

# ĐÁP ỨNG HÓA TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV SAU KHÁNG THỨ PHÁT VỚI TKIs

*Nguyễn Thanh Tuấn<sup>1</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Khoa PTTK – Ung Bướu,  
Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hòa Bình.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới. Theo Globocan 2018, tại Việt Nam ung thư phổi là một trong những có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất. Việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh. (UTP) giai đoạn muộn mang đột biến gen EGFR làm tăng tính nhạy cảm với EGFR TKI có tỷ lệ đáp ứng với thuốc EGFR TKI rất cao, trên 60%, và kéo dài được thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) trung bình trên 9 tháng. Tuy nhiên, dưới áp lực chọn lọc của các tế bào khối u với thuốc, sau khoảng 10- 20 tháng điều trị, bệnh tiến triển trở lại ở hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt ban đầu, thể hiện tình trạng “trở” của tế bào khối u với thuốc. Trường hợp bệnh tiến triển, nguyên nhân thường gặp nhất là có đột biến T790M, chiếm tỷ lệ khoảng 50-60% các trường hợp []. Trong tình huống này, điều trị TKIs thế hệ III là Osimetinib cho hiệu quả vượt trội so với hóa trị bộ đôi []. Trong trường hợp kháng thứ phát với TKIs không có/hoặc không biết tình trạng đột biến T790M. Phương pháp điều trị chính trong giai đoạn này là điều trị hóa chất toàn thân nhằm mục đích cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân: Các phác đồ có platinum (cisplatin, carboplatin) kết hợp với nhóm Taxane thế hệ thứ 3 như Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Pemetrexed..... Các phương pháp này đã đem lại hiệu quả rõ rệt trong điều trị UTPKTBN .

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá đáp ứng hóa trị liệu của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR sau kháng thứ phát với thuốc TKIs.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 46 bệnh nhân được chẩn đoán UTPTBN giai đoạn IV thất bại điều trị đích bước 1 và được điều trị hóa chất bước 2 từ 1/2018 đến 09/2020 tại Bệnh viện K.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Tuổi: từ 18 tuổi trở lên
- Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0,1
- Giai đoạn IV theo UICC 8th 2018
- Mô bệnh học: ung thư biểu mô tuyến
- Có đột biến EGFR thuộc loại nhạy cảm thuốc TKIs
- Kháng thứ phát sau điều trị bước 1 bằng TKIs
- Không có hoặc không biết tình trạng đột biến T790M sau kháng TKIs
- Chức năng gan, thận, huyết học cho phép điều trị theo phác đồ
- Điều trị ít nhất 2 chu kỳ hóa trị
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

**Phương pháp nghiên cứu**

**Phương pháp**

Mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu

**Các bước tiến hành:** Chọn mẫu thuận tiện.

- + Ghi nhận đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng
- + Điều trị, đánh giá đáp ứng.

**Đạo đức nghiên cứu**

Phác đồ hóa trị có trong hướng dẫn điều trị UTP của Bộ y tế

BN tự nguyện tham gia nghiên cứu

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### 3.1.Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

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

<b>Tuổi trung bình ( năm)</b>	57,3 ± 9,7 (40 – 77)
Tỷ lệ Nam/nữ	1,4/1

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng**

<b>Triệu chứng cơ năng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Ho kéo dài	45,7
Đau ngực	21,7
Ho ra máu	4,3
Khó thở	8,7
Khác ( nổi hạch, sút cân)	19,6

  

<b>Chỉ số toàn trạng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
PS 0	41,3
PS 1	58,7

**Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng**

<b>Vị trí u nguyên phát</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phổi phải	67,4
Phổi trái	32,6

  

<b>Vị trí di căn xa</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
-------------------------	----------------

Di căn hạch thượng đòn	8,7
Di căn màng phổi	47,8
Phổi đối bên	26,1
Gan	4,3
Thượng thận	8,7
Khác	4,3
<hr/>	
<b>Chất chỉ điểm khối u</b>	<b>Tỷ lệ%</b>
CEA>5 ng/ml	65,2
<hr/>	
<b>Exon bị đột biến</b>	<b>Tỷ lệ%</b>
Exon 18	4,3
Exon 19	58,7
Exon 21	37

### 3.2. Kết quả điều trị

**Bảng 4. Đáp ứng theo RECIST1.1**

<b>Đáp ứng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Đáp ứng hoàn toàn, n(%)	0(0,0)
Đáp ứng khách quan(ORR), n(%)	18(39,1)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	36(78,2)

Nhận xét: không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; tỷ lệ đáp ứng khách quan là 39,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 78,2%; có 21,8% bệnh nhân tiến triển sau 2 chu kỳ đầu.

**Bảng 5. Đáp ứng theo nhóm tuổi**

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>Đáp ứng n(%)</b>	<b>Không đáp ứng n(%)</b>	<b>Tổng n(%)</b>
<60 tuổi	10 (47,6)	11 (52,4)	21 (100)

$\geq 60$ tuổi	8 (32)	17 (68)	25 (100)
<b>Tổng</b>	18(39,1)	28(60,9)	46(100)

Nhận xét: đáp ứng giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt với  $p = 0,98$

**Bảng 6. Đáp ứng theo giới**

<b>Giới</b>	<b>Kiểm soát bệnh n(%)</b>	<b>Bệnh tiên triên n(%)</b>	<b>Tổng n(%)</b>
Nam	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100)
Nữ	9 (47,4)	10 (52,6%)	19 (100)
<b>Tổng</b>	18(39,1)	28(60,9)	46(100)

Nhận xét: tỷ lệ đáp ứng giữa 2 giới không có sự khác biệt với  $p=0,568$

**Bảng 7. Đáp ứng theo tình trạng đột biến EGFR**

<b>Tình trạng đột biến EGFR</b>	<b>Đáp ứng n(%)</b>	<b>Không đáp ứng n(%)</b>	<b>Tổng n(%)</b>
Exon 19	12 (44,4)	15 (55,6)	27 (100)
Exon 21	6 (35,3)	11 (64,7)	15 (100)
Exon 18	0 (0,0)	2 (100)	2 (100)

<b>Tổng</b>	18(39,1)	28(60,9)	46(100)
-------------	----------	----------	---------

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng giữa các Exon không có sự khác biệt với  $p=0,292$

**Bảng 8. Đáp ứng theo chỉ số PS**

<b>Chỉ số toàn trạng</b>	<b>Đáp ứng n(%)</b>	<b>Không đáp ứng n(%)</b>	<b>Tổng n(%)</b>
PS 0	12(63,2)	7(36,8)	19(100)
PS 1	6(22,2)	21(77,8)	27(100)
<b>Tổng</b>	18(39,1)	28(60,9)	46(100)

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm PS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,018$

#### **IV. BÀN LUẬN**

##### **4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

###### ***Đặc điểm lâm sàng***

Tuổi trung bình là  $57,3 \pm 9,7$  (40- 77). Bệnh nhân 50 tuổi trở lên chiếm 73,9%. Tỷ lệ Nam/Nữ 1,4/1. Tương đương với các nghiên cứu trong nước như Trần Thị Chung (2019), Lê Thu Hà (2017).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lý do vào viện chủ yếu mà bệnh nhân đưa ra là ho kéo dài (45,7%) sau đó là đau ngực (21,7%), Các tác giả trong nước cũng cho kết quả tương tự. Theo Trần Thanh Hà (2018).

###### ***Đặc điểm cận lâm sàng***

Về vị trí u nguyên phát phổi phải chiếm nhiều hơn phổi trái (67,4% so với 32,6%). Theo Trần Thanh Hà (2018), tỷ lệ u phổi phải (58,7%). Theo N.T.T Hương (2014), tỷ lệ u phổi phải là 70%.

Tỷ lệ di căn phổi đối bên là 26,1%, tỷ lệ di căn màng phổi là 47,8%, tỷ lệ di căn hạch thượng đòn 8,7%, thượng thận là 8,7%, gặp di căn gan 4,3%, di căn các cơ quan khác 4,3%. Theo Trần Thanh Hà (2018) kết quả cũng tương tự.

Kết quả phân tích đột biến gen thì chúng tôi chỉ gặp 3 loại đột biến, trong đó đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 58,7%, bệnh nhân mang đột biến L858R trên exon 21 (37%), đột biến ở exon 18 chiếm tỷ lệ (4,3%). Kết quả tương tự Lê Thu Hà (2017),

Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh và Tạ Thành Văn (2014), Nghiên cứu đa trung tâm PIONEER (2012), nhằm xác định tỷ lệ đột biến gen EGFR đối với ung thư phổi tại các nước châu Á, trong đó có Việt Nam cho thấy, đột biến exon 19 gặp ở 45/77 bệnh nhân có đột biến chiếm 58,4%, nhiều hơn so với đột biến trên các exon còn lại.

Kết quả của chúng tôi cho thấy đa phần bệnh nhân có chỉ số CEA > 5ng/ml (65,2%) . Theo Trần Nguyên Bảo (2015) tăng CEA chiếm 65,6%.

#### **4.2. Kết quả điều trị**

Số chu kỳ trung bình trên mỗi bệnh nhân là 3,4. Số chu kỳ tối thiểu là 2 tối đa là 4

Theo bảng 4 có 18 bệnh nhân đáp ứng một phần (39,1%), 18 bệnh nhân ổn định (39,1%), 10 bệnh nhân tiến triển(21,8%). Như vậy tỷ lệ kiểm soát bệnh DCR là 78,2%. Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Theo Trương Văn Sáng (2019), tỷ lệ bệnh đáp ứng một phần là 32,2%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 69,5%. Theo Trần Thanh Hà (2018) tỷ lệ đáp ứng một phần là 35,7%, bệnh ổn định là 26,2% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 61,9%.

Theo kết quả bảng 5,6,7 tỷ lệ đáp ứng không có sự khác biệt giữa giới tính, các nhóm tuổi và loại đột biến EGFR.

Theo bảng 8 thể trạng bệnh nhân PS có liên quan mật thiết đến đáp ứng điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu.

#### **V. KẾT LUẬN**

Qua kết quả nghiên cứu đánh giá đáp ứng hóa trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV thất bại với điều trị TKIs bước 1 tại bệnh viện K chúng tôi thấy:

Tỷ lệ đáp ứng chung của hóa trị là 39,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 78,2%. Đáp ứng cơ năng đạt 58,7%. Đáp ứng tại U là 54,3%. Đáp ứng tại hạch là 58,7%.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. *GLOBOCAN 2018 (IARC) section of cancer information.*
2. Siegel R., Ma J., Zou Z. et al (2014). Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, **64(1)**, 9–29.

3. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, **376**(7), 629–640.
4. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, và Trần Văn Thuận (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, **1/2010**, 75–77.
5. Trần Thị Chung (2019). *Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Paclitaxel-carboplatin trong UTPKTBN sau kháng TKI tại Bệnh viện Phổi Trung ương*. Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư.
6. Trần Thanh Hà (2018). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ pemetrexed – carboplatin tại bệnh viện K*. Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư.
7. Lê Thu Hà (2008). *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội*. Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư.
8. Belani C.P., Kearns C.M., Zuhowski E.G. et al (1999). Phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **17**(2), 676–684.