nào phải giảm liều hay gián đoạn điều trị.

Kết luận: Osimertinib có hiệu quả cao và an toàn trong điều trị bước 2 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến T790M thứ phát.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR T790M thứ phát, Osimertinib.

ABSTRACT

RESULTS OF SECOND - LINE TREATMENT ACQUIRED T790M MUTATION NON - SMALL CELL LUNG CANCER WITH OSIMERTINIB AT DANANG ONCOLOGY HOSPITAL

Nguyen Kim Thong¹, Luu Thi Nhat Linh¹, Luong Thi My Trang¹

Objectives: To evaluate the results of second - line treatment in stage IV non-small cell lung cancer patients who have acquired T790M mutation with Osimertinib.

Methods: A cross - sectional descriptive study was conducted in 22 patients with EGFR mutation positive stage IV non - small cell lung cancer who failed after first - and second - generation EGFR - TKIs therapy with presence of acquired T790M resistance mutation, were treated with Osimertinib at Da Nang Oncology Hospital from March 2020 to the end of November 2022 and follow up until the end of June 2023.

Results: The objective response rate of Osimertinib in second - line treatment was 72,7%, disease control rate was 85.4%, the median progression - free survival (PFS) was 10 months. The most common side effects of Osimertinib were rash (36.4%), diarrhea (31.8%), dry skin (22.7%), paronychia (18.2%), mucositis oral (13.6%). Most of side effects were mild, and no patient required a dose reduction or treatment interruption.

Conclusion: Osimertinib is highly effective and safe in the second-line treatment of stage IV non - small cell lung cancer with acquired T790M mutation.

Keywords: Non - small cell lung cancer, EGFR T790M mutation, Osimertinib

Ngày nhận bài: 5/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 6/8/2023. Chấp thuận đăng: 11/8/2023

Tác giả liên hệ: Lưu Thị Nhật Linh. Email: luunhatlinh77@gmail.com. SĐT: 0774551506

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên phạm vi toàn cầu. Theo Globocan 2020, ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 2,2 triệu ca mới mắc và gần 1,8 triệu ca tử vong. Tại Việt Nam, UTP đứng hàng thứ hai chỉ sau ung thư gan, tỷ lệ mắc mới chiếm 14,4% tổng số ung thư, là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả 2 giới [1].

Trong những năm gần đây, cùng với tiến bộ về sinh học phân tử bệnh UTP, liệu pháp nhắm trúng đích ngày càng đóng vai trò quan trọng trong điều trị toàn thân. Các thuốc EGFR - TKIs (Epidermal Growth Factor Receptor - Tyrosine Kinase Inhibitors: ức chế Tyrosine Kinase của thụ thể yếu tố phát triển biểu bì) thế hệ 1, 2 (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) đã chứng minh hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) với chất lượng cuộc sống tốt hơn so với hoá trị, trở thành điều trị tiêu chuẩn cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR tại exon 19 (Del19) và exon 21 (L858R) [2]. Tuy nhiên, mặc dù tỷ lệ đáp ứng khối u cao, bệnh tiến triển đề kháng thuốc ở hầu hết bệnh nhân sau 9 đến 13 tháng. Nhiều cơ chế kháng thuốc đã được phát hiện, bao gồm đột biến thứ phát T790M, khuếch đại MET, khuếch đại HER2, chuyển đổi mô học tế bào nhỏ,... trong đó thường gặp nhất là đột biến T790M trên exon 20, chiếm 48 - 62% trường hợp [3].

Osimertinib là thuốc TKI thế hệ 3 với cơ chế ức chế không thuận nghịch, hiệu quả trên cả đột biến EGFR nhạy cảm và đột biến thứ phát T790M. Nhờ hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng AURA mở rộng và AURA2, tháng 11 năm 2015, Osimertinib (Tagrisso) đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA phê duyệt trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa và di căn sau thất bại TKIs thế hệ 1, 2, có đột biến T790M thứ phát [4]. Tại Việt Nam, Osimertinib được chấp thuận và đưa vào điều trị từ năm 2018 đến nay. Tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, điều trị UTPKTBN với Osimertinib được bắt đầu từ năm 2020, tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của

thuốc, do đó chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR bằng Osimertinib.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

22 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR tiến triển sau điều trị EGFR - TKIs thế hệ 1,2, xuất hiện đột biến kháng thuốc thứ phát T790M được điều trị bằng Osimertinib tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 03/2020 đến hết tháng 11/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Được chẩn đoán xác định UTP típ mô bệnh học không tế bào nhỏ, giai đoạn IV (theo phân loại lần thứ 8 của AJCC năm 2017). Có đột biến EGFR và đã điều trị EGFR - TKI thế hệ 1, 2. Có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh sau liệu pháp EGFR - TKIs ở bước 1. Có đột biến EGFR T790M thứ phát được xác định qua xét nghiệm RT - PCR hoặc NGS. Tình trạng đột biến T790M được xác định từ mẫu sinh thiết mô khối u, hoặc huyết thanh, hoặc dịch thể tiết khối u (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng) sau khi tiến triển bệnh. Được điều trị với Osimertinib ít nhất 2 tháng. Có thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh bỏ dở điều trị không phải vì lý do chuyên môn. BN có các bệnh nội khoa nặng (suy tim độ IV, suy gan, suy thận không hồi phục).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các bước tiến hành: Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo các tiêu chuẩn chọn bệnh, thu thập các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, thuốc EGFR-TKIs điều trị ở bước 1, thời gian điều trị bước 1. Bước 2: Điều trị phác đồ Osimertinib (Tagrisso) 80mg liều 1 viên/ngày đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được. Bước 3: Đánh giá đáp ứng: Mức độ đáp ứng khách quan (theo RECIST 1.1). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: tính từ ngày bắt đầu điều trị đến khi có bằng chứng bệnh tiến triển. Đánh giá tác dụng không mong muốn phân độ theo CTCAE v5.0.

Xử lý số liệu: thu thập, xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 23.0

Kết quả điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến...

III. KẾT QUẢ

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

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Giới	Nam	7	31,8
	Nữ	15	68,2
Tuổi	Trung bình	60,5	
	Trung vị (Thấp nhất - Cao nhất)	61 (45 - 78)	
ECOG PS	PS ≤ 1	18	81,8
	PS ≥ 2	4	18,2
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	22	100
Di căn não	Có di căn não	6	27,3
	Không di căn não	16	72,7
Đột biến EGFR	Del 19	14	63,6
	L858R	8	36,4
Thuốc điều trị bước 1	Erlotinib	9	40,9
	Gefitinib	10	45,5
	Afatinib	3	13,6
Thời gian điều trị bước 1	< 12 tháng	11	50
	≥ 12 tháng	11	50

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status - Tình trạng hoạt động của người bệnh theo phân loại của Nhóm Ung thư Hợp tác Miền đông), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor - Thụ thể Yếu tố Tăng trưởng Biểu bì).

Tuổi trung bình 60,5, tuổi nhỏ nhất 45, lớn nhất là 78. Nữ giới chiếm đến 68,2%. 100% bệnh nhân được chẩn đoán UTP biểu mô tuyến, giai đoạn IV. Đột biến Del 19 chiếm tỷ lệ cao hơn, 63,6%, còn lại 36,4% có đột biến L858R. Có 6/22 bệnh nhân chiếm 27,3% được chẩn đoán di căn não. Điều trị ở bước 1 chủ yếu là TKI thế hệ 1 (86,4%) và 50% bệnh nhân có thời gian điều trị bước 1 ≥ 12 tháng.

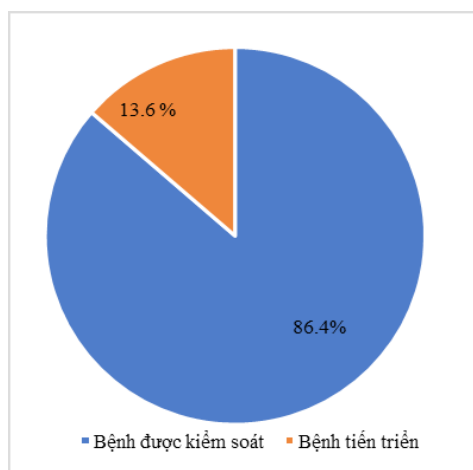
3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	16	72,7
Bệnh giữ nguyên	3	13,6
Bệnh tiến triển	3	13,6
Tổng	22	100

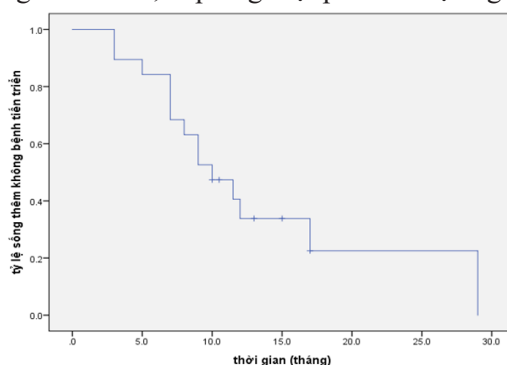
72,7% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần. 3/22 bệnh nhân bệnh tiến triển chiếm 13,6%.

Kết quả điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến...



Biểu đồ 1: Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 86,4%



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo Kaplan - Meier

Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó trung vị PFS là 10 tháng.

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn của Osimertinib theo phân độ CTCAE

Tác dụng không mong muốn	Mức độ			
	Tất cả các mức độ		≥ độ 3	
	n	%	n	%
Tiêu chảy	7	31,8	0	0
Viêm niêm mạc miệng	3	13,6	0	0
Ban da (ban trứng cá, ban dát sần)	9	36,4	1	4,5
Khô da	5	22,7	0	0
Viêm quanh móng	4	18,2	0	0
Viêm kết mạc	1	4,5	0	0
Tăng men gan	1	4,5	0	0
Thiếu máu	1	4,5	0	0

Hầu hết các độc tính gặp ở mức độ nhẹ (độ I, II), các độc tính hay gặp khi điều trị bằng osimertinib là ban da 36,4%, tiêu chảy 31,8%, khô da 22,7%, viêm quanh móng 18,2%.

IV. BÀN LUẬN

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

Tổng cộng có 22 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 60,5 tuổi, nữ nhiều hơn nam, tương ứng 68,2% và 31,8%. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn nam giới, đặc biệt là nhóm bệnh nhân nữ không hút thuốc lá và chủng tộc châu Á. Tình trạng đột biến gen tại Del 19 (63,6%) gặp nhiều hơn so với đột biến L858R (36,4%) và bệnh nhân có di căn não chiếm 27,3%. Trong nghiên cứu phân tích của nhóm bệnh nhân Nhật Bản trong nghiên cứu AURA3 cũng cho thấy, phần lớn bệnh nhân có đột biến xóa đoạn exon 19, chiếm 56,1%, đột biến exon 21 ít gặp hơn chiếm 39,0% [5]. Di căn não cũng là vị trí di căn thường gặp ở bệnh nhân UTP có đột biến EGFR, tỷ lệ bệnh nhân di căn não trong nghiên cứu AURA3 là 33% [6]. Các thuốc TKIs dùng đường uống và ít tác dụng phụ hơn so với hoá trị nên có thể chỉ định cho cả những bệnh nhân có ECOG PS 2 - 3, và trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng có 18,2% bệnh nhân có ECOG PS $\geq$ 2. Điều trị ở bước 1 chủ yếu là EGFR TKI thế hệ 1 (86,4%), có thể do việc cân nhắc lựa chọn thuốc dựa trên tỷ lệ phản ứng phụ của các TKI và chi phí điều trị, 50% bệnh nhân có thời gian điều trị EGFR TKI bước 1 từ 12 tháng trở lên. Nhìn chung các đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu chung về UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR như nghiên cứu AURA3, Takayuki Kishikawa và Cs (2020), Nguyễn Thị Bích Phượng, Đỗ Hùng Kiên (2022) [6 - 8].

4.2. Kết quả điều trị

Bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi được đánh giá đáp ứng dựa vào tiêu chuẩn đánh giá khách quan cho khối u đặc theo RECIST 1.1 năm 2009. Kết quả tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 72,7%, trong đó bao gồm tất cả bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, và 13,6% bệnh nhân có bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 86,4%. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của nhánh Osimertinib trong nghiên cứu AURA3 về tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ kiểm soát bệnh, lần lượt là 70% và 93% [6]. Một phân tích tổng hợp từ 9 nghiên cứu đánh giá

hiệu quả của Osimertinib ở bước 2 và bước sau của tác giả Lilan Yi và Cs (2019), cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan là 58% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 80% [9]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Bích Phượng, Đỗ Hùng Kiên năm 2022 trên 42 bệnh nhân điều trị Osimertinib ở bước 2 cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan khá cao, đạt 81% [8]. Các nghiên cứu trên đều có bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn với tỷ lệ từ 1-3%, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn có thể do cỡ mẫu nhỏ.

Bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR được xem là nhóm có tiên lượng khả quan hơn do nhận được lợi ích từ liệu pháp nhắm đích, tuy nhiên sau khi tiến triển với EGFR TKIs ở bước 1 thì điều trị ở bước sau cũng trở nên khó khăn. Trước khi TKI thế hệ 3 được đưa vào điều trị bước 2, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn tiến triển sau bước 1 chủ yếu được điều trị hoá trị. Năm 2017, nghiên cứu AURA3 trên người bệnh UTPKTBN có đột biến thứ phát T790M sau điều trị TKI bước 1 đã cho thấy điều trị với Osimertinib giúp cải thiện đáng kể thời gian sống không bệnh tiến triển so với hóa trị (10,1 tháng so với 4,4 tháng), mở ra một cơ hội mới cho điều trị bước sau [6]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, kết quả trung bình và trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển theo Kaplan-Meier là $13,6 \pm 2,4$ tháng và 10 tháng (ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 29 tháng), PFS tại thời điểm 6 tháng đạt 84,2% và tại thời điểm 12 tháng đạt 31,6%. Hai nghiên cứu khác của tác giả Kishikawa T. và Cs (2020) trên bệnh nhân Nhật Bản và tác giả Nguyễn Thị Lựu, Phạm Cẩm Phương (2022) tại bệnh viện Bạch Mai đều có trung vị PFS là 11 tháng [7, 10].

4.3. Tác dụng không mong muốn

Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu là Osimertinib, một EGFR TKI thế hệ 3. Bởi vì EGFR hiện diện chủ yếu trên các tế bào có nguồn gốc biểu mô, nên tác dụng không mong muốn của các chất ức chế EGFR phổ biến là các tổn thương da, mô dưới da và niêm mạc (tiêu hoá, hô hấp,...). Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng osimertinib là ban da 36,4%, tiêu chảy 31,8%, khô da 22,7%, viêm quanh móng 18,2%, viêm niêm mạc miệng 13,6%. Đây cũng là các độc tính phổ biến được ghi nhận trong các nghiên cứu. Trong nghiên cứu AURA3, tiêu chảy

Kết quả điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến...

thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 41%, tiếp theo là ban da, khô da, viêm kẽ móng và viêm niêm mạc miệng, lần lượt là 34%, 23%, 22%, 15% [6]. Nhóm bệnh nhân sử dụng Osimertinib liều 80mg trong phân tích tổng hợp của Lilan Yi và Cs (2019) cũng có kết quả tương tự 44%, 42%, 29%, 27%, 16% [9]. Các tác dụng không mong muốn khác trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm viêm kết mạc, tăng men gan và thiếu máu, mỗi độc tính chỉ xuất hiện ở 1/22 trường hợp, chiếm 4,5% và đều ở mức độ nhẹ, không bệnh nhân nào phải giảm liều hay gián đoạn điều trị.

V. KẾT LUẬN

Với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tiến triển sau EGFR TKI thế hệ 1,2 có đột biến kháng thuốc T790M, điều trị với Osimertinib cho tỷ lệ đáp ứng cao, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với khả năng dung nạp tốt.

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 Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.
2. 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. 2017; 109(6): djw279.
3. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR - mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. 2011; 17(6): 1616-1622.
4. Khozin S, Weinstock C, Blumenthal GM, Cheng J, He K, Zhuang L, et al. Osimertinib for the treatment of metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. 2017; 23(9): 2131-2135.
5. Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Kim YH, Imamura F, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non - small - cell lung cancer: AURA 3 trial. 2018; 109(6): 1930-1938.
6. Mok TS, Wu Y - L, Ahn M - J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum - pemetrexed in EGFR T790M - positive lung cancer. 2017; 376(7): 629-640.
7. Kishikawa T, Kasai T, Okada M, Nakachi I, Soda S, Arai R, et al. Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real - world efficacy and safety in advanced/recurrent non - small cell lung carcinoma. *Thorac Cancer*. 2020; 11(4): 935-942.
8. Nguyễn Thị Bích Phượng, Đỗ Hùng Kiên. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả bước đầu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thứ phát bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase thế hệ 3 - Osimertinib. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 519(1).
9. Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang JJ. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. 2019; 145(1): 284-294.
10. Nguyễn Thị Lựu, Phạm Cẩm Phương. Kết quả điều trị bước 2 bằng Osimertinib bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR tại bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 521(2).