

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC ỨCH CHẾ TYROSINE KINASE TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Hà Thanh Thanh¹, Phạm Mai Thủy Tiên², Nguyễn Trần Thúc Huân¹, Nguyễn Thị Vũ Linh³, Hồ Xuân Dũng¹

¹Bộ môn Ung Bướu, Trường Đại học Y - Dược Huế

²Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung Ương Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 1 và độc tính của thuốc ức chế Tyrosine kinase trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu kết hợp hồi cứu trên 57 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB/IIIC/IV có đột biến EGFR, được điều trị bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 tại Bệnh viện Trung Ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 01/2020 - 06/2023.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 1,8%; đáp ứng một phần là 45,6%; bệnh ổn định là 21,1%; bệnh tiến triển là 31,6%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 47,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 68,5%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là $9,0 \pm 0,8$ tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 28 tháng. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PFS với loại đột biến EGFR ($p < 0,05$). Đa phần bệnh nhân có độc tính độ I, II và chủ yếu gặp trên da - niêm mạc và hệ tiêu hóa.

Kết luận: Thuốc ức chế Tyrosine Kinase trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa mang lại hiệu quả, cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân với mức độ độc tính dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, liệu pháp nhắm đích phân tử, giai đoạn tiến xa, RECIST 1.1, NCI CTCAE 5.0.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS AND TOXICITY OF TYROSINE KINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ADVANCED STAGE NON - SMALL CELL LUNG CANCER

Hà Thanh Thanh¹, Phạm Mai Thủy Tiên², Nguyễn Trần Thúc Huân¹, Nguyễn Thị Vũ Linh³, Hồ Xuân Dũng¹

Objectives: Evaluation of the result of first - line treatment and toxicity of Tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced stage non - small cell lung cancer with EGFR mutations.

Methods: We conducted a prospective and retrospective descriptive study on 57 patients with stage IIIB/IIIC/IV non - small cell lung cancer, treated with 1st generation Tyrosine Kinase inhibitors at Hue Central Hospital and Hue University Hospital from 01/2020 - 06/2023.

Results: The complete response rate was 1.8%; the partial response rate was 45.6%; the stable disease rate was 21.1%; the progressive disease rate was 31.6%. The objective response rate was 47.4%; the disease control rate was 68.5%. Median progression - free survival was 9.0 ± 0.8 months, the shortest being 3 months, and the longest being 28 months. There was a statistically significant relationship between PFS and EGFR mutations ($p < 0.05$). Most patients have grade I, II toxicity and are mainly found on skin - mucosa and digestive system.

Ngày nhận bài: 05/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 09/8/2023. Chấp thuận đăng: 12/8/2023

Tác giả liên hệ: Hà Thanh Thanh. Email: htthanh@huemed-univ.edu.vn. SĐT: +84985356095

Đánh giá hiệu quả và độc tính của thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

Conclusion: Tyrosine Kinase inhibitors in the treatment of advanced stage non - small cell lung cancer are effective, improving survival time for patients with a well - tolerated toxicity.

Keywords: Non - small cell lung cancer, molecular targeted therapy, advanced stage, RECIST 1.1, NCI CTCAE 5.0.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư (UT) phổi là bệnh lý ác tính phổ biến và có tỷ lệ tử vong xếp hàng đầu trong tất cả các loại UT trên thế giới cũng như ở Việt Nam [1, 2]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80% - 85% trong các loại UT phổi [3]. Hầu hết bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán đã ở giai đoạn tiến xa với tỷ lệ sống còn 5 năm ước tính là 38% [4]. Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR thường được biểu hiện quá mức trong quá trình phát triển của UTPKTBN [5]. Việc sử dụng các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) nhắm vào thụ thể EGFR ở những bệnh nhân mang đột biến cho thấy sự cải thiện về tỷ lệ đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn RECIST là khoảng 55% - 75%, cải thiện về sống còn so với hóa trị, cũng như vượt trội hơn so với hóa trị về phương diện độc tính và chất lượng sống [6]. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu về hiệu quả cũng như độc tính của các thuốc TKIs đã được thực hiện và mang lại kết quả khả quan. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu vẫn còn hạn chế [7, 8]. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu: (1) Đánh giá hiệu quả của TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR; (2) Đánh giá độc tính của TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

57 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Huế và Khoa Ung Bướu - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 01/2020 - 06/2023.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Được chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn IIIB/IIIC/IV qua kết quả mô bệnh học, có thể kết hợp với hóa mô miễn dịch và theo tiêu chuẩn của AJCC 8th (2017). Có đột biến EGFR. Chưa điều trị toàn thân trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc ung thư thứ hai. Được điều trị dưới 3 tháng / bỏ điều trị tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu kết hợp hồi cứu.

Các biến số nghiên cứu: Thu thập các thông tin chung, đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị. Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1, thời gian sống thêm không tiến triển (PFS), độc tính theo NCI CTCAE 5.0, phân tích mối liên quan giữa PFS với một số yếu tố.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0. Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan - Meier.

2.4. Vấn đề y đức

Bệnh nhân được giải thích kỹ về lý do thu thập thông tin, những thăm khám cần thiết. Các số liệu thu được sẽ được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích khoa học và làm cơ sở cho việc chăm sóc, điều trị.

III. KẾT QUẢ

Độ tuổi trung bình là $63,9 \pm 9,8$ tuổi; nhỏ nhất là 42 tuổi; lớn nhất là 82 tuổi.

Bảng 1: Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 57)

Đặc điểm		n	%
Giới	Nữ	36	63,2
	Nam	21	36,8
Hút thuốc lá	Không	43	75,4
	Có	14	24,6
ECOG	1	37	64,9
	2	15	26,3
	3	5	8,8
Giai đoạn bệnh	IIIB	3	5,3
	IIIC	3	5,3
	IV	51	89,5

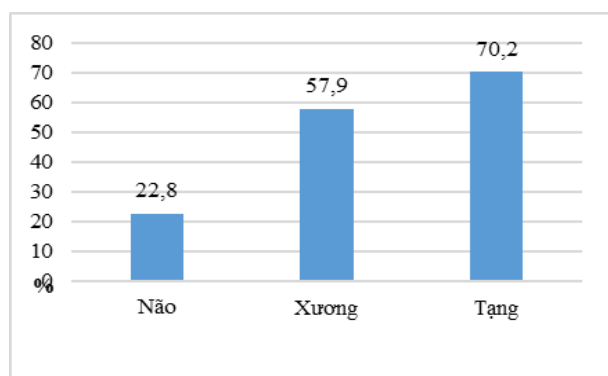
Bệnh nhân nữ chiếm 63,2%; nam 36,8%, tỷ lệ nam/nữ là 0,6/1. Số bệnh nhân không hút thuốc 75,4%; hút thuốc 24,6%.

Đánh giá hiệu quả và độc tính của thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

Bảng 2: Đặc điểm loại mô học, loại đột biến
(n = 57)

Đặc điểm		n	%
Loại mô học	Biểu mô tuyến	44	77,2
	Biểu mô vảy	9	15,8
	Biểu mô tế bào lớn	3	5,3
	Khác (không tế bào nhỏ)	1	1,8
Loại đột biến	Exon19	34	59,6
	Exon21 (L858R)	22	38,6
	Khác (exon19 + exon20)	1	1,8

Biểu mô tuyến 77,2%; biểu mô vảy 15,8%; tế bào lớn 5,3%. Đột biến exon19 chiếm tỷ lệ 59,6%; exon21 (L858R) 38,6%.



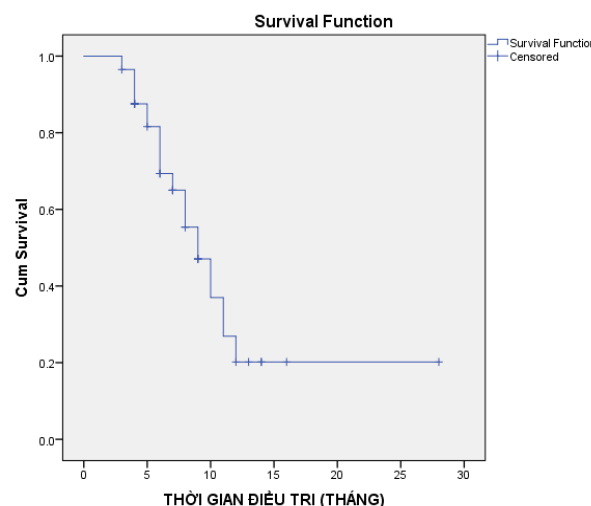
Biểu đồ 1: Đặc điểm tình trạng di căn

Di căn não chiếm 22,8%; tạng 70,2%; di căn xương chiếm 57,9%.

Bảng 3: Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST

Đáp ứng điều trị	n	%
Hoàn toàn	1	1,8
Một phần	26	45,6
Bệnh ổn định	12	21,1
Bệnh tiến triển	18	31,6

Đáp ứng hoàn toàn chiếm 1,8%; đáp ứng một phần 45,6%; bệnh ổn định 21,1%; bệnh tiến triển 31,6%, tỷ lệ đáp ứng khách quan ORR 47,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh DCR 68,5%.



Biểu đồ 2: Đường cong Kaplan - Meier.

Theo Kaplan - Meier, xác suất sống thêm không tiến triển ở mốc 6 tháng là 69,3%, tại mốc 12 tháng là 20,2%. PFS trung vị là $9,0 \pm 0,8$ tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 28 tháng.

Bảng 4: Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến PFS

Yếu tố	Log-rank	p
Giới (nam / nữ)	0,415	0,520
Tình trạng hút thuốc (có / không)	2,038	0,153
Chỉ số toàn trạng (ECOG > 2 / ECOG ≤ 2)	0,293	0,588
Di căn não (có / không)	0,004	0,948
Exon19 / Exon21	15,900	0,000

Loại đột biến EGFR có liên quan với PFS với $p < 0,05$.

Độc tính: Độc tính trên hệ tiêu hóa: Tiêu chảy 61,4%; buồn nôn/nôn 28,1%; viêm/loét dạ dày 38,6%. Độc tính trên da-niêm mạc: Mụn 66,7%; khô da 24,6%; viêm niêm mạc 38,6%; viêm quanh móng 15,8%; hội chứng bàn tay - chân 14,0%. Độc tính gan - thận: Men gan (ALAT, ASAT) 19,3%; creatinin 5,3%. Độc tính huyết học: Thiếu máu 35,1%; giảm bạch cầu 15,8%; giảm tiểu cầu 7,0%.

Bảng 5: Phân bố mức độ độc tính cho từng hệ cơ quan

Độc tính	Da - niêm mạc		Tiêu hóa		Gan - thận		Huyết học	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độc tính độ I, II	38	66,7	38	66,7	13	22,8	24	42,1
Độc tính độ III, IV	7	12,3	7	12,3	0	0,0	1	1,8

Đa phần bệnh nhân có độc tính độ I, II, chủ yếu trên da - niêm mạc và tiêu hóa. Độc tính độ III, IV gặp với tỷ lệ thấp chủ yếu là trên da (12,3%) và tiêu hóa (12,3%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị

Để ghi nhận sự tiến triển bệnh một cách có ý nghĩa, Jackman D và cộng sự (2010) đã đưa ra 2 mốc đánh giá đáp ứng/tiến triển bệnh là 3 tháng và 6 tháng. Do đánh giá tiến triển tại thời điểm 3 tháng kém tin cậy và tỷ lệ dương tính giả cao hơn so với mốc 6 tháng (44% so với 23%) nên nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn mốc 6 tháng để đánh giá đáp ứng điều trị [9]. Trong nghiên cứu, tại thời điểm 6 tháng hoặc trên 6 tháng, chúng tôi ghi nhận có 45,6% bệnh nhân có đáp ứng một phần và 21,1% bệnh nhân ổn định bệnh; 31,6% bệnh nhân tiến triển và có 1 trường hợp (1,8%) đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng một phần trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn và tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn so với một số nghiên cứu của Việt Nam và trên thế giới. Tỷ lệ bệnh ổn định trong nghiên cứu gần tương đương với các tác giả khác [10, 11]. ORR và DCR trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 47,4% và 68,5%. Trung vị PFS đạt được là $9,0 \pm 0,8$ tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 28 tháng. Xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là 69,3% và tại thời điểm 12 tháng là 20,2%. Kết quả này tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thị Thái Hòa và tác giả Maemondo M là 10,8 tháng [12, 13]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PFS với loại đột biến EGFR ($p < 0,05$).

4.2. Độc tính điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một số độc tính trên các hệ cơ quan như da - niêm, tiêu hóa, gan - thận và huyết học. Trong đó phổ biến nhất là các triệu chứng liên quan đến da (khô da 24,6%; mụn 66,7%) - niêm (38,6%) và tiêu hóa gồm tiêu chảy (61,4%), viêm dạ dày (38,6%), huyết học bao gồm thiếu máu (35,1%). Các thử nghiệm lâm sàng

lớn và các phân tích gộp trên thế giới đều ghi nhận những độc tính phổ biến của các TKIs là tiêu chảy và da-niêm [6]. Về sự phân bố về mặt độc tính, qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy đa phần bệnh nhân là có độc tính độ I, II trên các hệ cơ quan và chủ yếu là trên hệ da-niêm và tiêu hóa ($> 60\%$). Độc tính độ III, IV được gặp với tỷ lệ thấp chủ yếu ở da-niêm (12,3%) và tiêu hóa (12,3%). Nghiên cứu của tác giả Pluzanski A và cộng sự (2020) cũng ghi nhận độc tính độ III, IV của các TKIs được gặp với tỷ lệ rất thấp là khoảng dưới 5% [14].

V. KẾT LUẬN

TKIs trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa mang lại hiệu quả, cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân với mức độ độc tính dung nạp tốt. Có sự liên quan giữa loại đột biến và thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer. Fact sheet: World, 2020. Available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Accessed 9 August 2023.
2. International Agency for Research on Cancer. Fact sheet: Vietnam, 2020. Available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>. Accessed 9 August 2023.
3. Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist*. 2008;13(1):5-13.
4. American Lung Association. Report: State of Lung Cancer, 2020. Available at <https://www.lung.org/getmedia/381ca407-a4e9-4069-b24b-195811f29a00/solc-2020-report-final.pdf>. Accessed 9 August 2023.
5. Herbst R.S, Heymach J.V, Lippman S.M. Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1367-80.

Đánh giá hiệu quả và độc tính của thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

6. Alanazi A, Yunusa I, Elenizi K, I Alzarea A. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation: a network meta-analysis. *Lung Cancer Manag.* 2020;10(1):1758-1974.
7. Phạm Mai Thủy Tiên, Phạm Như Hiệp, Phan Cảnh Duy, Nguyễn Thanh Ái, Phan Thị Đỗ Quyên, Nguyễn Thị Diệu My. Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs). *Tạp chí Y học lâm sàng.* 2018;(50):62-69.
8. Lê Thương Vũ, Trần Văn Ngọc. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng Erlotinib (Tarceva) tại khoa Phổi Bv Chợ Rẫy. *Y học TP.Hồ Chí Minh.* 2013;17(1):105-10.
9. Jackman D, Pao W, Riely G.J, Engelman J.A, Kris M.G, Jänne P.A. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):357-60.
10. Kim H.R, Shim H.S, Chung J.H, Lee Y.J, Hong Y.K, Rha S.Y et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer.* 2012;118(3):729-39.
11. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Survival Outcome Assessed According to Tumor Response and Shrinkage Pattern in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinib or Erlotinib. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(2):200-204.
12. Nguyễn Thị Thái Hòa. Kết quả phân tích các dưới nhóm về đáp ứng điều trị và sống còn không tiến triển của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR điều trị Gefitinib. *Journal of Community Medicine.* 2020;4(57):5-7.
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-88.
14. Pluzanski A, Krzakowski M, Kowalski D, Dziadziuszko R. Real-world clinical outcomes of first-generation and second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001011.