

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THU HÀ

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ THUỐC ERLOTINIB
TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN
GIAI ĐOẠN MUỘN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THU HÀ

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ THUỐC ERLOTINIB
TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN
GIAI ĐOẠN MUỘN**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS TS. Trần Văn Thuận

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án tiến sỹ, tôi xin trân trọng cảm ơn:

Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng quản lý đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội.

Ban giám đốc Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Trung tâm Y học hạt nhân và điều trị ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.

Nguyên chủ nhiệm bộ môn Ung thư PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, chủ nhiệm bộ môn ung thư PGS.TS Lê Văn Quảng - Trường Đại học Y Hà Nội.

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới **PGS. TS Trần Văn Thuấn**, là người Thầy đã hướng dẫn khoa học và tận tình chỉ bảo tôi trong toàn bộ quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

Đồng thời, tôi cũng xin trân trọng cảm ơn các Thầy Cô trong Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và truyền đạt kiến thức cho tôi trong quá trình học tập. Tôi cũng chân thành cảm ơn các bác sĩ bộ môn ung thư đã luôn hỗ trợ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Đặc biệt tôi xin kính trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Bố, Mẹ và gia đình đã luôn ủng hộ, động viên tôi học tập, phấn đấu và trưởng thành trong cuộc sống và sự nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Tác giả luận án

Lê Thu Hà

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là *Lê Thu Hà*, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. *Trần Văn Thuấn*.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 15 tháng 02 năm 2017

Tác giả luận án

Lê Thu Hà

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC:	Ủy ban Hoa Kỳ về Ung thư (American Joint Committee On Cancer)
ASCO	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology)
BN:	Bệnh nhân
BGN	Bệnh giữ nguyên
BT:	Bình thường
BTT	Bệnh tiến triển
CS:	Cộng sự
CT:	Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
ĐUHT:	Đáp ứng hoàn toàn
ĐUMP:	Đáp ứng một phần
ECOG PS:	Chỉ số toàn trạng ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EGFR:	Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal growth factor receptor)
ESMO	Hội nội khoa ung thư châu Âu (European Society for Medical Oncology)
FDG:	Fluorodeoxyglucose
HXĐT:	Hoá xạ đồng thời
IARC:	Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer)
IASLC:	Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (International Association of the Study of Lung Cancer)
MRI:	Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)

NCCN:	Mạng ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network)
RECIST:	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên khối u đặc (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
PT:	Phẫu thuật
STKTT:	Sống thêm không tiến triển
STTB:	Sống thêm toàn bộ
UICC:	Hội phòng chống ung thư quốc tế (Union International Control Cancer)
UT:	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTP:	Ung thư phổi
UTPKTBN:	Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTPTBN	Ung thư phổi tế bào nhỏ
VAST:	Phẫu thuật nội soi lồng ngực (Video Assisted Thoracic surgery)
WHO:	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ PHỔI	3
1.2. BỆNH SINH VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ.....	4
1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI.....	5
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng	5
1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng.....	6
1.3.3. Chẩn đoán xác định	10
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn	10
1.4. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ PHỔI.....	12
1.5. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ.....	15
1.5.1. Các phương pháp điều trị ung thư phổi.....	15
1.5.2. Điều trị theo giai đoạn UTPKTBN.....	18
1.6. VAI TRÒ CỦA CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU EGFR TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ ĐIỀU TRỊ UTPKTBN.....	22
1.6.1. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR).....	22
1.6.2. Cơ chế tác dụng của thuốc EGFR TKIs	23
1.6.3. Đột biến EGFR và các TKIs	24
1.6.4. Các phương pháp phát hiện đột biến hiện nay.....	26
1.7. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 2,3 CỦA ERLOTINIB ĐƠN THUẦN TRONG UTPKTBN.....	27
1.7.1. Các nghiên cứu trong điều trị bước 2 với erlotinib.....	27
1.7.2. Điều trị EGFR TKIs trước hay sau hoá trị trên BN có đột biến nhạy cảm thuốc.....	30
1.8. THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU	33
1.8.1. Cơ chế tác dụng	33
1.8.2. Chỉ định và chống chỉ định	34
1.8.3. Liều lượng và cách dùng.....	34
1.8.4. Các tác dụng không mong muốn.....	34

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Cỡ mẫu	37
2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	38
2.3. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH.....	38
2.3.1. Thu thập thông tin chẩn đoán và phương pháp điều trị trước	38
2.3.2. Thu thập thông tin trước điều trị erlotinib	39
2.3.3. Điều trị với erlotinib	40
2.3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ:	42
2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU	48
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	48
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	51
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU	51
3.1.1. Tuổi	51
3.1.2. Giới	51
3.1.3. Tiền sử hút thuốc	52
3.1.4. Tiền sử mắc các bệnh nội khoa	52
3.1.5. Triệu chứng lâm sàng	53
3.1.6. Chỉ số toàn trạng (PS) và chỉ số khối cơ thể (BMI).....	53
3.1.7. Đặc điểm di căn	54
3.1.8. Phác đồ hoá chất đã điều trị	55
3.1.9. Đáp ứng với hoá trị trước đó.....	56
3.1.10. Xét nghiệm đột biến.....	56
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	57
3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị	57
3.2.2. Đáp ứng điều trị.....	57
3.2.3. Thời gian sống thêm	62

3.3. ĐỘC TÍNH	85
3.3.1. Độc tính trên huyết học.....	85
3.3.2. Độc tính trên gan thận.....	86
3.3.3. Độc tính trên da	86
3.3.4. Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	87
3.3.5. Phân bố và mức độ độc tính.....	88
3.3.6. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị	88
Chương 4 : BÀN LUẬN.....	89
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	89
4.1.1. Tuổi và giới	89
4.1.2. Tiền sử hút thuốc	90
4.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa	91
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng	92
4.1.5. Chỉ số toàn trạng trước điều trị	94
4.1.6. Đặc điểm di căn.....	95
4.1.7. Đặc điểm điều trị hóa chất trước	96
4.1.8. Xét nghiệm đột biến gen	96
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	97
4.2.1. Đặc điểm các phương pháp điều trị.....	97
4.2.2. Đáp ứng chủ quan.....	98
4.2.3. Đáp ứng khách quan	102
4.2.4. Thời gian sống thêm không tiến triển.....	108
4.2.5. Thời gian sống thêm toàn bộ.....	111
4.2.6. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm.....	112
4.2.7. Độc tính.....	119
KẾT LUẬN.....	126
KIẾN NGHỊ.....	128
MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN	
ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Giai đoạn trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.....	12
Bảng 1.2.	Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử (EGFR và KRAS) của các thứ typ UTBM tuyến phổi.....	15
Bảng 1.3.	Một số thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử tương ứng với các chỉ điểm sinh học có tính tiên lượng.....	19
Bảng 1.4.	STKTT trong một số nghiên cứu điều trị bước 2 với erlotinib trên BN có đột biến EGFR.....	29
Bảng 2.1.	Các thông số và câu hỏi sử dụng trong bộ câu hỏi đánh giá đáp ứng cơ năng.....	43
Bảng 2.2.	Đánh giá các tổn thương đích	45
Bảng 2.3.	Đánh giá các tổn thương không phải đích	45
Bảng 2.4.	Đánh giá đáp ứng tổng thể	46
Bảng 3.1.	Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào	52
Bảng 3.2.	Tiền sử bệnh nội khoa.....	52
Bảng 3.3.	Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị.....	53
Bảng 3.4.	Chỉ số khối cơ thể	54
Bảng 3.5.	Vị trí di căn.....	54
Bảng 3.6.	Số lượng cơ quan di căn.....	55
Bảng 3.7.	Số lượng phác đồ hóa chất đã điều trị	55
Bảng 3.8.	Phân bố các phác đồ đã sử dụng	55
Bảng 3.9.	Đáp ứng phác đồ hóa trị.....	56
Bảng 3.10.	Thời gian STKTT với các phác đồ hóa trị đã sử dụng.....	56
Bảng 3.11.	Xét nghiệm đột biến.....	56
Bảng 3.12.	Số tháng sử dụng thuốc erlotinib.....	57
Bảng 3.13.	Các phương pháp điều trị phối hợp	57
Bảng 3.14.	Đánh giá cải thiện triệu chứng	58
Bảng 3.15.	Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng	59

Bảng 3.16.	Giảm liều và dừng thuốc giảm đau phối hợp sau điều trị	59
Bảng 3.17.	Đáp ứng khách quan	59
Bảng 3.18.	Đáp ứng tổn thương não	60
Bảng 3.19.	Liên quan đáp ứng khách quan với tác dụng phụ thuốc.....	60
Bảng 3.20.	Liên quan đáp ứng khách quan với đáp ứng hóa chất trước....	61
Bảng 3.21.	Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác	61
Bảng 3.22.	Sống thêm không tiến triển.....	62
Bảng 3.23.	Sống thêm không tiến triển theo tuổi	63
Bảng 3.24.	Sống thêm không tiến triển theo giới	64
Bảng 3.25.	Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng.....	65
Bảng 3.26.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến của EGFR	66
Bảng 3.27.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc...	67
Bảng 3.28.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tác dụng phụ trên da.....	68
Bảng 3.29.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng hóa chất	69
Bảng 3.30.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo số phác đồ hóa chất	70
Bảng 3.31.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng.	71
Bảng 3.32.	Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan SKTT	72
Bảng 3.33.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan SKTT	73
Bảng 3.34.	Sống thêm toàn bộ	74
Bảng 3.35.	Sống thêm toàn bộ theo tuổi	75
Bảng 3.36.	Sống thêm toàn bộ theo giới	76
Bảng 3.37.	Sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng.....	77
Bảng 3.38.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR ...	78
Bảng 3.39.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc.	79
Bảng 3.40.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tác dụng phụ trên da....	80

Bảng 3.41.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hóa chất	81
Bảng 3.42.	Liên quan thời gian sống toàn bộ theo số phác đồ hóa chất.....	82
Bảng 3.43.	Liên quan thời gian sống toàn bộ theo đáp ứng điều trị.....	83
Bảng 3.44.	Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan STTB.....	84
Bảng 3.45.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB	85
Bảng 3.46.	Độc tính trên huyết học.....	85
Bảng 3.47.	Độc tính trên gan, thận.....	86
Bảng 3.48.	Độc tính trên da	86
Bảng 3.49.	Đặc điểm nổi ban trên da	87
Bảng 3.50.	Vị trí nổi ban.....	87
Bảng 3.51.	Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	87
Bảng 3.52.	Lý do giảm liều và gián đoạn điều trị.....	88
Bảng 4.1.	Đáp ứng điều trị erlotinib của một số nghiên cứu.....	103
Bảng 4.2.	Thời gian SKTT trong một số nghiên cứu với erlotinib	109

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố tuổi.....	51
Biểu đồ 3.2.	Phân bố giới.....	51
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm về chỉ số toàn trạng theo ECOG.....	53
Biểu đồ 3.4.	Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng.....	57
Biểu đồ 3.5.	Cải thiện triệu chứng cơ năng, lượng hóa bằng bộ câu hỏi EORTC QOL – C30, sau 2 tháng dùng thuốc erlotinib.....	58
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ kiểm soát bệnh.....	60
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống thêm không tiến triển.....	62
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	63
Biểu đồ 3.9.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới.....	64
Biểu đồ 3.10.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng.....	65
Biểu đồ 3.11.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon của EGFR đột biến.....	66
Biểu đồ 3.12.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc.....	67
Biểu đồ 3.13.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tác dụng phụ trên da... ..	68
Biểu đồ 3.14.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng hóa chất... ..	69
Biểu đồ 3.15.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo số phác hóa chất.....	70
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng.....	71
Biểu đồ 3.17.	Thời gian sống thêm toàn bộ.....	74
Biểu đồ 3.18.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	75
Biểu đồ 3.19.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới.....	76
Biểu đồ 3.20.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng.....	77
Biểu đồ 3.21.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR.....	78
Biểu đồ 3.22.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc.....	79
Biểu đồ 3.23.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tác dụng phụ trên da.....	80
Biểu đồ 3.24.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hóa chất.....	81
Biểu đồ 3.25.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo số phác đồ hóa chất.....	82
Biểu đồ 3.26.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị.....	83
Biểu đồ 3.27.	Phân bố và mức độ độc tính.....	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Cơ chế tác dụng của các thuốc EGFR TKIs.....	23
Hình 1.2:	Các đột biến thường gặp trên EGFR.....	25
Hình 1.3:	Phân tích gộp từ dữ liệu các thử nghiệm so sánh hai trình tự điều trị TKIs trước và sau hoá trị trong điều trị BN UTPKTBN có đột biến EGFR.....	32

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2012), ước tính có khoảng 1,8 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,9% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm gần 27% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [1],[2]. Ở nam giới, UTP là ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất (1,2 triệu ca mới mắc, chiếm 16,7% trong tổng số ung thư mới mắc ở nam giới), đặc biệt ở đông Âu và đông Á. Ở nữ giới tỷ lệ mắc thấp hơn và khác nhau ở từng vùng, cao nhất ở Bắc Mỹ và Bắc Âu.

UTP chia làm hai loại chính, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN). Trong đó UTPKTBN chiếm 85%-90%.

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, phần lớn bệnh nhân UTP đến bệnh viện ở giai đoạn muộn, bệnh đã lan tràn di căn xa. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn muộn rất thấp (4%) [3]. Điều trị UTP giai đoạn muộn là điều trị toàn thân do tính chất lan tràn của bệnh.

Trước đây, điều trị UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IIIB-IV hay tái phát, di căn) hoá trị toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu, giúp kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân [4]. Tuy nhiên, thời gian sống thêm vẫn không quá 12 tháng [5]. Hóa trị vấp phải vấn đề về thiếu tính chọn lọc đặc hiệu trên từng cá thể, độc tính tuỷ xương cao, hiệu lực hạn chế và kháng thuốc [5]. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong điều trị dựa trên sinh học phân tử đã mở ra những triển vọng cải thiện kết quả điều trị UTP giai đoạn muộn [6],[7]. Các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào cho hiệu quả cao nhờ tính chọn lọc trên từng cá thể và hạn chế độc tính trên tuỷ xương so với thuốc gây độc tế bào.

Thụ thể của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được biết đến là một đích phân tử quan trọng trong điều trị UTPKTBN. Bộc lộ quá mức thụ thể này gặp

40-80% trong UTP. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase của EGFR. Đây là một đích được sử dụng phổ biến nhất. Erlotinib (Tarceva) là thuốc dùng đường uống ức chế tyrosin kinase receptor (TKI) của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) đầu tiên trong nhóm được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân UTPKTBN [8],[9]. Các thử nghiệm lâm sàng với erlotinib trên bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả đầy triển vọng, ngay cả với những đối tượng thất bại với hoá trị trước đó. Vai trò của erlotinib đã được khẳng định giúp kéo dài thời gian sống thêm (ST) cho bệnh nhân UTPKTBN không tính đến tình trạng đột biến, thất bại với hoá trị từ 4,7 tháng lên 6,7 tháng và kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT) từ 8 tuần lên 9,7 tuần so với không điều trị [10]. Trên bệnh nhân có đột biến EGFR, thời gian STKTT có thể lên đến 7,5 tháng và STTB lên 10 tháng khi được điều trị bước 2 với erlotinib [11]. Tỷ lệ BN phải dừng hay bỏ điều trị rất thấp (1%-6%) [10],[11]. Nhờ hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh, cho tới nay erlotinib đã được chỉ định điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc tại nhiều nước trên thế giới [8].

Ở Việt Nam, erlotinib (Tarceva) đã được bắt đầu sử dụng từ năm 2009 trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn sau khi thất bại với hoá chất và năm 2011 sử dụng cho điều trị bước 1. Tuy nhiên, nhiều BN có đột biến EGFR nhưng không được điều trị ngay từ đầu vì lý do kinh tế, thiếu xét nghiệm, chính sách BHYT... chỉ điều trị ở bước tiếp sau. Hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn”**, nhằm hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị của thuốc erlotinib (Tarceva) trong ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn đã thất bại với hoá trị.**
- 2. Đánh giá một số tác dụng phụ của thuốc.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ PHỔI

UTP là bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu. Theo Globocan-2012 UTP đứng hàng đầu ở nam giới với 1,2 triệu ca chiếm 16,7% trong tổng số ca mới mắc ở tất cả các loại ung thư, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi cao nhất ở các nước Đông Âu (53,5/100.000 dân) và Đông Á (50,4/100.000 dân), tỷ lệ mắc thấp nhất ở các nước Trung và Tây Phi (2,0-1,7/100.000 dân). Ở nữ giới, tỷ lệ mắc thấp hơn và sự khác biệt giữa các chủng tộc ít. UTP đứng hàng thứ 4 trong số các bệnh ung thư thường gặp ở nữ với 583.000 ca mới mắc trong năm 2012 (chiếm 8,7 % trong số các loại ung thư) và đứng thứ 2 về tử vong do ung thư với 491.000 ca (chiếm tỷ lệ 12,8%). UTP ở nữ gặp nhiều nhất tại Bắc Mỹ (33,8/100.000), Bắc Âu (23,7/100.000) và Đông Á (19,2/100.000), thấp nhất tại Tây và Trung Phi (1,1/100.000 và 0,8/100.000) [12].

Theo Globocan 2012, ước tính tại Việt Nam mỗi năm có 16.082 ca UTP mới mắc ở nam giới (chiếm 22,8% ca ung thư), 5.783 ca (chiếm 10,6%) ở nữ, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 41,1/100.000 dân, ở nữ là 12,2/100.000 dân, tử vong ước tính 14.401 ca (chiếm 24,5%) ở nam và 5.158 ở nữ (14,4%). UTP đứng đầu về tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới [12].

Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư giai đoạn năm 2008-2010, tỷ lệ mắc UTP chuẩn theo tuổi ở nam đã tăng từ 29,3/100.000 dân (2000) lên 35,1/100.000 dân (2010) và từ 6,5/100.000 dân (2000) lên 13,9/100.000 dân (2010) ở nữ [13]. Tại Hà Nội, thành phố có tỷ lệ UTP mắc chuẩn theo tuổi cao nhất, tỷ lệ này là 39,9 /100.000 dân (giai đoạn 2004 – 2008) ở nam và 13,2/100.000 dân (giai đoạn 2004 – 2008) ở nữ [14].

1.2. BỆNH SINH VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

- Thuốc lá: hút thuốc lá là nguyên nhân được nói đến đầu tiên trong UTP. Thuốc lá có chứa nhiều hoạt chất gây ung thư: Nicotin, nitrosamines, benzo(a)pyrene diol epoxide [15]. Ước tính có 85% - 90% các ca UTP có liên quan đến thuốc lá. Những người hút thuốc lá có nguy cơ bị UTP cao gấp 10 lần so với những người không hút, đặc biệt những người hút trên 1 bao thuốc 1 ngày thì nguy cơ tăng lên 15 - 20 lần [16],[17],[18].

- Tuổi: UTP hay gặp ở lứa tuổi 35 - 75, với đỉnh cao ở lứa tuổi 55 - 65.

- Giới: Nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 6/1. Tại Việt Nam, từ trước năm 1994 tỷ lệ mắc nam/nữ khoảng 8/1; hiện nay tỷ lệ này chỉ còn 4/1. Phụ nữ không hút thuốc có khả năng mắc UTP cao hơn nam giới không hút thuốc [19].

- Các yếu tố môi trường

+ Ô nhiễm môi trường: do những chất thải công nghiệp, chất thải từ động cơ ô tô, xe máy xả vào không khí, các chất phóng xạ, arsen, hydrocarbon [20].

+ Một số chất hóa học: Khí Radon [21], amiăng, benryllium, ête, hydrocarbon thơm đa vòng, crôm, nickel và những hợp chất asen vô cơ [22].

+ Bệnh lý mãn tính ở phổi: các nốt vôi hóa, các sẹo cũ, tổn thương lao, các viêm phế quản mạn có dị sản dạng biểu bì, COPD [23].

+ Nội tiết thay thế: sử dụng nội tiết thay thế ở phụ nữ mãn kinh làm tăng tỷ lệ tử vong khi bị UTP [24],[25]. Tuổi mãn kinh càng cao, càng giảm nguy cơ UTP, tăng số con đi kèm tăng nguy cơ UTP [19].

Gen: Người ta thấy các nhiễm sắc thể bị mất đoạn trong nhiều tế bào UTP, nổi bật là sự mất nhiễm sắc thể vùng 3p21. Gen p53, gen đã được nghiên cứu rộng rãi trong UTPTBN, bị biến đổi trong mọi tít của UTP. Ngày càng nhiều các đột biến được phát hiện trong UTP. Các đột biến EGFR, KRAS, ALK được hiểu biết sâu sắc nhất trong điều trị nhắm trúng đích phân tử UTP.

1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI

Chẩn đoán UTP dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học.

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Đa số các trường hợp UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn với các biểu hiện lâm sàng phong phú và được chia thành 4 loại [26],[27]:

** Các triệu chứng do sự phát triển tại chỗ, tại vùng của khối u*

Triệu chứng hô hấp:

- Ho khan kéo dài, đôi khi có đờm trắng hoặc đờm lẫn máu. Ho trong UTP liên quan đến nhiều yếu tố: Khối u ở phế quản trung tâm, di căn trong nhu mô phổi, viêm phổi tắc nghẽn, tràn dịch màng phổi
- Khó thở khi u to, chèn ép, bít tắc đường hô hấp.

Các triệu chứng do khối u xâm lấn, chèn ép vào tổ chức xung quanh:

- Đau tức ngực cùng bên với tổn thương
- Khàn tiếng, giọng đôi do u chèn ép thần kinh quặt ngược
- Nuốt nghẹn do u chèn ép thực quản
- Nấc do tổn thương thần kinh hoành
- Phù cổ mặt do chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch cánh tay đầu
- Đau vai lan dọc cánh tay (hội chứng Pancoat-Tobiat) kết hợp hội chứng Claude - Bernard - Horner (sụp mí mắt, sụp nhãn cầu, co đồng tử và giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên) do khối u ở đỉnh phổi xâm lấn vùng thượng đòn gây tổn thương hạch giao cảm cổ và đám rối thần kinh cánh tay.
- Đau và gãy xương sườn bệnh lý
- Hội chứng 3 giảm do tràn dịch màng phổi

** Các hội chứng cận u:*

- Các hội chứng nội tiết: hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp ADH (SIADH), hội chứng tăng tiết ACTH, tăng calci huyết, tăng sản sinh β hG, tăng sinh các hormon khác: calcitonin, prolactin, serotonin, insulin

- Các hội chứng thần kinh: hội chứng Lambert - Eaton
- Hội chứng Pierre Marie: to đầu chi, đau nhức phi đại xương khớp.
- Các hội chứng cận u biểu hiện ở da
- Các biểu hiện ở tim mạch, huyết học
- Các biểu hiện ở thận: viêm cầu thận màng và các hội chứng về thận.

* *Các triệu chứng di căn:* UTPKPTBN có thể di căn tới bất kì vị trí nào trên cơ thể nhưng phổ biến nhất là di căn não, xương, gan:

Đau đầu và các hội chứng thần kinh tùy theo vị trí di căn não.

Đau xương do di căn xương.

Đau vùng bụng trên, vàng da, suy kiệt do di căn gan.

* *Các triệu chứng toàn thân:*

Chán ăn, gầy sút cân là triệu chứng phổ biến. Thiếu máu, sốt.

Tuy nhiên, các triệu chứng lâm sàng của UTPKPTBN thường không đặc hiệu nên chỉ có ý nghĩa gợi ý cho chẩn đoán [28].

1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.3.2.1. X- quang phổi thẳng nghiêng

Là bước chẩn đoán đầu tiên, cho thấy khối trong lồng ngực với những đặc điểm nghi ngờ: hình mờ khu trú (nốt hoặc khối), tràn dịch màng phổi, thâm nhiễm, xẹp phổi, hạch lớn rốn phổi và trung thất, một bên phổi hay cả hai bên, xâm lấn của tổn thương vào các thành phần: trung thất, màng phổi, màng tim (biểu hiện tràn dịch) và các tổn thương xương phổi hợp [27],[29].

1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT scan)

Trong chẩn đoán UTP, chụp cắt lớp vi tính rất có giá trị trong đánh giá u nguyên phát, tình trạng hạch di căn, hạch trung thất, mức độ xâm lấn u và các tổn thương di căn: phổi đối bên, gan, thượng thận, não [30],[31]. Định hướng phân biệt tổn thương là ác tính hay lành tính qua hình ảnh tổn thương không có ranh giới rõ với xung quanh, bờ tua gai, đường phế quản chứa khí

và hình ảnh giả hăng với trung tâm sáng hay hăng có thành dày trên 15mm [32],[33]. Giúp lấy mẫu bệnh phẩm sinh thiết xuyên thành ngực.

1.3.2.3. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI)

- MRI cho phép phát hiện khối di căn não: vị trí, số lượng, kích thước với độ nhạy cao [33]. Hướng dẫn NCCN đưa ra việc sử dụng MRI cho chẩn đoán ban đầu một số trường hợp phát hiện di căn não, trừ giai đoạn IA [34]. MRI xác định các tổn thương ở cột sống và các vị trí khác

1.3.2.4. Y học hạt nhân trong chẩn đoán UTP

- PET- CT: chẩn đoán rất sớm các thương tổn khi chúng còn ở trong giai đoạn rối loạn chuyển hóa ở mức tế bào với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao, hơn hẳn các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, trừ tổn thương não [35]. Độ chính xác của PET-CT cũng hơn hẳn các phương pháp khác trong việc phát hiện hạch di căn $\leq 1.5\text{cm}$. Hiện nay, PET-CT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh giá trị nhất trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn, điều trị, theo dõi phát hiện tái phát, di căn sau điều trị với độ nhạy là 90-92% [36],[37].

Chẩn đoán phân biệt giữa khối u (tăng hấp thụ dược chất FDG) và tổ chức xẹp phổi (không tăng) [38], tổn thương u còn tồn tại sau điều trị, đặc biệt sau xạ trị là tổn thương u chưa được điều trị ổn định hay tổn thương xơ hoá tồn tại sau điều trị [38].

- Ghi hình SPECT (Single Photon Emission Computed Tomogram) có vai trò bổ trợ cho các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác.

- Xạ hình xương: giúp phát hiện di căn xương [36].

1.3.2.5. Nội soi phế quản ống mềm

- Nội soi phế quản ống mềm quan sát được trực tiếp tổn thương, xác định vị trí tổn thương, hình thái, mức độ lan tràn của tổn thương. Đi kèm với lấy mẫu bệnh phẩm [39],[40].

1.3.2.6. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính (CT): Thích hợp với u ngoại vi hay những trường hợp không nội soi phế quản được. Độ chính xác là 76%, độ nhạy là 74% [41].

1.3.2.7. Nội soi trung thất (mediastinoscopy): Rất có giá trị trong đánh giá hạch trung thất [42]. Nội soi phế quản, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực kết hợp với nội soi trung thất làm tăng độ chính xác trong chẩn đoán hạch trung thất so với CT scan đơn thuần (89% so với 71%) [43].

1.3.2.8. Chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi qua thực quản (EUS-FNA) và chọc xuyên thành phế quản qua nội soi siêu âm phế quản (EBUS-TBNA)

Đây là những phương pháp sử dụng trong chẩn đoán giai đoạn và chẩn đoán các tổn thương tại trung thất [44],[45].

1.3.2.9. Nội soi lồng ngực (Thoracoscopy)

Là thủ thuật đưa ống nội soi vào khoang lồng ngực để sinh thiết khối nghi ngờ ở phổi hay hạch vùng, kiểm tra bề mặt phổi và lấy bệnh phẩm trong trường hợp có tràn dịch màng phổi và điều trị [46].

1.3.2.10. Mở lồng ngực (Thoracotomy)

Trong trường hợp không thể lấy được bệnh phẩm bằng các phương pháp đã nêu trên thì mở lồng ngực tối thiểu được sử dụng để sinh thiết tức thì chẩn đoán và sau đó phẫu thuật [46],[47].

1.3.2.11. Xét nghiệm tế bào học

- Xét nghiệm tế bào học các bệnh phẩm như: đờm, dịch chải rửa phế quản, chất quét tổn thương qua soi phế quản, phiến đồ áp các mảnh sinh thiết, tế bào dịch màng phổi, màng tim, bệnh phẩm sau phẫu thuật, chọc hút kim nhỏ xuyên thành phế quản hoặc chọc hút kim nhỏ xuyên thành ngực. Kỹ thuật “khối tế bào” (cells block) từ dịch màng phổi giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu của chẩn đoán.

1.3.2.12. Xét nghiệm mô bệnh học

Là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán ung thư phổi. Là xét nghiệm không thể thiếu khi chẩn đoán.

Bệnh phẩm mô bệnh học được lấy qua: nội soi phế quản ống mềm, sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT, sinh thiết qua nội soi trung thất, sinh thiết xuyên thành qua nội soi thực quản siêu âm, nội soi màng phổi, mở ngực hay sau phẫu thuật...

Với những mảnh sinh thiết nhỏ khó phân biệt loại mô bệnh học có thể sử dụng hoá mô miễn dịch để phân biệt.

Ngoài giá trị chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn, phân loại mô bệnh học còn có giá trị định hướng điều trị hóa trị dựa trên loại mô học, định hướng điều trị nhắm trúng đích phân tử dựa trên xét nghiệm phân tích gen và tiên lượng bệnh.

1.3.2.13. Xét nghiệm chẩn đoán sinh học phân tử trong UTP

- Có giá trị trong định hướng và dự báo đáp ứng với điều trị nhắm trúng đích.

- Bệnh phẩm sử dụng làm xét nghiệm phân tích đột biến gen tốt nhất là bệnh phẩm mô tươi, cố định bằng formol trung tính, hay có thể làm trên bệnh phẩm tế bào học, block tế bào.

1.3.2.14. Các xét nghiệm khác

Chỉ điểm khối u:

+ Xét nghiệm kháng nguyên biểu mô phổi CEA và cyfra 21-1: có giá trị trong tiên lượng và theo dõi, nhưng ít giá trị trong chẩn đoán do độ nhạy và đặc hiệu kém.

+ Ngoài ra có NSE, SCC, CA19-9... độ nhạy và đặc hiệu thấp, có giá trị theo dõi điều trị.

Siêu âm ổ bụng: Giúp phát hiện di căn gan, thượng thận, hạch ổ bụng...

Đo chức năng hô hấp: Giúp đánh giá khả năng phẫu thuật. Phẫu thuật được chỉ định khi chức năng thông khí còn tốt ($FEV1 > 60\%$).

Xét nghiệm đánh giá Bilan: Công thức máu, sinh hóa, điện tim, siêu âm tim... đánh giá chức năng các cơ quan [27],[39].

1.3.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học, trong đó mô bệnh học chẩn đoán mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng, có ý nghĩa quyết định trong chẩn đoán xác định UTP.

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn

Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn UTP dựa trên T (Tumor), N (node) hạch, M (metastasis) (TNM). Hệ thống phân loại TNM mới nhất hiện nay do AJCC và UICC chỉnh sửa và được Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (IASLC: International Association of Study of Lung Cancer) khuyến cáo sử dụng từ tháng 1 năm 2010 [40].

Phân loại TNM theo AJCC – 2010 [40]

T: U nguyên phát

Tx: Không đánh giá được u nguyên phát nhưng có hiện diện của tế bào ác tính trong đờm hay dịch rửa phế quản nhưng không quan sát thấy u trên chẩn đoán hình ảnh hoặc nội soi phế quản.

T0: Không có bằng chứng về u nguyên phát

Tis: Ung thư tại chỗ.

T1: Đường kính $u \leq 3\text{cm}$ xung quanh là tổ chức lành hoặc lá tạng màng phổi.

Soi phế quản chưa thấy tổn thương vượt quá đoạn gần của phế quản thùy, chỉ ở phân thùy hoặc xa hơn, không ở trong phế quản gốc.

T1a: Đường kính $u \leq 2\text{ cm}$

T1b: Đường kính $u > 2\text{cm}$ nhưng $\leq 3\text{ cm}$

T2: Khối $u > 3\text{cm}$ nhưng $\leq 7\text{ cm}$ hoặc khối u dù nhỏ nhưng

+ Xâm lấn phế mạc tạng
 + Gây xẹp phổi hoặc viêm phổi do bít tắc phế quản vùng rốn phổi nhưng chưa bít tắc toàn bộ phổi.

+ Soi phế quản thấy tổn thương phế quản thùy hoặc phế quản gốc nhưng cách carina ≥ 2 cm.

T2a: Đường kính u >3 nhưng ≤ 5 cm

T2b: Đường kính u >5 nhưng ≤ 7 cm

T3: Khối u có kích thước > 7 cm hoặc có xâm lấn thành ngực (gồm cả khối u rãnh liên thùy trên), cơ hoành, thần kinh hoành, phế mạc trung thất, màng ngoài tim. Soi phế quản thấy tổn thương phế quản gốc, cách carina < 2 cm nhưng chưa xâm lấn carina.

T4: U mọi kích thước mà có xâm lấn trung thất, tim hoặc mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina, u nhỏ ở thùy khác cùng bên.

N: Hạch khu vực

Nx: Không thể đánh giá được hạch vùng

N0: Chưa có hạch khu vực.

N1: Di căn hạch cạnh phế quản hoặc hạch rốn phổi cùng bên, bao gồm cả xâm lấn trực tiếp.

N2: Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carina.

N3: Di căn hạch trung thất đối bên, rốn phổi đối bên, hạch thượng đòn hoặc hạch vùng cơ thang cùng bên hoặc đối bên.

M: Di căn xa

Mx: Không thể đánh giá được di căn xa

M0: Không có di căn xa

M1: Di căn xa

M1a: U vệ tinh ở thùy phổi đối bên, u màng phổi, tràn dịch màng phổi hay màng tim ác tính có tế bào ung thư).

M1b: Di căn xa.

Bảng 1.1. Giai đoạn trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

T và N	N0	N1	N2	N3
7th Edition TNM	GĐ	GĐ	GĐ	GĐ
T1a (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b ($2\text{cm} < u < 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a ($3\text{cm} < u < 5$ cm)	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2b ($5\text{cm} < u < 7$ cm)	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T3 (> 7 cm)	IIB (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3 (xâm lấn)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (u vệ tinh cùng)	IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 (lan rộng)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB	IIIB
T4 (phổi cùng bên)	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
M1a (dịch màng phổi)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1a (phổi đối bên)	IV	IV	IV	IV
M1b (di căn xa)	IV	IV	IV	IV

1.4. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ PHỔI

Năm 2011, một phân loại quốc tế được đề xuất cho UTP với sự thống nhất của Hội nghiên cứu UTP quốc tế, Hội lồng ngực Hoa Kỳ và Hội Hô hấp châu Âu, cung cấp các thuật ngữ thống nhất và tiêu chuẩn chẩn đoán UTP.

Phân loại của WHO (2014) đáp ứng được khả năng tiên lượng phù hợp với tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị UTP [48]: Bao gồm:

- UTBM vảy gồm các loại: Sừng hoá, không sừng hoá, dạng đáy, tiền xâm nhập.

- UTBM tuyến:

+ Tổn thương tiền xâm lấn:

○ Quá sản dạng u tuyến không điển hình

○ UTBM tuyến tại chỗ: không chế nhày, chế nhày

+ UTBM xâm lấn tối thiểu: Không chẻ nhày, chẻ nhày

+ UTBM xâm lấn:

○ Lepidic, chùm nang, nhú, vi nhú, đặc.

○ UT tuyến nhày xâm nhập. Hỗn hợp chẻ nhày và không chẻ nhày.

+ Biến thể: Dạng keo, tuyến thai, ruột.

- U thần kinh nội tiết:

+ UTBM tế bào nhỏ: UTBM tế bào nhỏ tổ hợp

+ UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết: Hỗn hợp tế bào lớn thần kinh nội tiết

+ U carcinoit: U carcinoit điển hình và u carcinoit không điển hình

- Ung thư biểu mô tế bào lớn.

- Ung thư biểu mô tuyến vảy

- Các UTBM không xếp loại khác: UTBM giống u lympho biểu mô...

- UTBM dạng typ tuyến nước bọt

*** Phân loại UTBM tuyến trên bệnh phẩm sau phẫu thuật:** UTBM tuyến là typ có những thay đổi triệt để bởi sự định typ có liên quan đến tiên lượng, sự bộc lộ các đích phân tử giúp điều trị nhắm trúng đích. Phân loại mới này đảm bảo cả tính phân loại thứ typ và khả năng xâm lấn trên bệnh phẩm phẫu thuật. Thứ typ mô học của UTBM tuyến chia thành 5 typ nổi trội: Lepidic, chùm nang, nhú, đặc, vi nhú. Giới thiệu khái niệm mới: UTBM tuyến tại chỗ, UTBM tuyến xâm nhập tối thiểu:

- Tổn thương tiền xâm nhập

+ Tăng sản biểu mô tuyến không điển hình

+ Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (phân loại WHO-2004 gọi là ung thư tiểu phế quản phế nang ≤ 3 cm): không chẻ nhày, chẻ nhày, hỗn hợp

- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập tối thiểu: không chế nhày, chế nhày, hỗn hợp

- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập: ưu thể vảy; ưu thể nhú; ưu thể nang; ưu thể vi nhú; ưu thể đặc chế nhày.

- Các biến thể của ung thư biểu mô tuyến xâm nhập: Ung thư biểu mô tuyến chế nhày xâm nhập (phân loại WHO-2004 gọi là: ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang chế nhày); dạng keo; dạng bào thai (độ thấp và độ cao); dạng ruột.

*** Với bệnh phẩm sinh thiết nhỏ theo phân loại 2014:**

- UTBM tuyến với hình thái rõ ràng: Có biệt hóa tuyến và/ hoặc chất nhày.

- UTBM tuyến với hình thái không rõ: xét nghiệm hoá mô miễn dịch dương tính với dấu ấn tế bào tuyến: TTF1(+), Napsin A (+), dấu ấn biểu mô vảy (-). Xét nghiệm đột biến gen EGFR (+) trên bệnh phẩm UTBMKTBN NOS thiên về biểu mô tuyến hơn vảy

*** Mọi liên quan giữa các thứ tít của ung thư biểu mô tuyến với các đặc điểm về sinh học phân tử (bảng 1.1):** Hầu hết các tít UTBM tuyến có thể bộc lộ quá mức gen EGFR (thụ thể yếu tố phát triển biểu mô), đột biến gen KRAS (Kirsten sarcoma virus rat homolog oncogene), sắp xếp lại gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase). Tương quan của chúng với tít mô bệnh học là yếu tố quan trọng trong tiên lượng và khả năng đáp ứng với điều trị nhắm trúng đích [49],[50],[51].

Bảng 1.2: Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử (EGFR và KRAS) của các thứ typ UTBM tuyến phổi

Thứ typ UTBM tuyến	Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử UTBM tuyến phổi
Tại chỗ	- Đột biến EGFR: 85,7% - Đột biến KRAS: 0%
Xâm nhập tối thiểu	- Đột biến EGFR: 83,3% - Đột biến KRAS: 8,3%
Lepidic	- Đột biến EGFR: 71,4% - Đột biến KRAS: 0,0%
Nhú	- Đột biến EGFR: 68,5% - Đột biến KRAS: 4,5%
Nang	- Đột biến EGFR: 38,4% - Đột biến KRAS: 23,1%
Vi nhú	- Đột biến EGFR: 40,1%
Đặc	- Đột biến EGFR: 14,3% - Đột biến KRAS: 25,0%
UTBM tuyến xâm nhập chế nhày	- Không có đột biến EGFR - Đột biến KRAS: 80-100%

1.5. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

1.5.1. Các phương pháp điều trị ung thư phổi

1.5.1.1. Phẫu thuật

Được chỉ định cho BN giai đoạn I, II, IIIA có chọn lọc (có chức năng phổi, tim cho phép và các không có bệnh nội khoa nặng phổi hợp).

1.5.1.2. Xạ trị

Là phương pháp sử dụng phổ biến trong mọi giai đoạn UTP với những mục tiêu khác nhau: hỗ trợ, xạ triệt căn, xạ trị triệu chứng chống chèn ép và tắc nghẽn, giảm đau, điều trị và dự phòng di căn não.

Xạ trị có thể được điều trị đơn độc hay kết hợp: trong mổ, trước mổ, sau mổ. Hoá kết hợp xạ trị (hoá xạ lần lượt, hoá xạ đồng thời).

1.5.1.3. Hoá trị

- Hoá trị là phương pháp điều trị có tính chất toàn thân, chỉ định cho giai đoạn tiến xa, hỗ trợ cho giai đoạn sớm, hoặc điều trị duy trì.

- Hoá trị có thể được sử dụng đơn chất hay phối hợp đa hoá trị, hoặc phối hợp với các thuốc nhắm trúng đích phân tử.

- Hoá trị phối hợp với xạ trị: hoá xạ lần lượt hay hoá xạ đồng thời.

- Hoá trị có hay không phối hợp với xạ trị có thể sử dụng trước mổ (neoadjuvant) hay sau mổ (adjuvant).

1.5.1.4. Điều trị nhắm trúng đích: điều trị nhắm trúng đích phân tử đang là hướng phát triển và là tiến bộ trong điều trị UTPKTBN hiện nay:

- Các thuốc trọng lượng phân tử nhỏ:

+ Các thuốc ức chế tyrosin kinase của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR TKIs), được chỉ định cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa và di căn có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, đem lại hiệu quả cao, ít tác dụng phụ và đặc biệt ngấm qua hàng rào máu não nên có hiệu quả trong di căn não [7], bao gồm:

Erlotinib, gefitinib (thế hệ 1): điều trị bước 1, 2.

Afatinib (thế hệ 2): điều trị bước 2, sau thất bại với thế hệ 1.

Osimertinib (thế hệ 3): hiệu quả trên đột biến T790M và ít tác dụng phụ hơn thế hệ 1 và 2.

Afatinib, dacomitinib, neratinib là chất ức chế không thuận nghịch EGFR, HER-2, HER-4.

+ Thuốc ức chế trọng lượng phân tử nhỏ có đích là ALK và MET (crizotinib, ceritinib) điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN tiến triển và di căn có chuyển, đảo đoạn ALK trong xét nghiệm phân tử [52],[53].

- Các thuốc kháng thể đơn dòng:

+ Bevacizumab (Avastin) phối hợp với paclitaxel/carboplatin cho BN UTPKTBN không phải biểu mô vảy, không phẫu thuật được, bệnh tiến xa, tái phát và di căn [54].

+ Cetuximab một kháng thể đơn dòng ức chế EGFR, phối hợp với vinorebin/cisplatin điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, hiệu quả trên nhóm BN có bộc lộ EGFR cao [55].

** Các hướng nghiên cứu mới:*

Thuốc ức chế MET là một đích phân tử mới trong điều trị UTPKTBN. Khuyếch đại gen MET thường đi đôi với kháng EGFR TKIs. Ức chế cả MET và EGFR đã chứng minh tiền lâm sàng và có thể là một chiến lược hứa hẹn ngăn ngừa sự phát triển khối u có cả đột biến EGFR và khuyếch đại MET. Những bất thường trong con đường dẫn truyền tín hiệu trung gian của yếu tố phát triển TB gan (HGF) và thụ thể của nó, thụ thể tyrosine kinase của MET(HGFR) thường gặp trong UTPKTBN và một số ung thư. .

- Một số con đường khác: PI3K/mTOR, IGF1R, MEK, liệu pháp nhắm trúng đích trên sửa chữa AND đang là những đích được hướng tới trong các thử nghiệm lâm sàng sắp tới.

** Miễn dịch liệu pháp* Có thể coi đây là điều trị nhắm trúng đích trên tế bào miễn dịch.

Liệu pháp miễn dịch gắn liền với hệ thống miễn dịch tự thân. Cơ sở của phương pháp là ức chế một hay nhiều yếu tố gây kìm hãm hệ thống miễn dịch tự nhiên của cơ thể chống lại tế bào ung thư. Liệu pháp miễn dịch thành công sẽ giải phóng đáp ứng miễn dịch để hoàn thành chu trình chết tế bào.

Ức chế “trạm kiểm soát” trên tế bào T, điều hoà đáp ứng miễn dịch, nhờ đó khôi phục đáp ứng miễn dịch với tế bào ung thư bao gồm: kháng thể kháng thụ thể chết theo chương trình-1 (PD-1), kháng thể kháng với các yếu tố thúc đẩy quá trình chết theo chương trình (PDL-1) và kháng thể kháng với CTLA4 trên bề mặt tế bào T [46].

Ức chế PD-1 và PD-L1 được sử dụng điều trị UTPKTBN: nivolumab và pembrolizumab [56],[57].

1.5.2. Điều trị theo giai đoạn UTPKTBN

1.5.2.1. Điều trị UTPKTBN giai đoạn I

Phẫu thuật và vét hạch trung thất. Bổ trợ hoá chất hoặc xạ trị

1.5.2.2. Điều trị UTPKTBN giai đoạn II

Phẫu thuật nếu có thể. HXĐT tiền phẫu nếu chưa PT được ngay.

Sau PT, rìa diện cắt (-): hóa trị + xạ trị, rìa diện cắt (+): phẫu thuật lại + hóa trị hoặc hoá xạ đồng thời (HXĐT) + hóa trị.

1.5.2.3. Điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIA

* *Khả năng phẫu thuật được ngay: Phẫu thuật (T4 u vệ tinh cùng thùy hoặc khác thùy, N0;T1-3N2 soi trung thất xác định N (-).*

* *Có khả năng phẫu thuật nhưng chưa phẫu thuật được ngay (u thùy trên, xâm lấn trung thất, N2(+): Hoá trị dẫn đầu hay HXĐT tiền phẫu.*

Phẫu thuật nếu sau điều trị tiền phẫu chuyển sang có thể phẫu thuật được. Sau phẫu thuật nếu R0: hóa trị nếu trước đó chưa hóa trị, nếu R1,2 phẫu thuật lại hay HXĐT, hóa trị nếu chưa hóa trị tiền phẫu đủ.

* *Không thể phẫu thuật được (kể cả sau điều trị dẫn đầu với hóa trị hay HXĐT) HXĐT triệt căn.*

Trường hợp 2 khối u cùng lúc điều trị như 2 u nguyên phát

1.5.2.4. Điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB: T1-3, N3 và T4,N2-3

Cần xác định tình trạng xâm lấn hạch bằng giải phẫu bệnh và kiểm tra toàn diện xác định di căn xa.

Nếu N3 (-) điều trị như giai đoạn IIIA (T4, N0-1)

Nếu N3(+): HXĐT triệt căn +hóa trị

1.5.2.5. Điều trị UTPKTBN giai đoạn IV (M1) [5]

Điều trị ở giai đoạn này được biết đến trong nhiều năm qua là điều trị hệ thống với hoá trị. Ngày nay, với hiểu biết nhiều hơn về sinh học phân tử, điều trị nhắm trúng đích là một hướng điều trị mới đem lại kết quả khả quan, nâng cao hơn hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ và điều trị theo từng cá thể [5],[58].

Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng NCCN khuyến cáo lựa chọn điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn tiến xa phụ thuộc vào loại mô bệnh học, tình trạng đột biến và thể trạng, cá thể hoá việc điều trị toàn thân [59].

* Trường hợp không có đột biến: Hoá trị [5].

* Trường hợp có đột biến: điều trị nhắm trúng đích phân tử đem lại hiệu quả cho bệnh nhân có những thay đổi về gen đặc hiệu.

Bảng 1.3: Một số thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử tương ứng với các chỉ điểm sinh học có tính tiên lượng

Đột biến gen	Các thuốc điều trị
Các xét nghiệm phân tử ưu tiên: Đột biến đã có thuốc đích được công nhận cho liệu pháp điều trị nhắm trúng đích phân tử trong UTPKTBN	
EGFR đột biến	erlotinib, gefitinib, afatinib
EML4-ALK chuyển đoạn	crizotinib, ceritinib
ROS1 kết hợp gen	crizotinib
Các xét nghiệm cân nhắc cho các đột biến hoạt động khác	
ERBB 2 (Her2) đột biến	trastuzumab, afatinib
BRAF đột biến	vemurafenib, dabrafenib
MET khuếch đại	crizotinib
RET kết hợp gen	cabozatinib

Điều trị nhắm trúng đích phân tử đang sử dụng rộng rãi là EGFR TKIs (erlotinib, gefitinib, afatinib) nếu có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, crizotinib nếu có chuyển đoạn, đảo đoạn gen ALK... [60],[61].

Điều trị nhắm trúng đích miễn dịch: Pembroliumab là thuốc ức chế PD-L1 được chấp thuận cho điều trị bước 1 UTPKPTBN tiến xa, có PD-L1 dương tính [62].

** Điều trị triệu chứng tùy theo vị trí di căn*

+ M1a dịch màng phổi: Dịch màng phổi có tế bào ung thư (95%) điều trị toàn thân + chọc hút dịch màng phổi.

+ M não: Xạ phẫu + xạ toàn não, kèm theo điều trị u nguyên phát

+ M thượng thận: Nên sinh thiết khi có hình ảnh u thượng thận trên CT để loại trừ u adenoma thượng thận.

+ Di căn xương: Các thuốc chống di căn xương zoledronic, denosumab [63],[64]

1.5.2.6. Điều trị duy trì

Là phương pháp điều trị sau khi BN giai đoạn tiến đã điều trị 4 đến 6 đợt hóa trị không có dấu hiệu bệnh tiến triển. Có thể điều trị đến khi bệnh tiến triển hay không chịu được tác dụng phụ của hoá trị[65].

1.5.2.7. Điều trị tiếp sau (bước 2, bước 3) bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn muộn

Bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIb-IV hoặc tái phát di căn tiến triển sau điều trị bước 1 sẽ được điều trị bước 2 (bước 3). Điều trị bước 2 là hết sức khó khăn do thể trạng bệnh nhân lúc này thường giảm sút do bệnh tật hoặc do quá trình điều trị hóa trị trước đó [66]. Mục tiêu của điều trị bước 2 là cải thiện chất lượng sống nhờ thuyên giảm triệu chứng và góp phần kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTP [66].

Cập nhật NCCN 7/2015, khái niệm điều trị bước 2, bước 3 được thay bằng khái niệm điều trị tiếp theo hay tuần tự, do các bước điều trị rất đa dạng

và phụ thuộc vào việc có điều trị trúng đích trước đó hay không. Việc điều trị tiếp theo sau điều trị bước 1 cho BN tiến triển, ngoài phụ thuộc vào điều trị đích trước đó mà còn phụ thuộc vào các loại đột biến gen, thể mô học dưới tít, triệu chứng bệnh có hay không...[6].

* *Trường hợp BN có đột biến* đã được điều trị với thuốc nhắm trúng đích phân tử

- BN tiến triển không có triệu chứng: điều trị tiếp với các thuốc điều trị nhắm trúng đích đang sử dụng [67].
- Nếu có triệu chứng có thể kết hợp với điều trị tại chỗ [67].
- Trường hợp BN bệnh tiến triển sau điều trị với TKIs lần 2 hoặc di căn nhiều vị trí, có triệu chứng chuyển hoá trị: pemetrexed/cisplatin hay gemcitabin/cisplatin tùy loại biểu mô tuyến hay vảy [68]. Có thể phối hợp với bevacizumab trong UTBM không phải vảy [69]. Afatinib, osimetinib được chỉ định trong trường hợp bệnh tiến triển sau điều trị nhắm trúng đích với erlotinib trên BN có đột biến EGFR [70],[71]. Ceritinib được chỉ định cho BN có đột biến ALK tiến triển sau điều trị với crizotinib [53].

* *Trường hợp không có đột biến* và điều trị với hoá trị bước 1 bệnh tiến triển: docetaxel (đơn thuần hay kết hợp ramacicumb), pemetrexed, gemcitabin và erlotinib là những thuốc được chỉ định cho điều trị tiếp theo sau những trường hợp tái phát trong hay sau điều trị bước 1 có PS 0-2 [10],[68],[72].

- Erlotinib và afatinib cũng được chỉ định như điều trị tiếp sau điều trị bước 1 ở BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc [73],[74].
- Điều trị bằng các thuốc miễn dịch: ức chế PD-L1 cũng được chỉ định tiếp sau các điều trị đích khác nếu PD-L1 dương tính.

1.6. VAI TRÒ CỦA CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU EGFR TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ ĐIỀU TRỊ UTPKTBN

1.6.1. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR)

EGFR là một nhóm protein có chức năng thụ thể màng nằm trên màng tế bào có nguồn gốc biểu mô, trung mô và thần kinh, có chức năng truyền thông tin, điều hoà quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào. Nhóm này còn được gọi là nhóm ErbB tyrosine kinase, bao gồm 4 thành viên: HER-1(c-ErbB1/EGFR), HER-2 (c-ErbB2/EGFR), HER-3(c-ErbB3/EGFR), HER-4(c-ErbB4/EGFR) [75]. Protein EGFR mang hoạt tính tyrosin kinase là phân tử mang những đặc điểm cấu trúc chung của nhóm gồm 3 phần: phần ngoại bào; phần xuyên màng, phần nội bào có chứa hoạt tính tyrosine kinase, là nơi xảy ra phản ứng phosphorin hoá của EGFR.

Khi có tác nhân kích thích gắn vào vùng ngoại màng (phối tử), sẽ tiến hành sự nhị trùng hai nhánh receptor gây ra hiện tượng phosphorin hoá chuỗi kinase trong tế bào, gây khởi phát dòng tín hiệu qua nhiều con đường, trong đó có hai con đường chính là con đường dẫn truyền tín hiệu RAF-MEK-MAPK và PI3K-AKT-mTOR [76]. Các dẫn truyền tín hiệu liên tục qua con đường RAF, MEK và MAPK cuối cùng sẽ hoạt hoá các yếu tố sao chép dẫn tới phân chia tế bào. Tín hiệu qua con đường PI3K-AKT-mTOR kiểm soát việc sống sót và những thay đổi cơ bản trong tế bào: kích hoạt sự tăng sinh mạch máu, di căn, ức chế chết theo chương trình, kích thích phân bào. Ở tế bào bình thường, sự hoạt hoá của EGFR cần thiết cho nhiều chức năng quan trọng như quá trình tăng sinh và biệt hoá tế bào. Hoạt động bất thường của EGFR (bộc lộ quá mức của thụ thể, khuếch đại gen hay đột biến gen) sẽ dẫn tới sự tăng sinh bất thường hay ác tính hoá tế bào. Đột biến gen ở các thụ thể EGFR sẽ dẫn đến hoạt động kinase dai dẳng, kéo dài, kết quả gây bệnh ung thư.

EGFR có mối liên hệ rất lớn đến nhiều ung thư ở người, bộc lộ quá mức EGFR có trong nhiều loại u đặc ở người, trong đó có UTP (40%-80%). HER-1 biểu hiện quá mức một cách rõ rệt trong nhiều bệnh ung thư biểu mô (phổi, vú) [77] [78]. Ức chế con đường EGFR là một đích của liệu pháp kháng u. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng những bệnh nhân có đột biến EGFR lại có lợi ích lâm sàng từ việc điều trị với các thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR [79].

1.6.2. Cơ chế tác dụng của thuốc EGFR TKIs

Bằng cách khoá các receptor hay các protein dẫn truyền tín hiệu, các thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử đã ức chế con đường phát triển tế bào.



Hình 1.1: Cơ chế tác dụng của các thuốc EGFR TKIs

Nguồn: Mok T., Yang J. J. and Lam K. C. (2013), Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line--is there a difference?, J Clin Oncol. 31(8), tr. 1081-8

Các EGFR TKIs tranh chấp vị trí gắn ATP vào vùng tyrosin kinase dẫn tới ngăn sự phosphoryl hoá dai dẳng gây ức chế dẫn truyền nội bào làm giảm tăng sinh, giảm bám dính, xâm lấn và di căn, tăng quá trình tế bào chết theo chu trình.

1.6.3. Đột biến EGFR và các TKIs

Đột biến gen EGFR có tỷ lệ cao trong UTPKTBN, khoảng 10% trong số các BN da trắng, tỷ lệ này tăng lên hơn 50% ở BN châu Á. Tại Việt Nam tỷ lệ này cao nhất chiếm 64,2% [80] Tỷ lệ gặp cao hơn ở bệnh nhân Châu Á, không hút thuốc và UTBM tuyến.

Gen EGFR được coi là một tiền gen sinh u (proto-oncogen), nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 7, tại vị trí 7p12, dài 110 kb và được chia thành 28 exon.

Tất cả các đột biến gây hoạt hoá EGFR đều gặp ở vùng gắn ATP (adenosine triphosphate) của thụ thể tyrosin, tương ứng với vùng mã hoá bởi 4 exon từ 18 đến 21 [81],[82]. Các đột biến trên 4 exon này có thể chia thành 3 nhóm: nhóm I, II làm tăng tính nhạy cảm của các thuốc ức chế tyrosin kinase của EGFR (EGFR TKIs), nhóm III

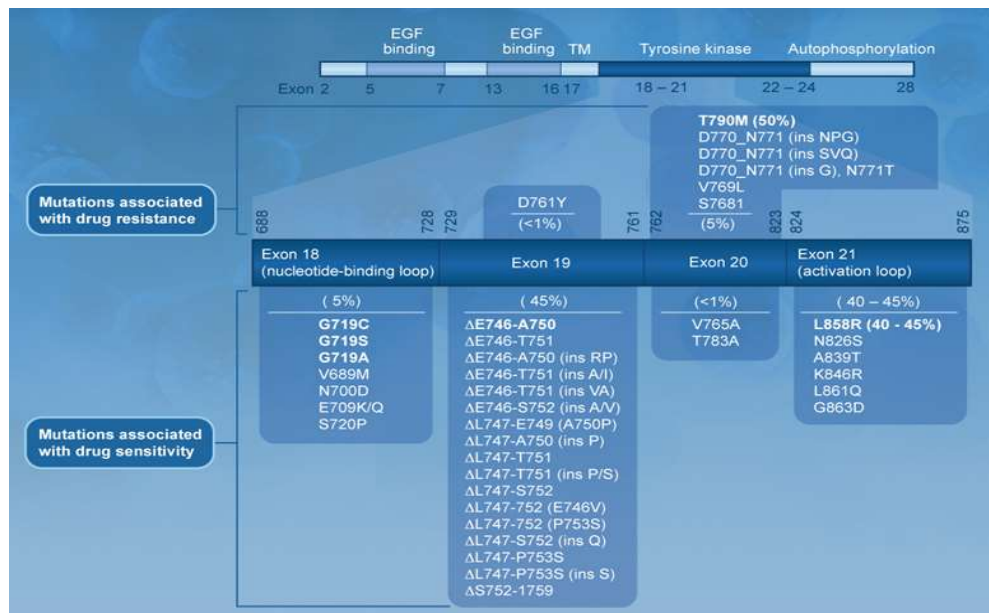
Nhóm I: thường gặp nhất (khoảng 45%), gồm các đột biến trên exon 19, mất đoạn từ acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic (đột biến LREA).

Nhóm II gồm các đột biến điểm, thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin ở trên exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất đột biến trên exon 21, thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R- khoảng 40-45%). Đột biến nhạy cảm thuốc còn tìm thấy trên exon 21(L861Q) và exon 18(G719X)... nhưng hiếm [83],[84]. Ngoài ra còn một số đột biến điểm khác như thay thế glycine ở codon 719 thành serine (G719S), thành alanine (G719A) hoặc thành cysteine (G719C)... chiếm 4% và một số đột biến vô nghĩa khác chiếm 6%.

Nhóm III gồm các đột biến lặp đoạn, thêm đoạn và đột biến điểm tại exon 20. Trên exon 20 chứa hầu hết các các đột biến điểm gây kháng với thuốc EGFR TKIs như T790M, V769L, S768I và các đột biến thêm đoạn. Đột biến EGFR T790M, chiếm 50% nguyên nhân bệnh tiến triển sau đáp ứng với erlotinib [85].

Như vậy có thể thấy rằng các đột biến nhạy cảm thuốc EGFR TKIs chủ yếu ở nhóm I và II, trong đó đột biến mất đoạn trên exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21 chiếm đến 90% các đột biến. Đó là lý do tại sao các nghiên cứu về hiệu quả thuốc cũng thường đề cập chủ yếu đến 2 đột biến này. Đột biến thuộc nhóm I và II được chứng minh làm tăng hệ số phân ly K_m của ATP với EGFR và giảm với EGFR TKIs khiến EGFR giảm ái lực với ATP và tăng ái lực với thuốc EGFR TKIs, thụ thể trở nên nhạy cảm đặc biệt với thuốc này [86],[87]. Như vậy đột biến EGFR được coi là xét nghiệm có giá trị dự báo nhạy cảm với các thuốc EGFR TKIs. Giá trị tiên lượng đáp ứng thuốc EGFR TKIs của các đột biến trên exon 19 và L858R đã được xác định. BN với những đột biến này có đáp ứng tốt hơn đáng kể với erlotinib, gefitinib, afatinib trong các thử nghiệm lâm sàng [88].

Mức độ nhạy cảm thuốc ở mỗi loại đột biến cũng khác nhau: Đột biến trên exon 19 được cho là đáp ứng thuốc tốt hơn đột biến trên exon 21 [89].



Hình 1.2: Các đột biến thường gặp trên EGFR

Nguồn: Mok T., Yang J. J. and Lam K. C. (2013), *Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line--is there a difference?*, *J Clin Oncol.* 31(8), tr. 1081-8

1.6.4. Các phương pháp phát hiện đột biến hiện nay

Đột biến EGFR thường chỉ gặp trên UTBM tuyến và có tỷ lệ rất thấp trên UTBM vảy nên xét nghiệm phân tích đột biến EGFR không được chỉ định thường xuyên cho UTBM vảy đơn thuần, trừ trường hợp bệnh nhân không hút thuốc và có mảnh bệnh phẩm làm mô bệnh học nhỏ và trường hợp mô bệnh học thể hỗn hợp tuyến vảy [90],[91].

Kỹ thuật giải trình tự gen (giải trình tự trực tiếp, giải trình tự Pyo và giải trình tự thế hệ mới (NGS)). Đoạn DNA cần giải trình tự được sử dụng như trình tự mẫu cho phản ứng giải trình tự bắt đầu từ vị trí gắn mồi. Kỹ thuật này được xem là kỹ thuật tốt nhất để khảo sát các đột biến trên EGFR do tính đa dạng của đột biến. Tuy nhiên kỹ thuật đòi hỏi có số lượng tế bào u trong mẫu mô đủ để thực hiện (25% tế bào u)

Kỹ thuật Real-time PCR (ARM Scorpion, Allele Specific PCR, Clamp, Catridge)

Scorpion ARMS(Scorpion-Amplification Refractory mutation System) là một trong số ít những kỹ thuật được cơ quan quản lý Y Dược châu Âu và Hoa Kỳ cấp phép công nhận đạt tiêu chuẩn ứng dụng trong lâm sàng. Kỹ thuật này kết hợp được kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu alen đột biến (ARM) và công nghệ Scorpion trong phản ứng realtime PCR để phát hiện đột biến. Vì vậy kỹ thuật cho phép khuếch đại một trình tự đột biến ngay cả khi alen đột biến đó có tỷ lệ rất nhỏ (1%) trong tổng số sợi khuôn DNA. Kỹ thuật cho phép phát hiện được gần như toàn bộ các đột biến có liên quan đến mức độ đáp ứng thuốc của gen EGFR.

Digital PCR:

- Droplet Digital PCR. Độ nhạy 0,1%. Chi phí rất cao
- BEAMing PCR. Độ nhạy 0,1%

Trip assay: quy trình xét nghiệm chưa được tối ưu, độ nhạy kém.

1.7. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 2,3 CỦA ERLOTINIB ĐƠN THUẦN TRONG UTPKPTBN

1.7.1. Các nghiên cứu trong điều trị bước 2 với erlotinib

Nghiên cứu pha II của Perez-Soler R (2004) gồm 57 bệnh nhân UTPKPTBN đã thất bại với hoá trị có platinum. Tỷ lệ đáp ứng là 12%, bệnh ổn định 39%. Đáp ứng không phụ thuộc và loại hay số phác đồ hoá trị trước đó. Thời gian sống thêm trung bình là 8,4 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm là 40%. Sần mụn là tác dụng phụ thường gặp và cũng có một mối liên quan giống như yếu tố tiên lượng cho đáp ứng với thuốc [92]. Trong thử nghiệm này, erlotinib cũng cho thấy khả năng cải thiện triệu chứng liên quan đến khối u.

Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng (NCIC-CTG) BR21 được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị UTPKPTBN tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hoá trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng erlotinib 150mg hoặc giả dược. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 8,9% ở nhóm điều trị erlotinib và 1% ở nhóm placebo ($p < 0,01$). Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm điều trị với erlotinib là 6,7 tháng so với 4,7 tháng ở nhóm dùng placebo (HR:0,7; $p < 0,01$). Trung vị thời gian SKTT là 9,7 tuần ở nhóm dùng erlotinib (khoảng tin cậy 95%, 8,4 - 12,4 tuần) so với 8 tuần ở nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 7,9 đến 8,1 tuần). Lợi ích của erlotinib hơn hẳn giả dược tính trên STTB (HR: 0,57) và SKTT (HR:0,71) trên cả đối tượng bệnh nhân không có đột biến EGFR [93]. Thời gian trung bình dẫn tới nặng thêm các triệu chứng như ho, khó thở, đau là dài hơn ở nhóm dùng erlotinib so với giả dược. 5% bệnh nhân phải dừng điều trị erlotinib do tác dụng phụ của thuốc [93].

Thử nghiệm lâm sàng TRUST, đa trung tâm, pha IV trên 6.580 bệnh nhân (trong đó có 1.242 bệnh nhân từ Đông và Đông nam Á) từ 51 nước và

513 trung tâm là nghiên cứu lớn nhất về hiệu quả và độ an toàn của erlotinib (Tarceva). Phân tích trên nhóm bệnh nhân châu Á dùng erlotinib sau thất bại hoá trị bước 1 thấy tỷ lệ đáp ứng là 27%, ổn định bệnh là 78%, thời gian STKTT là 5,78 tháng, STTB là 14,7 tháng, STTB 1 năm là 58,3%, không có tác dụng phụ nguy hiểm đến tính mạng [49],[94].

Nhờ những hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm và do độc tính chấp nhận được, năm 2004 erlotinib đã được chấp thuận, đưa vào hướng dẫn điều trị và sử dụng ở nhiều nước trong chỉ định điều trị bước 2 (bước 3) UTPKTBN đã thất bại với điều trị hoá trị bước 1 [78].

* Các nghiên cứu so sánh với hoá trị ở BN UTPKTBN điều trị bước 2 sau hóa trị bước 1, không chọn lọc tình trạng đột biến:

Nghiên cứu TITAN so sánh erlotinib với hoá trị (STKTT: 1,5 so với 1,8 tháng; STTB: 5,3 so với 5,5 tháng) [95], nghiên cứu HORG, DELTA cũng cho kết quả tương tự. Các nghiên cứu đều cho kết luận: không có sự khác biệt về PFS ở đối tượng BN không chọn lọc [96],[95].

Nghiên cứu TALOR trên BN không có đột biến EGFR cho thấy hiệu quả kéo dài thời gian STKTT hơn ở nhóm điều trị docetaxel hơn so với erlotinib [97]. Ngược lại, phân tích dưới nhóm cho thấy lợi ích sống còn cao hơn ở nhóm có đột biến khi điều trị với erlotinib so với docetaxel [97].

Phân tích dưới nhóm trên BN có đột biến EGFR ở các nghiên cứu này cũng thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng và STKTT khi điều trị TKIs so với hoá trị [96],[95],[97]. Các nghiên cứu này chỉ ra rằng: Tình trạng đột biến là yếu tố quan trọng tiên lượng sống còn với điều trị EGFR TKIs.

* Các phân tích trên BN có đột biến EGFR được điều trị bước 2, 3 với erlotinib:

Bảng 1.4. STKTT trong một số nghiên cứu điều trị bước 2 với erlotinib trên BN có đột biến EGFR

Tác giả	Đặc điểm	STKTT trung vị (tháng)
Massuti và CS (2012) [97]	n = 217, bước 2, đột biến exon 19= 134, exon 21= 83	14
Rosell và CS (2009) [98]	n= 104, đột biến trên exon 19, 21	13
Zhou et al (2011) [99]	n = 56, bước 2, có đột biến EGFR	15,8
Yoshiko Urata (2016) [11]	n = 160, bước 2, đột biến EGFR	10,0

Thời gian STKTT ở BN UTPKTBN có đột biến được điều trị bước 2 với erlotinib cho kết quả thời gian STKTT khá cao, dao động từ 10,0 tháng đến 15,8 tháng, cao hơn so với kết quả từ các nghiên cứu trước đây trên đối tượng BN không có đột biến hay không rõ tình trạng đột biến EGFR.

Các nghiên cứu hiệu quả Tarceva điều trị bước 2 trong nước

Năm 2013, Nguyễn Tuyết Mai và cộng sự đã nghiên cứu hiệu quả điều trị bước 2/3 của Tarceva trên 36 BN UTPKTBN biểu mô tuyến, giai đoạn muộn, tại bệnh viện K trung ương. Có 6 trường hợp đột biến trong 11 bệnh nhân được làm XN đột biến. Kết quả cho thấy điều trị Tarceva giúp kéo dài thời gian STKTT và STTB (8,15 và 12,1 tháng) [98].

Năm 2013, Lê Thượng Vũ, Trần Nguyên Ngọc đã đánh giá hiệu quả thuốc Tarceva trên 98 BN UTPKTBN giai đoạn muộn, không rõ tình trạng đột biến. 8% BN cải thiện triệu chứng ngay tuần đầu. Tỷ lệ đáp ứng là 35,5% (bước 1 là 33,3%, bước 2 là 36,8%). Trung vị STKTT nhóm BN điều trị bước 2/3 là $8 \pm 1,5$ tháng, bước 1 là $4 \pm 1,1$ tháng. Trung vị STTB nhóm điều trị bước 2 là $18 \pm 2,1$ tháng, tỷ lệ sống trên 1 năm là 50% [99].

** Trên BN di căn não:*

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh khả năng ngấm vào dịch não tủy của các EGFR TKIs, chụp PET với erlotinib gắn C11 thấy thuốc tập trung vào mô não đủ tác động trên di căn não [100]. Trong khi đó hoá chất không qua được hàng rào máu não. Vì vậy, BN có di căn não cũng là một đối tượng thích hợp lựa chọn sử dụng thuốc TKIs.

Nghiên cứu của Porta và cộng sự trên 69 BN (17 có đột biến), 6 BN đạt đáp ứng (4 hoàn toàn, 2 một phần) [101].

Phân tích gộp từ 16 thử nghiệm lâm sàng với 464 BN UTPKTBN có di căn não cho tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh là 51,8% và 75,7%. Trên BN có đột biến tỷ lệ đáp ứng là 60% - 80%, cao hơn nhóm không đột biến và tổn thương ngoài não [102].

1.7.2. Điều trị EGFR TKIs trước hay sau hoá trị trên BN có đột biến nhạy cảm thuốc

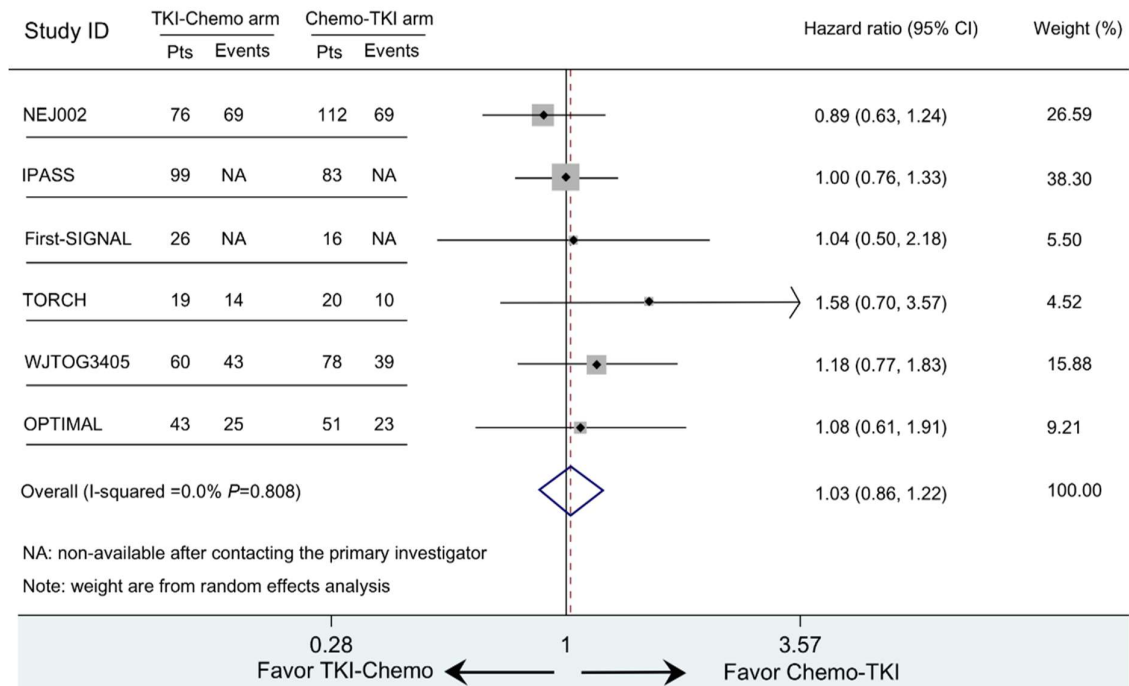
Erlotinib là EGFR TKIs đầu tiên được chấp thuận cho chỉ định điều trị UTPKTBN tiến xa [103]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra lợi ích vượt trội của các EGFR TKIs trên BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc [103]. Các dữ liệu nghiên cứu chỉ ra lợi ích sống còn của điều trị TKIs bước 1 và điều trị tiếp theo sau khi hoá trị thất bại [104],[96],[105]. Tuy vậy, thực tế số BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR tiếp cận với các EGFR TKIs ngay bước 1 không nhiều do nhiều nguyên nhân: không được chỉ định, không chờ được xét nghiệm tìm đột biến, đặc biệt là không đủ điều kiện kinh tế theo đuổi lâu dài ...

Câu hỏi đặt ra là việc điều trị TKIs cho BN có đột biến EGFR có lợi ích hay bất lợi như thế nào ở những bước tiếp theo sau hoá trị so với điều trị ngay từ bước 1.

Những mẫu mô có đột biến EGFR có thể có mức ERCC 1 (Excision repair cross-complementing 1, một enzym trong phức hợp sửa chữa nucleotid, có vai trò sửa chữa và tái tạo lại những tổn thương DNA) thấp. ERCC1 thấp tương ứng với nhạy cảm hoá trị có platinum cao. Đó là lý do dẫn tới nhạy cảm hoá trị trên bệnh nhân đột biến EGFR [106]. Trong nghiên cứu IPASS, tỷ lệ đáp ứng với hoá trị ở nhóm có đột biến EGFR cao hơn ở nhóm không đột biến (47% so với 23,5%). Điều này gợi ý rằng, việc điều trị hoá trị bước 1 ít nhất cũng không bất lợi trong nhóm có đột biến EGFR [93].

Trong một nghiên cứu của nhóm nghiên cứu ung thư phổi Tây Ban Nha tiến hành trên các BN có đột biến EGFR, 113 BN điều trị với TKIs trước và 104 BN sau điều trị hoá trị thất bại gợi ý rằng điều trị theo sau hoá trị EGFR TKIs có thể đem lại ĐU, STKTT và STTB tương tự như điều trị ngay từ đầu [107]. STKTT không khác biệt giữa điều trị TKIs bước 1 hay bước 2 hoặc điều trị sau đó cũng được xác định trong khi phân tích ở một số nghiên cứu khác [108].

Cân nhắc liệu nên dùng EGFR TKIs trước hay sau hoá trị trên BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc vẫn là vấn đề chưa được giải quyết. Một phân tích gộp đã cố gắng xác định và lượng hoá lợi ích sống còn của chiến lược điều trị lần lượt EGFR TKIs và hoá trị trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Sáu thử nghiệm lâm sàng đã được tập hợp trong nghiên cứu, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về thời gian STTB giữa hai nhóm điều trị EGFR TKIs trước và sau hoá trị (HR 1.03, 95% CI: 0,86-1.22) [109]



Hình 1.3: Phân tích gộp từ dữ liệu các thử nghiệm so sánh hai trình tự điều trị TKIs trước và sau hoá trị trong điều trị BN UTPKTBN có đột biến EGFR
(Nguồn: Zhang Y Sun Y, Wang L, et al (2013), *Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials, Oncol Target ther. 29, 1771-7*)

Nghiên cứu OPTIMAL cho nhận xét rằng: BN UTPKTBN có đột biến EGFR có lợi hơn từ điều trị lần lượt TKIs và hoá trị hơn là chỉ điều trị đơn thuần hoá chất hay TKIs [110]. Có nghĩa là với BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc nên được điều trị xen kẽ, tuần tự có TKIs.

Nghiên cứu TORCH nghiên cứu erlotinib theo sau hoá trị tiêu chuẩn thấy có lợi ích sống thêm hơn điều trị TKIs trước hoá trị [105].

Phân tích hồi cứu thử nghiệm EURTAC thấy rằng sự xuất hiện đột biến T790M là yếu tố bất lợi cho BN điều trị với erlotinib nhưng không phải cho BN điều trị hoá trị trước. Như vậy, việc điều trị hoá trị trước TKIs có vẻ có lợi trong trường hợp có đột biến T790M không được rà soát từ trước với các XN thích hợp.

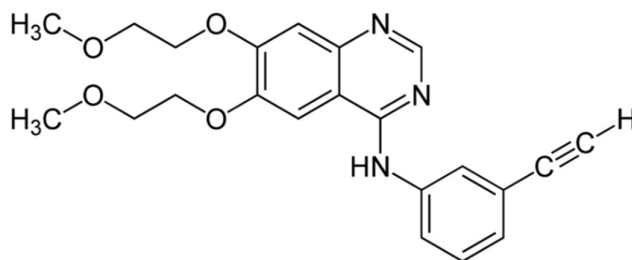
Dựa trên các dữ liệu hiện nay, có thể rút ra kết luận rằng, BN có đột biến EGFR có thể đạt được một số lợi ích từ việc điều trị hoá chất trước và EGFR TKIs sau, nhưng không gợi ý việc điều trị này có giá trị ngang với điều trị chuẩn TKIs bước 1 vì một số lý do (BN không theo được điều trị do thể trạng, tử vong, giá trị dự phòng di căn não) và cũng chưa có nghiên cứu đối đầu so sánh điều trị TKIs bước 1 hay bước 2.

Các nghiên cứu không thiết kế cho việc nghiên cứu đối đầu và số liệu dựa trên dữ liệu của nghiên cứu có sẵn bao gồm cả nhóm BN không có điều trị chuyển đổi. Giả thiết này có lẽ cần được đánh giá thêm.

Thực tế ở Việt Nam, việc tiếp cận với điều trị EGFR TKIs với BN UTPKTN tiến xa có đột biến EGFR không cao do điều kiện kinh tế, bảo hiểm y tế... Việc những BN có đột biến vẫn phải điều trị hoá trị bước 1 sẽ dẫn đến TKIs phải sử dụng ở các bước tiếp theo. Vậy lợi ích của điều trị TKIs ở bước sau hoá trị như thế nào vẫn là một vấn đề cần xem xét.

1.8. THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Thuốc sử dụng trong nghiên cứu là erlotinib có tên biệt dược là Tarceva. Thuốc được sản xuất bởi công ty Roche (Thụy Sĩ)



Công thức hoá học của erlotinib hydrochloride salt - $C_{22}H_{23}N_3O_4$ hóa trị L

Tên khoa học: N - (3-ethynylphenyl) - 6,7-bis (2-methoxyethoxy) - 4-quinazolinamine.

1.8.1. Cơ chế tác dụng

Erlotinib (OSI-774) là thuốc ức chế các EGFR tyrosin kinase bằng cách chiếm vị trí gắn ATP dẫn tới ức chế mạnh sự phosphoryl hoá nội tế bào của

HER1/EGFR (HER1/EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư), vậy mà giúp kiểm soát quá trình tăng trưởng, chết theo chu trình và di căn mạch máu của tế bào. .

1.8.2. Chỉ định và chống chỉ định

Chỉ định: Tarceva được chỉ định điều trị bước 1 cho BN UTPKTBN có xét nghiệm đột biến EGFR dương tính và sau khi thất bại với ít nhất một phác đồ hoá trị liệu trước đó.

Chống chỉ định: quá mẫn trầm trọng với erlotinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của Tarceva.

1.8.3. Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn: Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 150mg, dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần.

Suy gan: thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận.

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân UTPKTBN còn hút thuốc là 300 mg.

1.8.4. Các tác dụng không mong muốn

Nổi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất.

Các rối loạn da và mô dưới da:

Phát ban rất phổ biến, biểu hiện dưới dạng hồng ban và sẩn mủ mức độ nhẹ hoặc vừa, có thể xảy ra hay nặng lên ở những vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời. Tăng sắc tố da gặp dưới 1% bệnh nhân. Bóng nước, phỏng rộp và

tình trạng tóc da. Thay đổi tóc và móng, hầu hết không nghiêm trọng ví dụ như viêm quanh móng và rụng lông, thay đổi lông mi/lông mày và móng tay dễ gãy hoặc dễ tróc nhưng ít gặp.

Các rối loạn đường tiêu hoá, gan mật: Ít gặp, tăng ALT, AST, bilirubin ở mức độ nhẹ đến trung bình, thoáng qua. Các rối loạn về mắt: Loét hoặc thủng giác mạc rất hiếm gặp, viêm giác mạc và viêm kết mạc, mọc lông mi bất thường bao gồm: lông mi mọc vào trong, lông mi mọc nhiều và rụng.

Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất: viêm phổi kẽ ít gặp.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 79 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR, thất bại với ít nhất một phác đồ hoá trị trước đó, được điều trị bằng erlotinib đường uống từ 1/2009 đến 10/2015 tại Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và Trung tâm YHHN và điều trị ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn muộn: giai đoạn IIIB-IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2010) hay tái phát, di căn.

- Chẩn đoán mô bệnh học là UTBM tuyến

- Có đột biến gen EGFR tại các exon 19 và 21

- Tuổi ≥ 18

- Đã được điều trị ít nhất một phác đồ hoá chất trước đó

- Chẩn đoán tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị hoá chất trước đó bằng tế bào, mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh hay không dung nạp hoá chất (thất bại với hoá trị trước đó)

- Được điều trị bằng erlotinib đơn thuần ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

- Chấp nhận tham gia nghiên cứu

- Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh) cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua hồ sơ bệnh án, thư từ, gọi điện thoại cho BN và gia đình BN.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Đột biến gen EGFR trên exon 18 và 20 hoặc không rõ tình trạng gen EGFR
- Được điều trị erlotinib (Tarceva) kết hợp với hoá chất
- Suy gan, suy thận nặng
- Mắc ung thư thứ 2
- Bệnh nhân dị ứng với thuốc
- BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: số bệnh nhân tối thiểu cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu nghiên cứu có đủ độ tin cậy.

p: tỷ lệ đáp ứng với điều trị erlotinib của nghiên cứu tương tự trên thế giới (p = 0,411) [11].

ε : hệ số chính xác tương đối theo p, thường chọn trong khoảng 0,1-0,4, lấy $\varepsilon = 0,3$.

α : mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$, ứng với độ tin cậy là 95%.

Z: giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị ($\alpha = 0,05$).

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tính toán được là 62.

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 79 bệnh nhân.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (*xin xem phần phụ lục*)

- Phương pháp thu thập thông tin:

+ Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: Trước điều trị và vào các thời điểm đánh giá, hoặc khi có triệu chứng bất thường.

+ Liên hệ qua điện thoại hẹn bệnh nhân đến khám lại và đánh giá kết quả điều trị theo mẫu in sẵn vào lần khám trước hoặc trao đổi với bệnh nhân, gia đình bệnh nhân qua điện thoại.

+ Đánh giá đáp ứng cơ năng qua bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống tại các thời điểm đánh giá.

2.3. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

2.3.1. Thu thập thông tin chẩn đoán và phương pháp điều trị trước

- Chẩn đoán loại mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, loại exon đột biến EGFR (nếu có), vị trí lấy mô làm xét nghiệm.

- Tiền sử hút thuốc lá, thuốc láo (*xin xem thêm tiêu chuẩn phần phụ lục 2*)

- Tiền sử bệnh nội khoa đã mắc phải.

- Điều trị hoá trị trước đó:

+ Phác đồ hoá chất đã điều trị, phối hợp hay đơn thuần

+ Số phác đồ đã điều trị: một, hai hay hơn hai loại phác đồ

+ Đáp ứng với hoá trị trước đó: lấy đáp ứng cao nhất đã gặp trong quá trình điều trị hoá chất (VD: đánh giá lần 1 là đáp ứng một phần, lần 2 giữ nguyên, lần 3 tiến triển thì đáp ứng được tính là đáp ứng cao nhất: đáp ứng một phần)

+ Thời gian STKTT của các phác đồ hóa trị trước đó

+ Các tác dụng phụ của hoá trị: Các tác dụng phụ khiến BN không dung nạp được hoá trị, phải từ bỏ điều trị.

2.3.2. Thu thập thông tin trước điều trị erlotinib (Tarceva)

* *Lâm sàng*

- Tuổi, giới.

- Toàn trạng:

+ Đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG PS theo tiêu chuẩn) (*xin xem phần các chỉ tiêu tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu, phụ lục 2*)

+ Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) (*xin xem thêm phần phụ lục*). Theo Fearon, Strasser, Anker và cs (2011), sụt cân trong hội chứng suy mòn ung thư khi cân nặng giảm trên 2% chỉ số khối cơ thể BMI.

- Triệu chứng toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn, gày sút, sốt.

- Triệu chứng cơ năng: Ho, khó thở, đau,...

- Triệu chứng thực thể: Hạch ngoại biên, hội chứng hô hấp, hội chứng chèn ép, các triệu chứng di căn...

* *Cận lâm sàng*

- **Chẩn đoán hình ảnh:**

Ghi nhận các tổn thương tái phát, tiến triển, di căn: Xác định vị trí, kích thước, số lượng tổn thương thông qua các phương pháp chẩn đoán hình ảnh:

+ CT scanner lồng ngực: Đánh giá trước điều trị và sau mỗi 2 tháng điều trị hoặc khi có dấu hiệu bệnh tiến triển: Xác định vị trí, kích thước u, hạch, xác định di căn phổi.

+ CT scanner ổ bụng- tiểu khung xác định vị trí, kích thước các tổn thương trong ổ bụng, tiểu khung nếu có.

+ Xạ hình xương đánh giá di căn xương

+ MRI sọ não phát hiện tổn thương di căn tại não gồm vị trí, số lượng, kích thước.

+ Siêu âm ổ bụng - tiểu khung, vùng cổ: Đánh giá trước điều trị và sau mỗi hai tháng hay khi có dấu hiệu bệnh tiến triển.

- Các xét nghiệm đánh giá chức năng trước điều trị

- + Các xét nghiệm thường qui trước điều trị: công thức máu, sinh hoá (ure, creatinine, ALT, AST...) trước mỗi đợt điều trị.
- + Xét nghiệm chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21-1 theo dõi triển triển bệnh, có tính chất gợi ý.

- Xét nghiệm đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR:

- + Vị trí lấy bệnh phẩm: lấy từ khối u, hạch hoặc cơ quan di căn.
- + Các xét nghiệm tìm đột biến EGFR của các bệnh nhân được làm tại các trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử: bệnh viện K Trung Ương, bệnh viện Bạch Mai, trung tâm Gen và Protein trường đại học Y Hà Nội và đơn nguyên sinh học phân tử bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

2.3.3. Điều trị với erlotinib (Tarceva)

Giải thích cho bệnh nhân những tác dụng phụ không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa.

Thuốc dùng trong nghiên cứu là Tarceva, hàm lượng 150mg của nhà sản xuất Hoffmann-La Roche (Thụy Sĩ).

Liều lượng: 150mg/ ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần, (1 viên 150mg) cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng, uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc.

Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng và các tác dụng không mong muốn để có thể điều chỉnh liều thuốc trường hợp nặng cho thích hợp (mỗi lần giảm 50mg).

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu sau mỗi 2 đợt (2 tháng) điều trị hay khi có triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng đều được đánh giá đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng, nếu bệnh tiến triển có triệu chứng hay không chịu được

tác dụng phụ sau chăm sóc hoặc giảm liều ở bất kỳ thời điểm nào sẽ chuyển điều trị triệu chứng, còn lại sẽ điều trị đến khi bệnh tiến triển.

Tại các thời điểm khám lại bệnh nhân sẽ trả lời theo bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống ở một số tiêu chí lựa chọn: Các triệu chứng hô hấp thường gặp: đau, khó thở, ho; thể chất và tổng thể.

Xử trí các tình huống thường gặp trong quá trình điều trị:

+ Đi ngoài phân lỏng: Độ II dùng Loperamid và dùng tiếp liều cũ. Độ III điều trị cho tới khi chuyển sang độ I, II hay khỏi, giảm liều erlotinib xuống còn 100mg/ngày, tạm dừng nếu giảm liều không kết quả.

+ Ban trên da độ III: Điều trị triệu chứng và giảm liều điều trị 100mg/ngày cho đến khi chuyển sang độ I, II hay khỏi, tạm dừng nếu không đỡ sau giảm liều.

+ Tăng bilirubin hay men gan gấp III lần bình thường: Dừng điều trị. Điều trị nội khoa. Trường hợp tăng dưới III lần mức bình thường, điều trị nội khoa và tiếp tục dùng erlotinib.

+ Điều trị thuốc phối hợp: Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, kháng sinh, chống viêm trong trường hợp có nhiễm trùng kết hợp và các thuốc điều trị triệu chứng khác: giảm ho, giảm đau,...

Xạ trị nếu có triệu chứng chèn ép trung thất, tuỷ.

Di căn xương: Sử dụng các thuốc ức chế huỷ xương (zoledronic Acid), xạ trị giảm đau.

Di căn não có triệu chứng: phối hợp xạ não.

- *Bệnh tiến triển sau điều trị*

+ Tại não: Xạ trị toàn não hoặc không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ kết hợp erlotinib.

+ Ngoài não:

Không có triệu chứng: Tiếp tục dùng erlotinib

Có triệu chứng hay di căn tạng rầm rộ: Chuyển hoá trị một trong các phác đồ có docetaxel, gemcitabin, vinorelbin... nếu thể trạng còn cho phép hay chỉ chăm sóc giảm nhẹ.

- Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận.

2.3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ:

2.3.4.1. Đánh giá đáp ứng chủ quan:

- Đánh giá đáp ứng chủ quan với các triệu chứng hô hấp thường gặp như ho, khó thở, đau ngực, lượng ho theo bộ câu hỏi EORTC QOL-C30 và EORTC QOL-LC 30 cho bệnh nhân ung thư phổi: [111],[112] (Xin xem thêm phần phụ lục).

- Thời điểm đánh giá: Trước điều trị, sau mỗi tháng tại các lần thăm khám.

- Cách đánh giá: với từng triệu chứng, tại bất kỳ thời điểm đánh giá nào giá trị tính được sẽ so sánh với lần đánh giá trước hay so với ban đầu. Đánh giá mức độ đáp ứng chủ quan tính trên lần đánh giá có giá trị cao nhất (VD: lần 1: giữ nguyên, lần 2: cải thiện, lần 3: xấu đi thì đáp ứng chủ quan được tính là cải thiện)

- Tiêu chuẩn về mức độ đáp ứng: Có 3 mức độ

Cải thiện: Giảm ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu tại bất kì thời điểm nào.

Ổn định: Thay đổi dưới 10 điểm

Xấu đi: Tăng từ 10 điểm trở lên.

Tiêu chuẩn triệu chứng nặng lên trầm trọng: Bệnh nhân được coi là có triệu chứng nặng lên trầm trọng khi tăng từ 10 điểm trở lên ở bất kỳ thời điểm đánh giá nào so với thời điểm ban đầu.

- Các biến số cần đánh giá:

- + Mức độ đáp ứng: Cải thiện, ổn định hay xấu đi.
- + Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng
- + Thời gian dẫn tới triệu chứng trầm trọng hơn (khoảng thời gian tính từ thời điểm đánh giá là có đáp ứng tới ngày đầu tiên xuất hiện triệu chứng tăng nặng hơn. Những trường hợp không có dấu hiệu bệnh tăng nặng thêm trong suốt quá trình điều trị thì sẽ lấy điểm đánh giá vào thời điểm đánh giá cuối).

- Công thức tính điểm và đánh giá theo bộ câu hỏi:

Đối với mỗi bệnh nhân ở mỗi thời điểm đánh giá và mỗi tiêu chí đánh giá

+ Tính điểm số thô (RawScore): kí hiệu RS

RawScore = RS = (tổng số điểm của tiêu chí)/ số câu hỏi của tiêu chí

+ Tính điểm số đánh giá: kí hiệu S (Score)

Đối với tiêu chí triệu chứng

Score = [(RS - 1)/ số khoảng cách mức độ] × 100

+ Các thông số sử dụng

Bảng 2.1. Các thông số và câu hỏi sử dụng trong bộ câu hỏi đánh giá đáp ứng cơ năng

Triệu chứng	Số câu hỏi	Khoảng giá trị	EORTC- C30	EORTC-LC 13
Đau ngực	4	4	9,19	10
Khó thở	3	4		3,4,5
Ho	2	3	8	1

2.3.4.2. Đáp ứng khách quan

- Bao gồm: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u; xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST và mối liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố.

- Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 2 đợt điều trị kéo dài 2 tháng hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng.

- *Phương pháp đánh giá*: Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng như trước điều trị. Các tổn thương đích được đo với cùng phương pháp và so sánh với trước điều trị.

- *Các mức độ*: Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương đích RECIST 1.1 – WHO (2009). Đây là hệ thống đánh giá mới nhất và áp dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng với BN ung thư trên toàn thế giới hiện nay. Gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ [113].

* *Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh – Disease control rate [114]*:

Tỷ lệ kiểm soát bệnh = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST[113]

* *Một số quy ước*:

- *Tổn thương đo được*: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất ≥ 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc ≥ 10 mm bằng chụp CT.
- *Tổn thương không đo được*: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất < 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc < 10 mm bằng chụp CT).
- *Tổn thương đích*: Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu ≥ 20 mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CT xoắn ốc, mỗi cơ quan lấy tối đa là 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng, các tổn thương đã được tia xạ trước đó không được xem là tổn thương đích. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

- *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

* *Các chất chỉ điểm u đơn thuần không được sử dụng để đánh giá đáp ứng*

Bảng 2.2. Đánh giá các tổn thương đích

Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT)	Biến mất hoàn toàn các tổn thương đích ít nhất kéo dài trong 4 tuần, không xuất hiện tổn thương mới.
Đáp ứng một phần (ĐUMP)	Giảm ít nhất 30% tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất ban đầu trong thời gian ít nhất 4 tuần, không xuất hiện tổn thương di căn mới, không có tổn thương tiến triển ở bất kỳ vị trí nào.
Bệnh tiến triển (BTT)	Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất lúc nhỏ nhất kể từ lúc bắt đầu điều trị hoặc xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới
Bệnh giữ nguyên (BGN)	Tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đích không giảm đủ để đánh giá ĐUMP và cũng không tăng đủ để đánh giá BTT so với tổng đường kính lớn nhất lúc nhỏ nhất kể từ lúc bắt đầu điều trị trong thời gian ít nhất 4 tuần, và không xuất hiện tổn thương mới

Bảng 2.3. Đánh giá các tổn thương không phải đích

ĐUHT	Biến mất tất cả các tổn thương không phải đích và các chất chỉ điểm u trở về bình thường
ĐUMP/BGN	Vẫn tồn tại một hoặc nhiều tổn thương không phải đích hoặc/và các chất chỉ điểm u vẫn cao hơn giới hạn bình thường
BTT	Xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới hoặc/và các tổn thương không phải đích vốn có trước đó tiến triển rõ ràng

Bảng 2.4. Đánh giá đáp ứng tổng thể

Tồn thương đích	Các tồn thương không phải đích	Tồn thương mới	Đáp ứng tổng thể
ĐUHT	ĐUHT	Không	ĐUHT
ĐUHT	ĐUMP/ BGN	Không	ĐUMP
ĐUMP	BGN	Không	ĐUMP
BGN	BGN	Không	BGN
BTT	Bất kỳ	Có/ không	BTT
Bất kỳ	BTT	Có/ không	BTT
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	BTT

2.3.4.3. Đánh giá thời gian sống thêm

- **Đánh giá sống thêm bao gồm:** sống thêm không tiến triển (STKTT), sống thêm toàn bộ (STTB) tính bằng tháng; liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố.

- Xác định các mốc thời gian

- + Ngày bắt đầu điều trị với erlotinib (Tarceva).
- + Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan
- + Ngày BN tử vong
- + Ngày có thông tin cuối cùng
- + Ngày kết thúc nghiên cứu (30.10.2015).

- Phương pháp đánh giá:

+ Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier (phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất).

+ Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

- ✓ Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố
- ✓ Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$).

- Sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT):

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Tarceva đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với BN tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin).

Công thức: (STKTT) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển – ngày bắt điều trị erlotinib)/30,42.

+ Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 tháng; 6 tháng; 12 tháng (1 năm) sau điều trị.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR, đáp ứng hóa chất, số phác đồ hóa chất đã điều trị, ...

- Sống thêm toàn bộ (STTB)

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị Tarceva cho đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu: Ngày chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, sau đó không còn thông tin khác hay ngày chết do các nguyên nhân khác. Công thức: (STTB) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày chết - ngày bắt đầu điều trị erlotinib)/30,42

+ Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống toàn bộ tại thời điểm 6 tháng; 12 tháng(1 năm); 24 tháng (2 năm) sau điều trị.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR, đáp ứng hóa chất, số phác đồ hóa chất đã điều trị...

2.3.4.4. Đánh giá độc tính

Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận, da và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 2.0 (Xin xem thêm phần phụ lục) [115].

2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

* Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (xin xem thêm phần phụ lục)

* Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

* Phân tích đa biến bằng phần mềm SPSS 16.0 và Stata 8.0.

* Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan –Meier.

* Các thuật toán thống kê:

- Trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min.

- Kiểm định so sánh:

+ Với các biến định tính: Sử dụng test so sánh khi bình phương, các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Trong trường hợp giá trị mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng test khi bình phương với hiệu chỉnh Fisher

+ So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon.

+ Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng kiểm định Log-rank.

+ Sử dụng phương trình hồi quy tỷ suất nguy cơ Cox (phân tích đa biến) với độ tin cậy 95% nhằm khảo sát các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (STTB và STKTT).

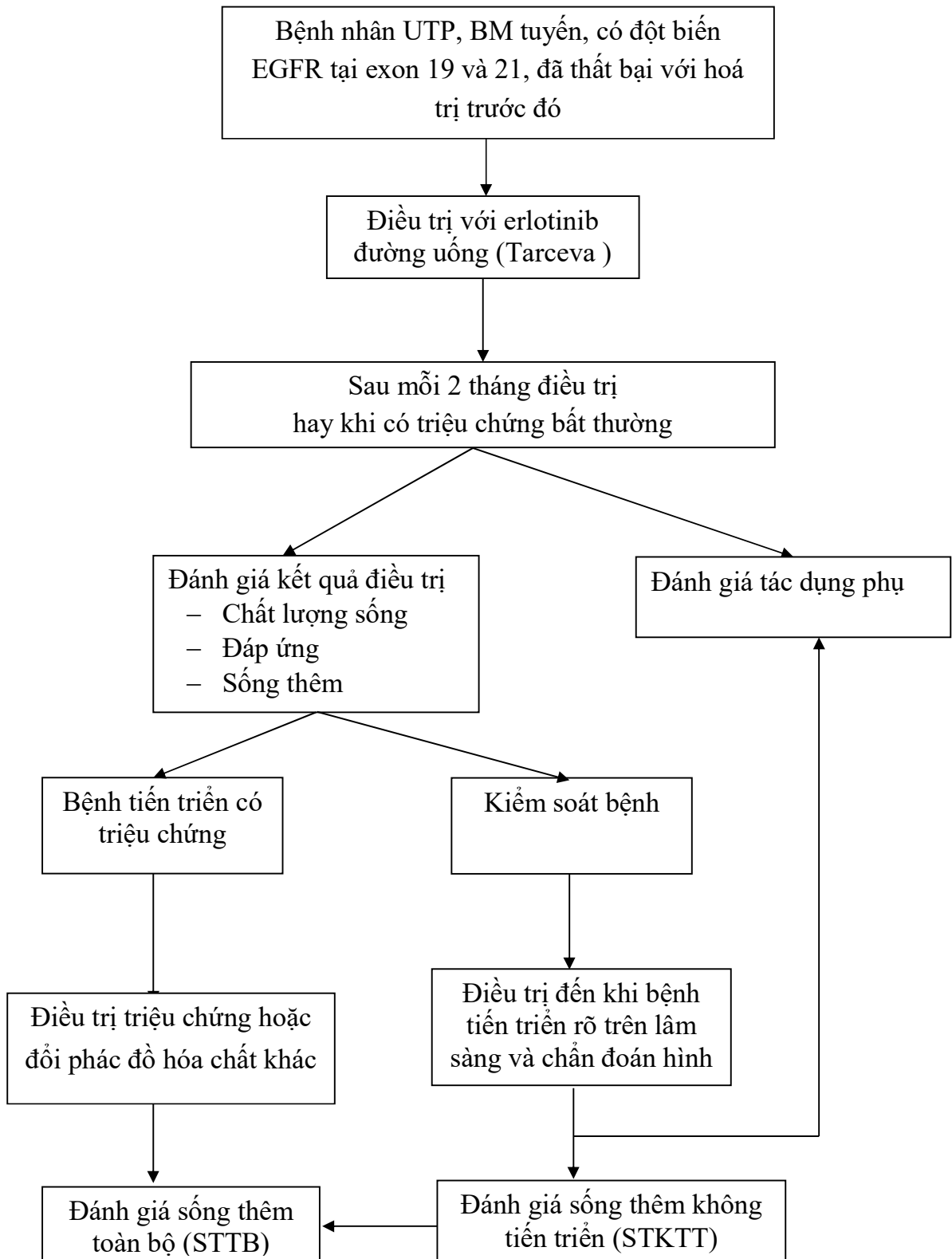
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Lợi ích của nghiên cứu: Biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm lớn trên thế giới và được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước phát triển. Nghiên cứu biện pháp điều trị này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn muộn.

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá số liệu trên máy vi tính. Thuốc trong nghiên cứu đã phân được bảo hiểm chi trả, có thời điểm là 100%.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh và được quyết định công nhận của Trường Đại học Y Hà Nội.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

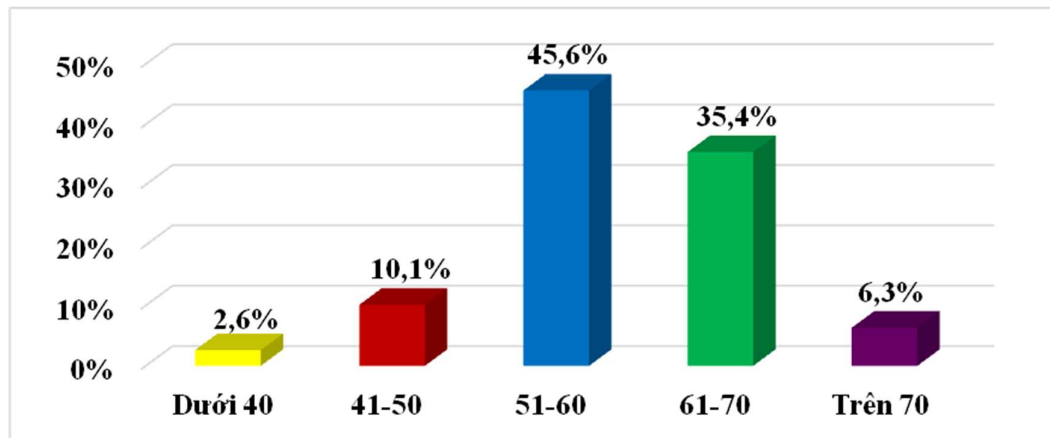


Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU

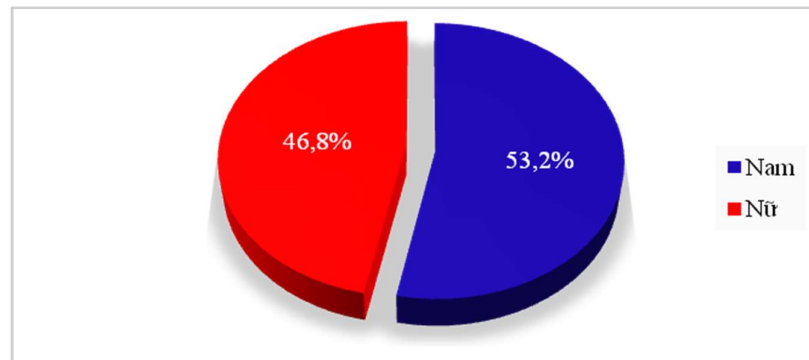
3.1.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình là $58,8 \pm 8,6$. Cao nhất: 75, thấp nhất 35 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 51 - 70 tuổi, chiếm 81,1%, lứa tuổi dưới 40 tuổi và trên 70 tuổi là ít gặp (2,6% và 6,3%).

3.1.2. Giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố giới

Nhận xét: BN nam chiếm 53,2%; nữ chiếm 46,8%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,14/1.

3.1.3. Tiền sử hút thuốc

Bảng 3.1. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Tiền sử hút thuốc	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không hút thuốc	7	16,7	37	100	44	55,7
Hút thuốc lá	28	66,7	0	0	28	35,4
Hút thuốc lá, thuốc lào	4	9,5	0	0	4	5,1
Hút thuốc lào	3	7,1	0	0	3	3,8
Tổng	42	100,0	37	100,0	79	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào chiếm 44,3%, không hút là 55,7%. Tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới 83,3%. 100% bệnh nhân nữ không hút thuốc.

3.1.4. Tiền sử mắc các bệnh nội khoa

Bảng 3.2. Tiền sử bệnh nội khoa

Tiền sử mắc bệnh nội khoa	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Bệnh lý tim mạch	8	10,1
Suy tim	5	6,3
Rối loạn nhịp	3	3,8
Đái tháo đường	6	7,6
Bình thường	65	82,2
	79	100

Nhận xét: 17,8% BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa. Trong đó, bệnh lý tim mạch chiếm 10,1% bao gồm: suy tim (5/8 bệnh nhân) và rối loạn nhịp (3/8 bệnh nhân). 7,6% (6/79 trường hợp) mắc đái tháo đường.

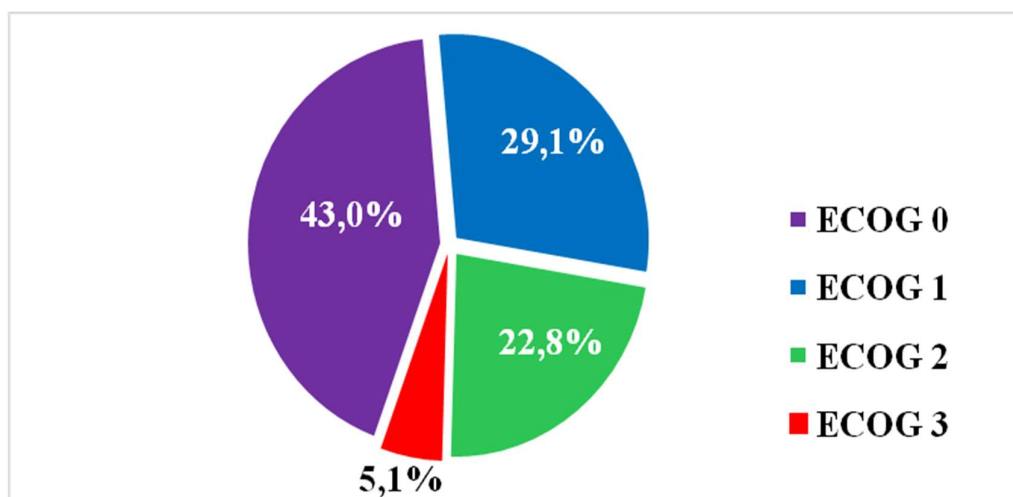
3.1.5. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.3. Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng, hội chứng hô hấp	Ho khan	49	62,0
	Khó thở	40	50,6
	Ho khạc đờm lẫn máu	4	5,1
Triệu chứng, hội chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực	Đau ngực	63	79,7
	Khàn tiếng	7	8,9
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	2	2,5
	Hội chứng thần kinh khu trú	3	3,8
	Không có triệu chứng thần kinh	74	93,7
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	64	81,0
	Gầy sút	14	17,7
	Sốt	11	13,9

Nhận xét: Các triệu chứng đau ngực, ho khan và khó thở là các triệu chứng hay gặp nhất, chiếm lần lượt 79,7%, 62,0% và 50,6%.

3.1.6. Chỉ số toàn trạng (PS) và chỉ số khối cơ thể (BMI)



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm về chỉ số toàn trạng theo ECOG

Nhận xét: Chỉ số toàn trạng ECOG PS=0 và ECOG PS= 1 chiếm 72,1%. Có 27,9% BN có chỉ số ECOG PS=2 và ECOG PS=3.

Bảng 3.4. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Chỉ số khối cơ thể (BMI)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 18,5	28	35,4
19 – 23	39	49,4
≥ 23	12	15,2
Tổng	79	100

Nhận xét: Chỉ số BMI trung bình là $20,7 \pm 2,0$; nhỏ nhất là 15,9; cao nhất là 26,1. Có 35,4% BN nhẹ cân (BMI < 18,5).

3.1.7. Đặc điểm di căn

Bảng 3.5. Vị trí di căn

	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Vị trí di căn		
Di căn hạch thượng đòn	26	32,9
Di căn màng phổi	36	46,5
Phổi đối bên	34	43,0
Não	14	17,7
Xương	39	49,4
Thượng thận	29	36,7
Gan	6	7,6

Nhận xét: Trong số các vị trí di căn, di căn xương, di căn màng phổi và di căn phổi đối bên là hay gặp nhất, chiếm lần lượt: 49,4%, 46,5% và 43%.

Bảng 3.6. Số lượng cơ quan di căn

	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Số lượng cơ quan di căn		
Di căn 1 cơ quan	41	52,0
Di căn từ 2 cơ quan trở lên	38	48,0

Nhận xét: Di căn từ 2 cơ quan trở lên chiếm 48,0%.

3.1.8. Phác đồ hoá chất đã điều trị

Bảng 3.7. Số lượng phác đồ hóa chất đã điều trị

	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Số lượng phác đồ hóa chất		
Một phác đồ	25	31,6
Hai phác đồ	35	44,3
Trên hai phác đồ	19	24,1

Nhận xét: Bệnh nhân được điều trị với hơn hai phác đồ hóa chất chiếm tỷ lệ cao 68,4%.

Bảng 3.8. Phân bố các phác đồ đã sử dụng

Các phác đồ hóa chất đã sử dụng	Tổng số phác đồ (n=152)	Tỷ lệ (%)
Phác đồ đơn trị	25	16,4
Phác đồ kết hợp nền tảng platinum	127	83,6
Phác đồ paclitaxel-carboplatin	62	40,8
Phác đồ gemcitabine - cisplatin	47	30,9
Các phác đồ khác	18	11,8

Nhận xét: Phác đồ kết hợp nền tảng platinum là phác đồ chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm 83,5%.

3.1.9. Đáp ứng với hoá trị trước đó

Bảng 3.9. Đáp ứng phác đồ hóa trị

Đáp ứng phác đồ hóa chất trước	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Có đáp ứng	59	74,7
Không đáp ứng	20	25,3
Tổng	79	100

Nhận xét: 25,3% bệnh nhân tiến triển với bất kì phác đồ hóa chất đã sử dụng.

Bảng 3.10. Thời gian STKTT với các phác đồ hóa trị đã sử dụng

Phác đồ hóa chất trước	Trung vị STKTT (tháng)
Bước 1	5,1 ± 1,6
Bước 2	4,2 ± 1,3
Bước 3	2,8 ± 0,9

Nhận xét: Thời gian STKTT giảm dần qua các bước điều trị hoá chất.

3.1.10. Xét nghiệm đột biến

Bảng 3.11. Xét nghiệm đột biến

	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Vị trí		
Tại u	57	72,1
Tại hạch	21	26,6
Cơ quan di căn	1	1,3
Tình trạng đột biến EGFR		
Đột biến exon 19	53	67,1
Đột biến exon 21	25	31,6
Đột biến cả 2 exon	1	1,3

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân được xét nghiệm đột biến gen trên khối u nguyên phát, chiếm 72,1%. Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất 67,1%, có 1 trường hợp xuất hiện đột biến trên cả 2 exon 19 và 21.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị

Bảng 3.12. Số tháng sử dụng thuốc erlotinib

Số tháng sử dụng thuốc erlotinib	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
908	11,49 ± 3,0	2,0	65,0

Nhận xét: Số tháng điều trị trung bình khá dài: 11,49 tháng, dài nhất là 65 tháng.

Bảng 3.13. Các phương pháp điều trị phối hợp

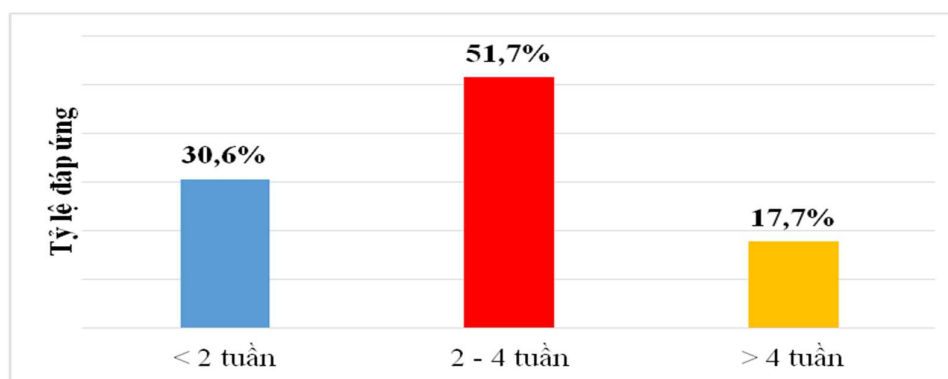
Điều trị phối hợp	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Xạ trị toàn não	4	5,0
Thuốc chống hủy xương	39	49,4
Giảm đau bằng thuốc	64	81,0

Nhận xét: Xạ trị toàn não trên 4/14 bệnh nhân có di căn não, chiếm 5% tổng số bệnh nhân. Phần lớn BN được dùng thuốc giảm đau (81%)

3.2.2. Đáp ứng điều trị

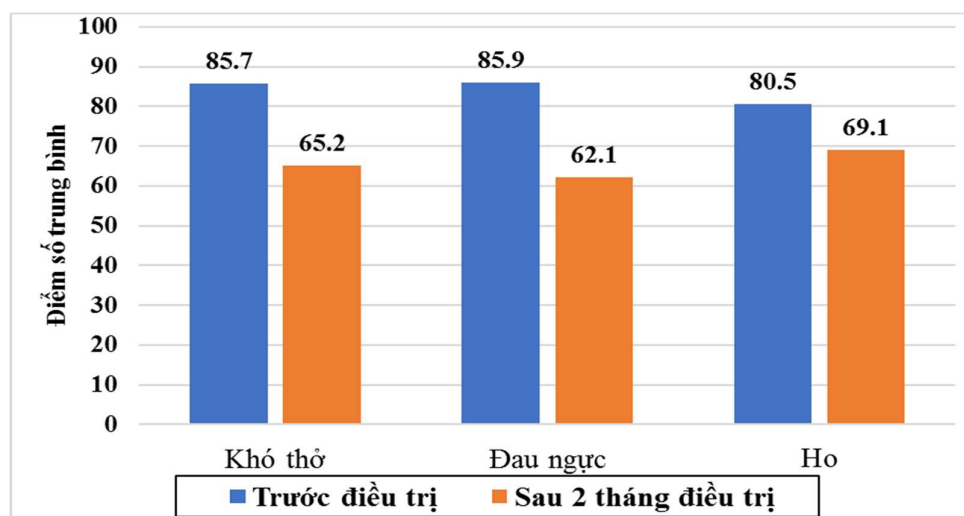
3.2.2.1 Đáp ứng chủ quan

* Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng



Biểu đồ 3.4. Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng

Nhận xét: Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng với erlotinib trung bình: 2,3 ± 0,7 tuần, sớm nhất là 1 tuần, muộn nhất là 7 tuần. Thời gian ghi nhận đáp ứng từ 2-4 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 51,7%.



Biểu đồ 3.5. Cải thiện triệu chứng cơ năng, lượng hóa bằng bộ câu hỏi EORTC QOL – C30, sau 2 tháng dùng thuốc erlotinib

Nhận xét: Sau 2 tháng điều trị erlotinib, điểm số trung bình đánh giá các triệu chứng khó thở, đau ngực, ho đều cải thiện so với trước điều trị. Trong đó triệu chứng đau ngực được cải thiện cao nhất

Bảng 3.14. Đánh giá cải thiện triệu chứng

Triệu chứng	Cải thiện		Ổn định		Xấu đi	
	n	%	n	%	n	%
*Đau ngực (n=63)	49	77,8	7	11,1	7	11,1
*Ho (n=53)	36	67,9	11	20,8	6	11,3
*Khó thở (n=40)	26	65	8	20	6	15

Nhận xét: Cải thiện hầu hết các triệu chứng với tỷ lệ đau ngực 77,8%; ho 67,9% và khó thở 65%.

* Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng

Bảng 3.15. Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng

Triệu chứng	Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng			
	Trung vị (tháng)	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
Đau ngực	7,8	12,6±1,5	2,0	65,0
Ho	8,4	10,7±1,4	2,4	65,0
Khó thở	7,3	11,5±1,4	2,0	65,0

Nhận xét: Thời gian ổn định triệu chứng cơ năng trung vị: đau ngực 7,8 tháng; ho 8,4 tháng; khó thở 7,3 tháng.

Bảng 3.16. Giảm liều và dừng thuốc giảm đau phối hợp sau điều trị

Thuốc giảm đau phối hợp	Số bệnh nhân (n=64)	Tỷ lệ (%)
Giảm liều	51	79,7
Dừng điều trị	40	62,5

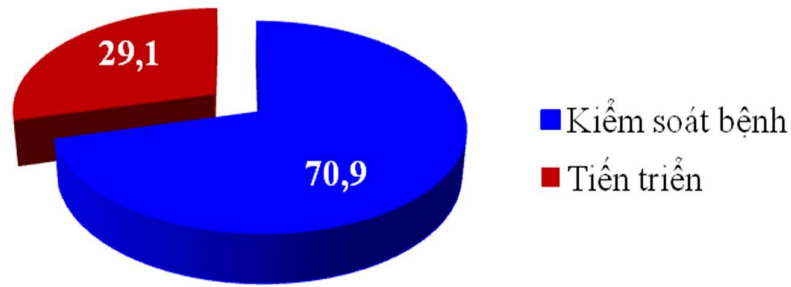
Nhận xét: 79,7% bệnh nhân giảm được liều thuốc giảm đau và 62,5% bỏ được thuốc sau điều trị.

3.2.2.2. Đáp ứng khách quan

Bảng 3.17. Đáp ứng khách quan

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n=79)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	1,3
Đáp ứng một phần	28	35,4
Bệnh giữ nguyên	27	34,2
Bệnh tiến triển	23	29,1
Tổng	79	100

Nhận xét: 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; 35,4% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 36,7%. 23/79 bệnh nhân tiến triển (29,1%).



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 70,9%.

3.2.2.3. Đáp ứng tổn thương não

Bảng 3.18. Đáp ứng tổn thương não

Tổn thương não (n = 14)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng tổn thương não		
Có đáp ứng	8	57,1
Giữ nguyên	2	14,3
Tiến triển	4	28,6
Tổng	14	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng tổn thương trên não cao hơn u nguyên phát (chiếm 57,1%).

3.2.2.4. Liên quan đáp ứng khách quan với tác dụng phụ thuốc

Bảng 3.19. Liên quan đáp ứng khách quan với tác dụng phụ thuốc

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tác dụng phụ trên da – nổi ban	Có	21	37,0	35	63,0	56	100	0,042
	Không	8	34,0	15	66,0	23	100	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có tác dụng phụ trên da – nổi ban cao hơn nhóm không có tác dụng phụ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,042$.

3.2.2.5. Liên quan đáp ứng khách quan với đáp ứng hóa chất trước

Bảng 3.20. Liên quan đáp ứng khách quan với đáp ứng hóa chất trước

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	p
		n	%	n	%		
Đáp ứng hóa chất trước	Có đáp ứng	24	40,7	35	59,3	59	0,014
	Không đáp ứng	5	25,0	15	75,0	20	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có đáp ứng với hóa chất trước cao hơn nhóm không đáp ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$.

3.2.2.6. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác

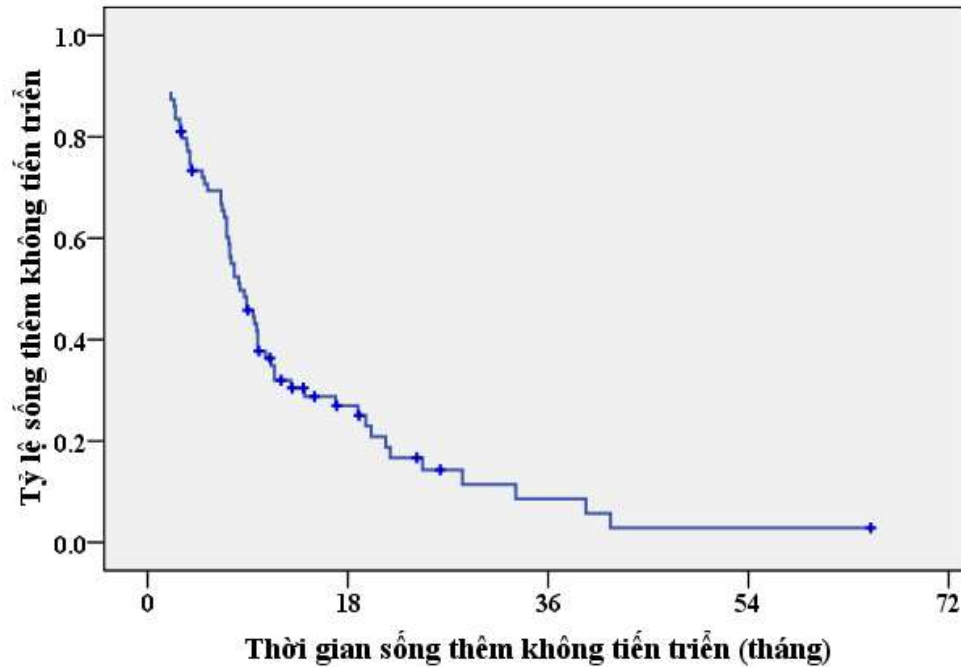
Bảng 3.21. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Giới (n=79)	Nam	14	33,3	28	66,7	42	100	0,484
	Nữ	15	40,5	22	59,5	37	100	
Tình trạng hút thuốc (n=79)	Không	20	45,5	24	54,5	44	100	0,057
	Có	9	25,7	26	74,3	35	100	
Đột biến EGFR (n=78)	Exon 19	20	42,6	27	57,4	47	100	0,157
	Exon 21	9	29,0	22	71,0	31	100	

Nhận xét: Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa nam và nữ, tình trạng hút thuốc và tình trạng đột biến không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.3. Thời gian sống thêm

3.2.3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT)



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển

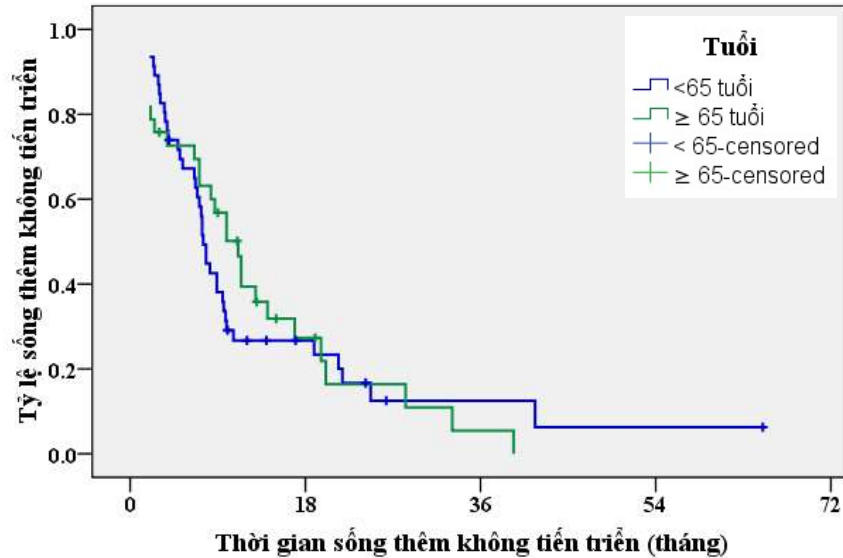
Bảng 3.22. Sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển					
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
8,3	2,0	65,0	82,1	68,6	32,0

Nhận xét: Thời gian STKTT trung bình là: $13,4 \pm 1,7$ (tháng), trung vị là: 8,3 (tháng) (ngắn nhất 2,0; dài nhất: 65,0). STKTT 3 tháng là: 82,1%; 6 tháng: 68,6%; 1 năm: 32%.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi



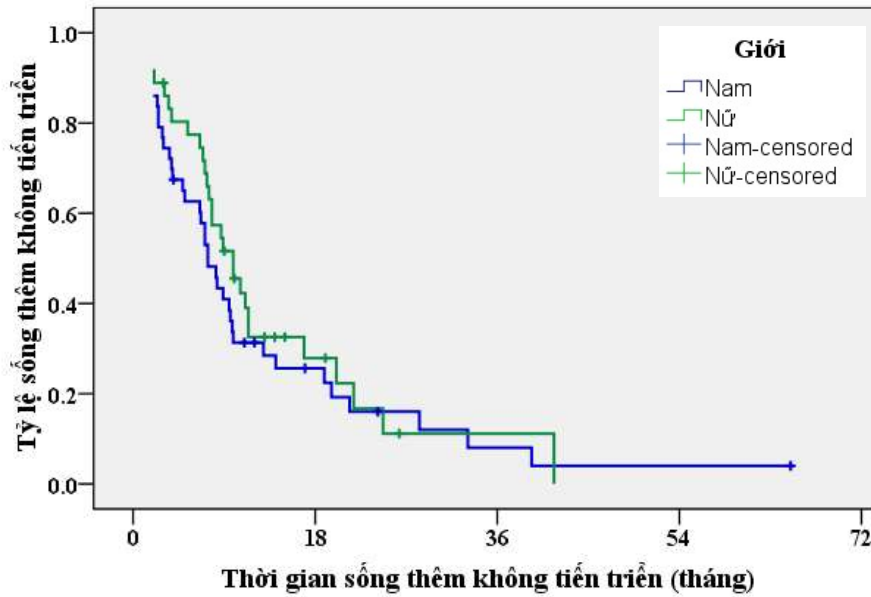
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi

Bảng 3.23. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

Tuổi	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
< 65 tuổi (n=56)	7,4	2,0	65,0	82,1	62,3	25,6	0,43
≥ 65 tuổi (n=23)	11,1	2,4	33,0	78,3	64,5	38,7	

Nhận xét: Nhóm ≥ 65 tuổi: trung vị STKTT là 11,1 tháng cao hơn so với 7,4 tháng ở nhóm <65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0.43.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới



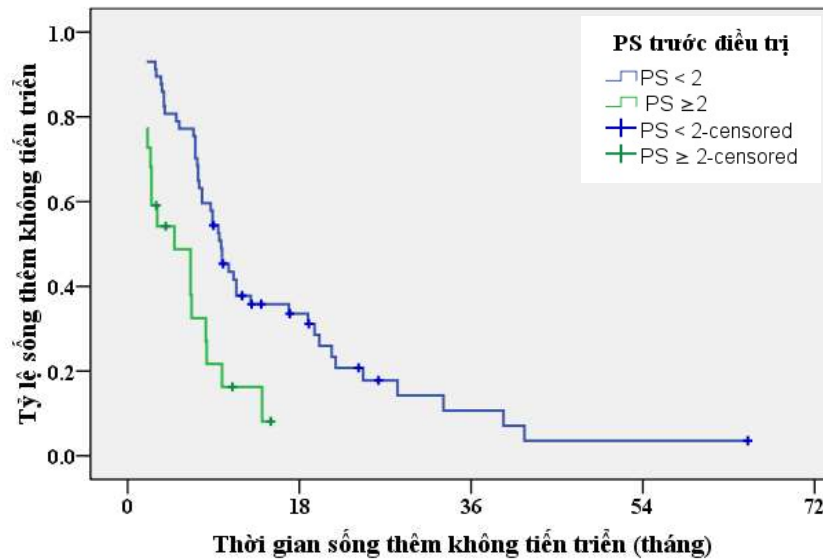
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới

Bảng 3.24. Sống thêm không tiến triển theo giới

Giới	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Nam (n=42)	7,4	2,0	65,0	74,4	62,6	28,5	0,582
Nữ (n=37)	8,9	2,0	44,6	83,2	65,9	26,1	

Nhận xét: Nữ giới có trung vị STKTT là 8,9 tháng; STKTT 6 tháng là 65,9% cao hơn so với 7,4 tháng; 62,6% tương ứng ở nam giới. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,582).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng



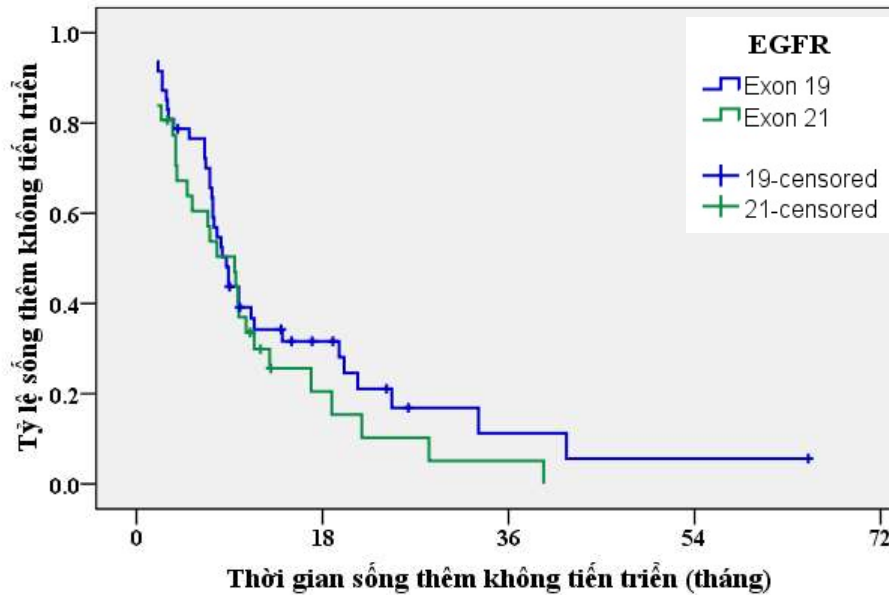
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

Bảng 3.25. Sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

Giới	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
ECOG PS < 2 (n=57)	9,8	2,0	65,0	89,5	75,4	35,8	0,001
ECOG PS ≥ 2 (n=22)	6,6	2,0	15,5	54,2	37,9	8,1	

Nhận xét: Ở nhóm PS <2: trung vị STKTT là 9,8 tháng, STKTT 6 tháng là 75,4% cao hơn có ý nghĩa so với 6,6 tháng; 37,9% tương ứng ở nhóm PS ≥ 2 (p=0,001).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến EGFR



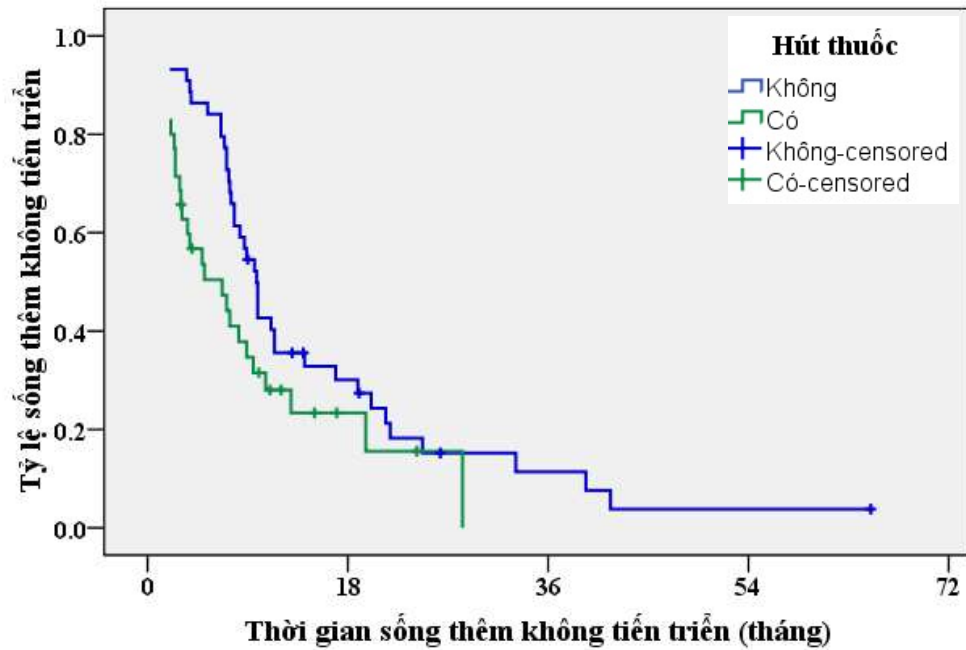
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon của EGFR đột biến

Bảng 3.26. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến của EGFR

Loại đột biến	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Exon 19 (n=47)	9,5	2,0	65,0	83,7	76,5	31,6	0,011
Exon 21 (n=31)	8,7	2,0	39,4	77,3	57,1	25,6	

Nhận xét: Thời gian SKTT ở nhóm có đột biến exon 19 cao hơn nhóm có đột biến exon 21 (9,5 tháng và 8,7 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc



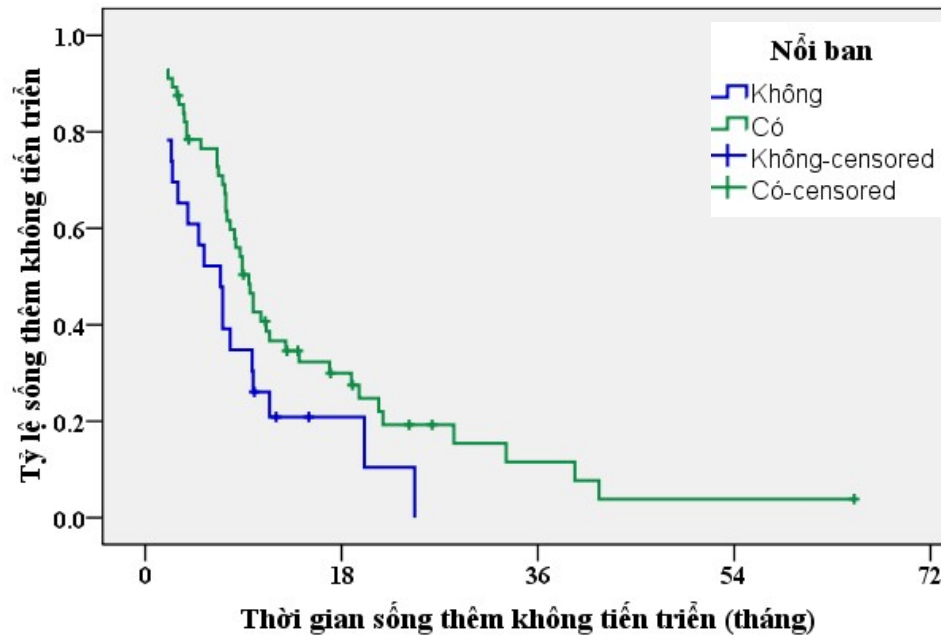
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc

Bảng 3.27. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc

Hút thuốc	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Có (n=44)	6,5	2,0	44,1	62,7	47,3	25,2	0,019
Không (n=35)	9,6	2,0	65,0	86,4	75,0	35,6	

Nhận xét: Nhóm không hút thuốc có trung vị STKTT là 9,6 tháng, STKTT 6 tháng là 75,0%, cao hơn có ý nghĩa so với 6,5 tháng; 47,3% tương ứng ở nhóm hút thuốc (p=0,019).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo tác dụng phụ trên da



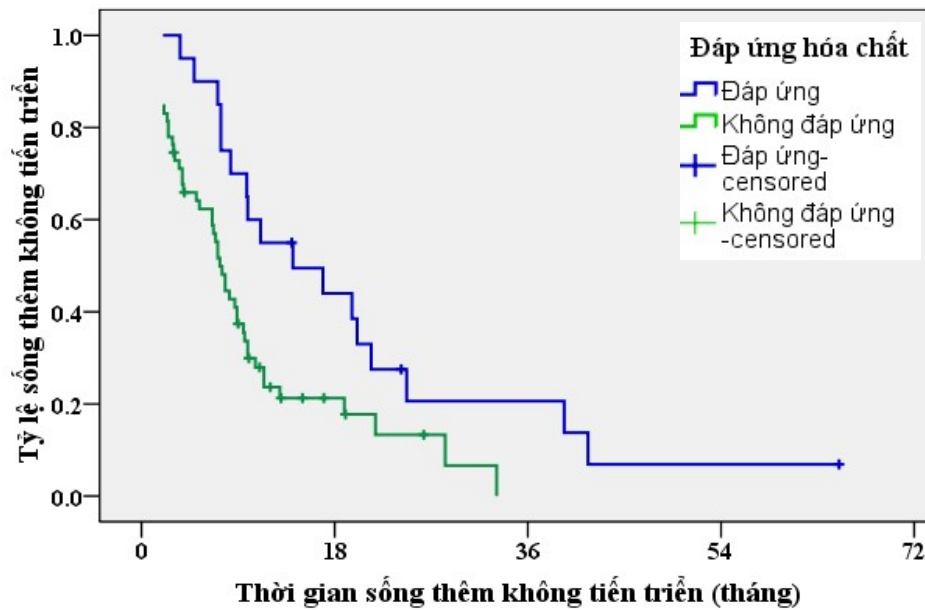
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tác dụng phụ trên da

Bảng 3.28. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tác dụng phụ trên da

Độc tính lên da	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Có (n=56)	9,5	2,0	65,0	85,7	72,8	34,6	0,049
Không (n=23)	6,9	2,0	21,4	65,2	47,8	20,9	

Nhận xét: Ở nhóm có nổi ban: trung vị STKTT là 9,5 tháng, STKTT 6 tháng là 72,8%, cao hơn có ý nghĩa so với 6,9 tháng; 47,8% tương ứng ở nhóm không có nổi ban (p=0,049).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng hóa chất



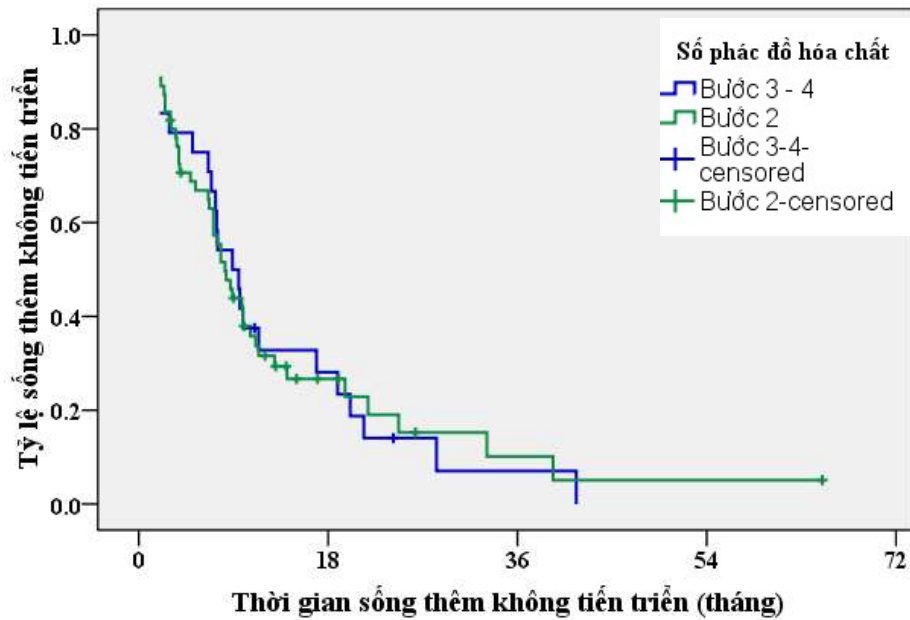
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng hóa chất

Bảng 3.29. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng hóa chất

Đáp ứng hóa chất trước	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Có (n=59)	14,1	2,4	65,0	95,3	85,6	55,0	0,008
Không (n=20)	7,3	2,0	33,1	72,8	55,2	22,2	

Nhận xét: Nhóm có đáp ứng hóa chất có trung vị STKTT là 14,1 tháng, STKTT 6 tháng là 85,6%, cao hơn có ý nghĩa so với 7,3 tháng; 55,2% tương ứng ở nhóm không đáp ứng hóa chất trước (p=0,008).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo số phức đồ hóa chất



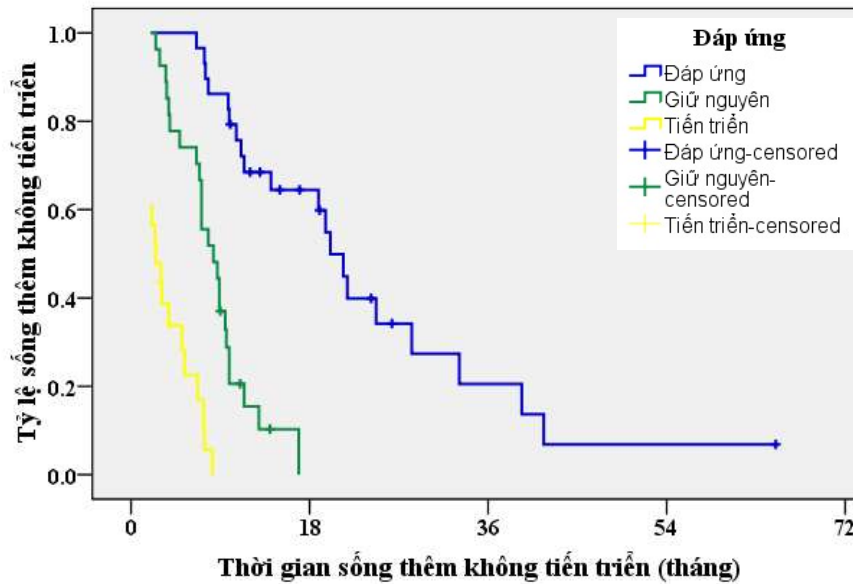
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm không tiến triển theo số phức đồ hóa chất

Bảng 3.30. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo số phức đồ hóa chất

Số phức đồ	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Bước 2 (n=55)	8,9	2,0	65,0	81,1	64,9	29,4	0,922
Bước 3-4 (n=24)	8,1	2,0	24,1	75,0	66,7	28,1	

Nhận xét: Ở nhóm điều trị bước 2: trung vị STKTT là 8,9 tháng, STKTT 6 tháng là 64,9%, không có sự khác biệt với nhóm được điều trị bước 3-4 với trung vị STKTT là 8,1 tháng, STKTT 6 tháng là 66,7% (p=0,922).

Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng điều trị



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng

Bảng 3.31. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng

Đáp ứng erlotinib	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
Đáp ứng (n=29)	17,1	6,6	65,0	96,1	64,5	34,2	0,017
Giữ nguyên (n=27)	8,3	2,5	16,9	81,5	55,6	10,3	
Tiến triển (n=23)	2,5	2,0	8,2	43,5	16,9	0	

Nhận xét: nhóm đáp ứng với điều trị erlotinib, trung vị SKTT là 17,1 tháng, tỷ lệ SKTT 1 năm là 34,2%, cao hơn hẳn so với nhóm giữ nguyên (8,3 tháng) và nhóm tiến triển (2,5 tháng). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.32. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan SKTT

Yếu tố	Log-rank	p
Tuổi (<65, ≥65)	0,155	0,43
Giới (Nam, nữ)	1,012	0,582
Chỉ số toàn trạng (ECOG < 2, ECOG ≥ 2)	28,704	0,001
EGFR (Exon 19, Exon 21)	12,222	0,011
Hút thuốc (có, không)	4,555	0,019
Tác dụng phụ trên da (có, không)	3,881	0,049
Đáp ứng hóa chất (đáp ứng, không đáp ứng)	6,551	0,008
Số phác đồ hóa chất (bước 2, > bước 2)	0,01	0,922

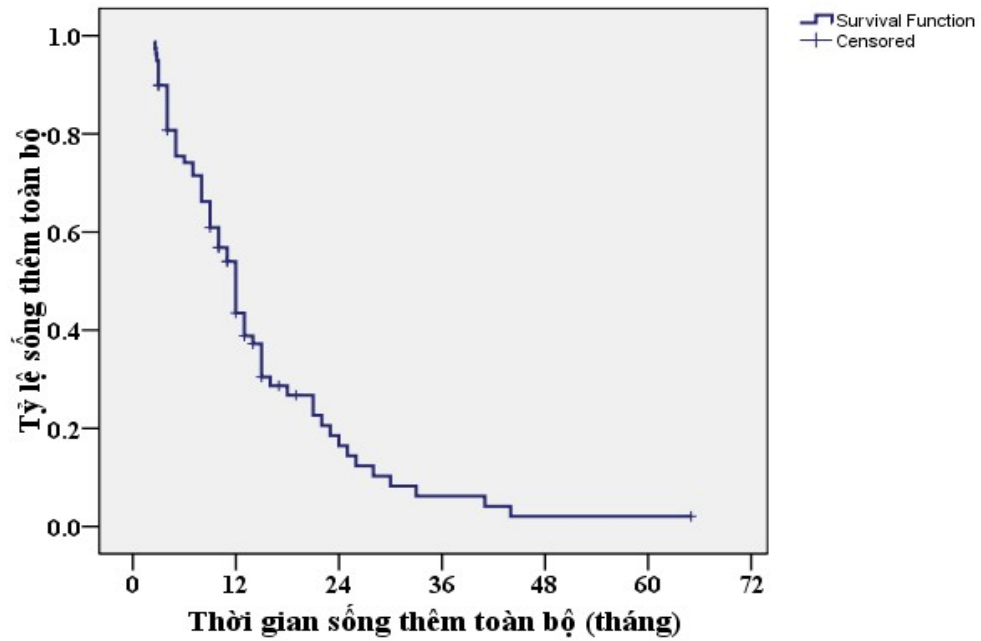
Nhận xét: Chỉ số toàn trạng, loại đột biến, tình trạng hút thuốc, tác dụng phụ trên da, đáp ứng hóa chất trước điều trị và đáp ứng điều trị erlotinib là các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian SKTT. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.33. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (<65, \geq 65)	-0,396	0,278	0,154	0,650	0,379- 1,115
Giới	-0,305	0,312	0,323	0,737	0,398 - 1,355
Hút thuốc	-0,127	0,327	0,698	0,741	0,392 - 1,401
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS \geq 2)	0,794	0,181	0,002	2,211	1,551 - 3,152
Đột biến EGFR (exon 19, exon 21)	0,790	0,142	0,032	1,799	1,188- 2,718
Đáp ứng hóa chất trước	0,597	0,357	0,049	1,308	1,097 - 3,004
Số phác đồ hóa chất	-0,212	0,279	0,447	0,517	0,468 – 1,397
Tác dụng phụ trên da	-0,589	0,304	0,037	0,455	0,303 – 0,917

Nhận xét: Chỉ số toàn trạng trước điều trị, đáp ứng phác đồ hóa chất trước, loại đột biến và tác dụng phụ trên da (nổi ban) là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

3.2.3.2. Sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ

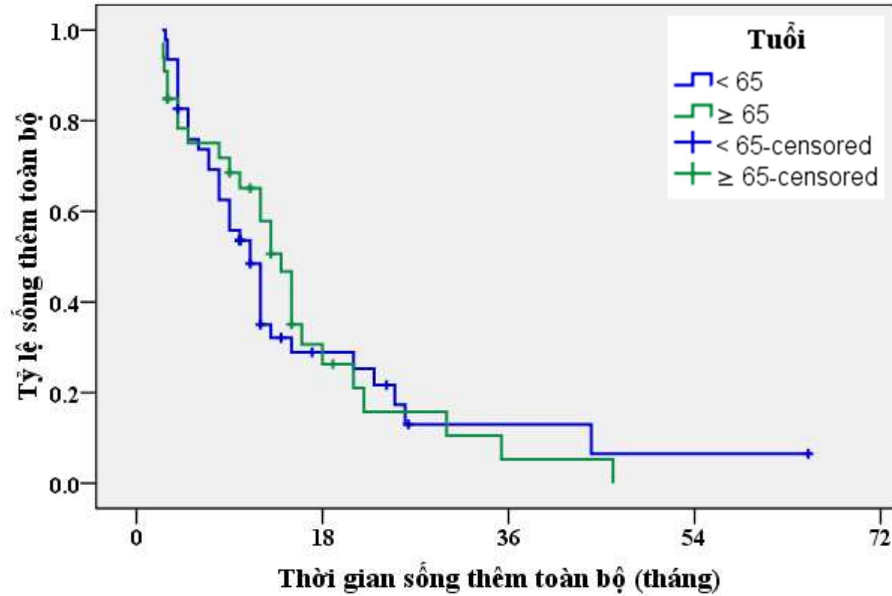
Bảng 3.34. Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ					
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
12,0	2,5	65,0	74,1	52,3	19,0

Nhận xét: Thời gian STTB trung bình là: $15,4 \pm 1,8$ (tháng), trung vị là: 12,0 (tháng) (ngắn nhất: 2,5; dài nhất: 65,0). STKTT: 6 tháng: 74,1%; 1 năm: 52,3% và 2 năm: 19,0%

Sống thêm toàn bộ theo một số yếu tố

Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi



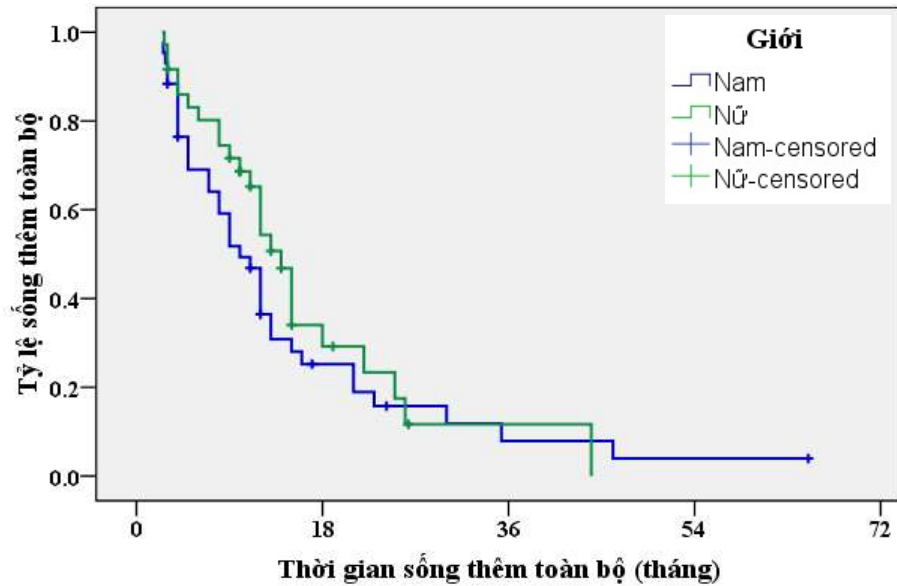
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

Bảng 3.35. Sống thêm toàn bộ theo tuổi

Tuổi	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
< 65 tuổi (n=56)	11,0	2,0	46,1	71,8	35,6	21,7	0,786
≥ 65 tuổi (n=23)	14,0	2,4	65,0	73,7	35,7	20,0	

Nhận xét: Nhóm ≥ 65 tuổi: trung vị STTB là 14,0 tháng cao hơn so với 11,0 tháng ở nhóm <65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,786$.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới



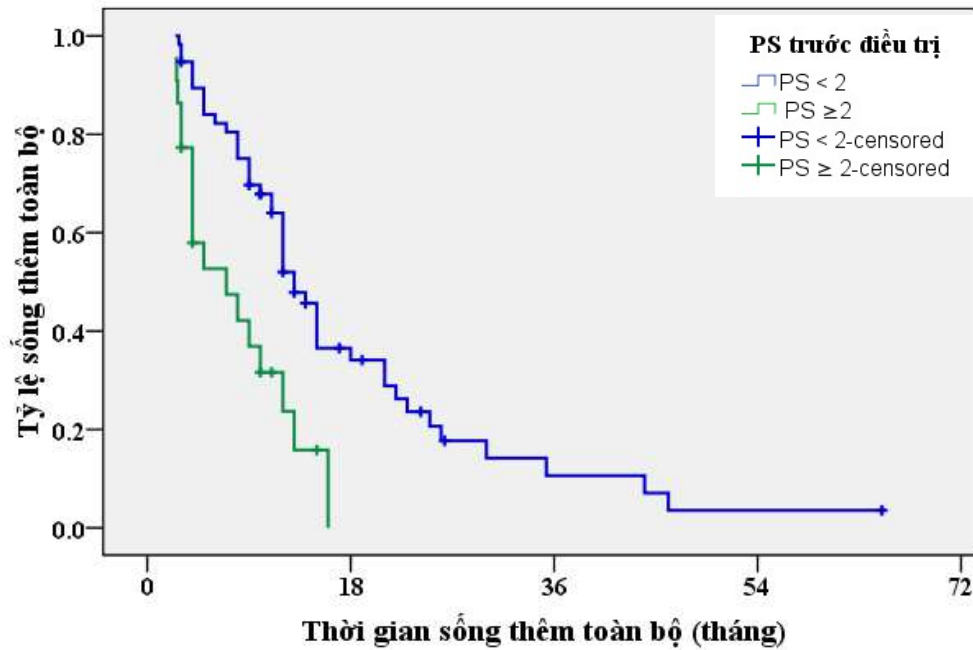
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới

Bảng 3.36. Sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Nam (n=42)	10,0	2,0	65,0	69,0	34,4	18,9	0,344
Nữ (n=37)	13,2	2,0	44,6	68,6	36,4	17,5	

Nhận xét: Trung vị STTB ở nam là 10,0 tháng; ở nữ là 13,2 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,344$).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng



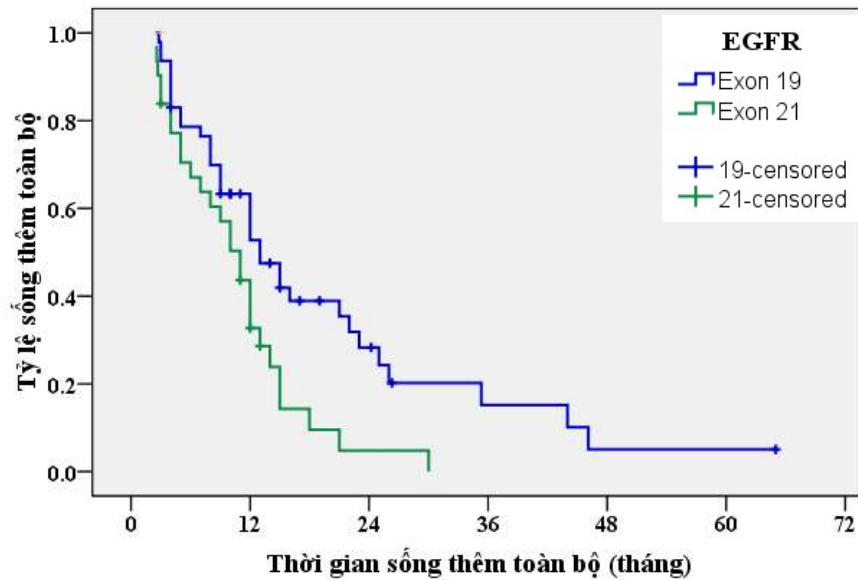
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

Bảng 3.37. Sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

Giới	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
PS < 2 (n=57)	13,0	2,0	65,0	82,2	52,0	23,6	0,001
PS ≥ 2 (n=22)	7,0	2,0	16,0	47,4	23,7	0	

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm BN có PS < 2 là 13,0 tháng, PS ≥ 2 là 7,0 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR



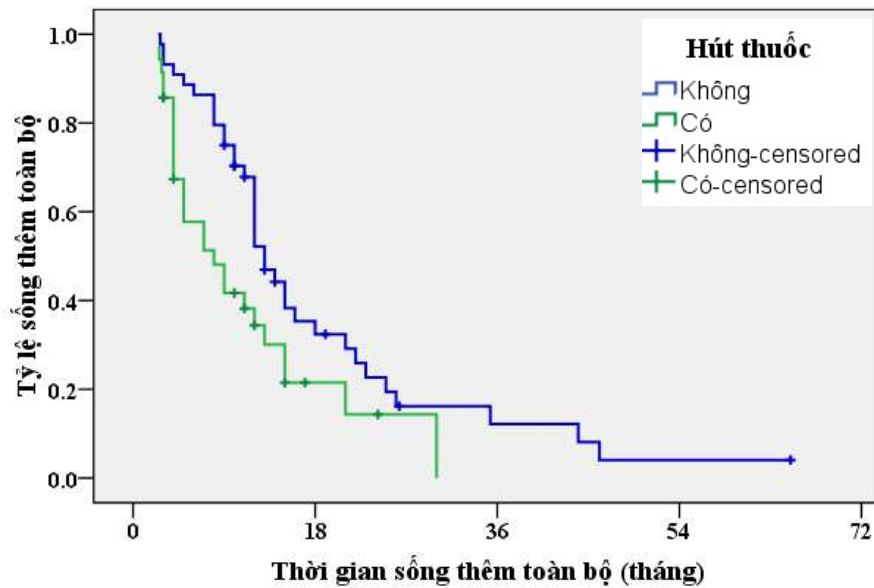
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR

Bảng 3.38. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR

Loại đột biến	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Exon 19 (n=47)	13,4	2,0	65,0	76,4	47,9	24,3	0,031
Exon 21 (n=31)	11,2	2,0	46,1	67,1	32,7	14,3	

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm BN có đột biến ở exon 19 là 13,4 tháng, cao hơn nhóm có đột biến trên exon 21 (11,2 tháng). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031$.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc



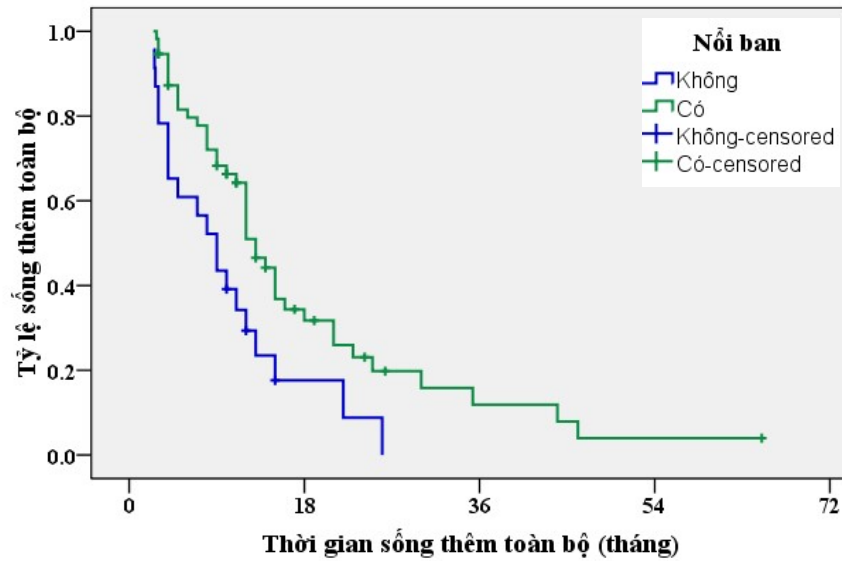
Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc

Bảng 3.39. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc

Hút thuốc	Sống thêm toàn bộ						P
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Có (n=44)	8,5	2,0	30,1	51,3	34,4	22,7	0,023
Không (n=35)	13,3	2,0	65,0	86,4	52,2	14,3	

Nhận xét: Nhóm không hút thuốc: trung vị STTB là 13,3 tháng, STTB 6 tháng là 86,4%, cao hơn có ý nghĩa so với 8,5 tháng; 51,3% tương ứng ở nhóm hút thuốc (p=0,023).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo tác dụng phụ trên da



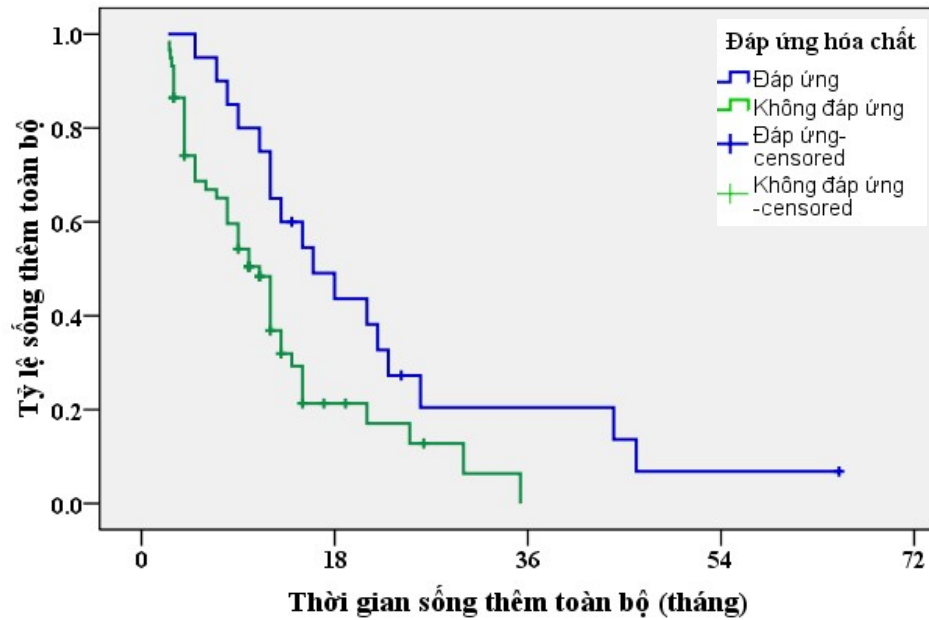
Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tác dụng phụ trên da

Bảng 3.40. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo tác dụng phụ trên da

Độc tính lên da	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	1 năm (%)	
Có (n=56)	13,2	2,0	65,0	79,6	64,2	23,1	0,011
Không (n=23)	9,1	2,0	26,0	56,5	29,3	8,8	

Nhận xét: Nhóm có nổi ban có trung vị STTB là 13,2 tháng, STTB 6 tháng là 79,6%, cao hơn có ý nghĩa so với 9,1 tháng; 56,5% tương ứng ở nhóm không nổi ban (p=0,011).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hóa chất



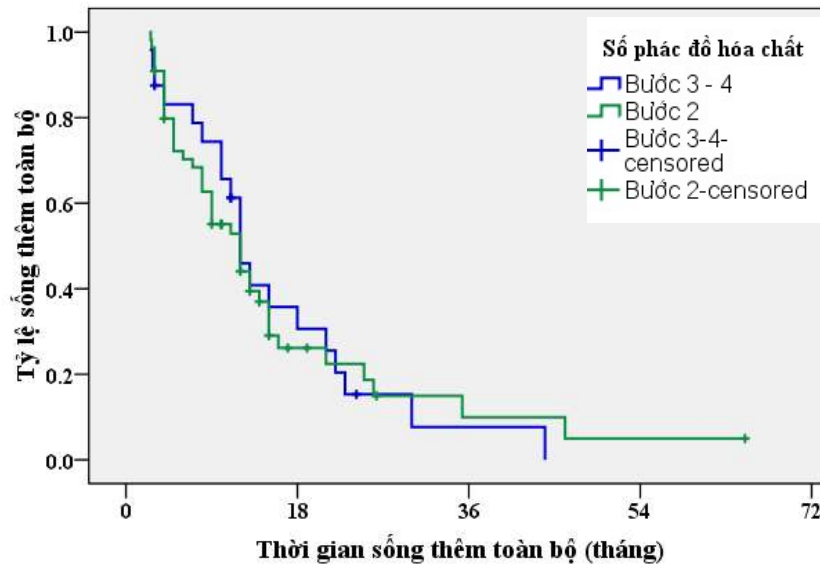
Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hóa chất

Bảng 3.41. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng hóa chất

Đáp ứng hóa chất trước	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	1 năm (%)	
Có (n=59)	16,1	2,4	65,0	90,0	65,0	22,3	0,015
Không (n=20)	11,3	2,0	35,3	66,9	36,9	17,0	

Nhận xét: Nhóm có đáp ứng hóa chất trung vị STTB là 16,1 tháng, STTB 6 tháng là 90,0% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 11,3 tháng; 66,9% tương ứng ở nhóm không đáp ứng hóa chất trước (p=0,015).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo số phác đồ hóa chất



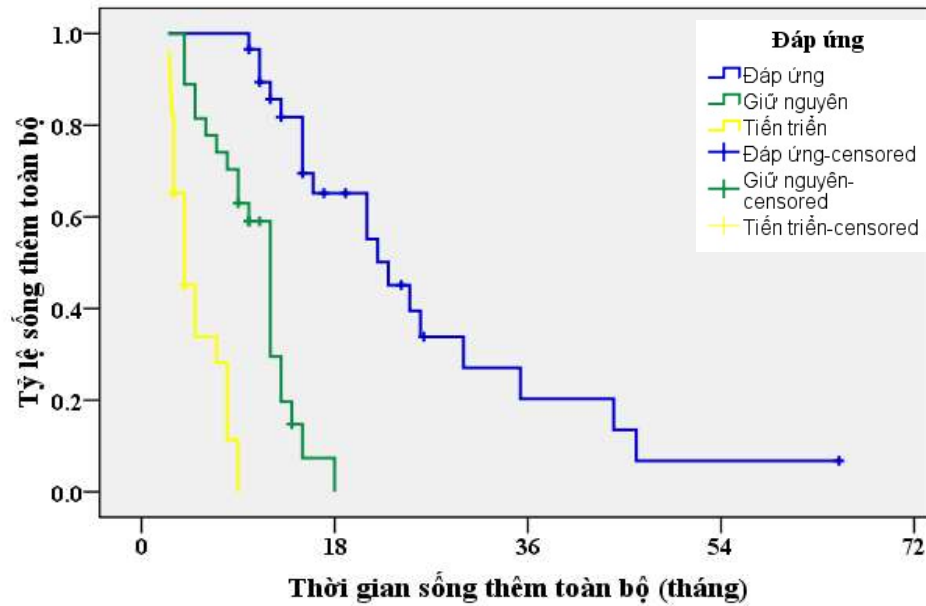
Biểu đồ 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số phác đồ hóa chất

Bảng 3.42. Liên quan thời gian sống toàn bộ theo số phác đồ hóa chất

Số phác đồ	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Bước 2 (n=55)	11,7	2,0	65,0	74,4	44,1	22,4	0,873
Bước 3-4 (n=24)	13,1	2,0	46,1	70,3	45,9	20,4	

Nhận xét: Nhóm điều trị bước 2 có trung vị STTB là 11,7 tháng, STTB 6 tháng là 74,4%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với 13,1 tháng, 70,3% tương ứng ở nhóm được điều trị bước 3-4 (p=0,873).

Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị



Biểu đồ 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị

Bảng 3.43. Liên quan thời gian sống toàn bộ theo đáp ứng điều trị

Đáp ứng erlotinib	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Đáp ứng (n=29)	22,1	10,2	65,0	96,6	81,8	39,5	0,001
Giữ nguyên (n=27)	11,2	4,0	18,3	74,1	46,7	0	
Tiến triển (n=23)	3,9	2,0	9,0	33,9	0	0	

Nhận xét: Nhóm đáp ứng với điều trị erlotinib, trung vị STTB là 22,1 tháng, cao hơn hẳn so với nhóm giữ nguyên (11,2 tháng) và nhóm tiến triển (3,9 tháng). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan STTB**Bảng 3.44. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan STTB**

Yếu tố	Log-rank	p
Tuổi (<65, ≥65)	0,073	0,786
Giới (nam, nữ)	1,348	0,344
Chỉ số toàn trạng (ECOG < 2, ECOG ≥ 2)	33,709	0,001
EGFR (exon 19, exon 21)	6,935	0,031
Hút thuốc (có, không)	5,202	0,023
Tác dụng phụ trên da (có, không)	6,452	0,011
Đáp ứng hóa chất (đáp ứng, không đáp ứng)	5,864	0,015
Số phác đồ hóa chất (bước 2, các bước sau)	0,001	0,873
Đáp ứng điều trị erlotinib (đáp ứng, giữ nguyên, tiến triển)	28,971	0,001

Nhận xét: Phân tích đơn biến: Chỉ số toàn trạng, loại đột biến, tình trạng hút thuốc, tác dụng phụ trên da, đáp ứng hóa chất trước điều trị và đáp ứng điều trị erlotinib là các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian STTB. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB**Bảng 3.45. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB**

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi (<65, \geq 65)	-0,349	0,281	0,214	0,706	0,407- 1,224
Giới	-0,324	0,323	0,280	0,724	0,382 - 1,369
Hút thuốc	-0,086	0,321	0,789	0,917	0,489 - 1,721
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS \geq 2)	1,104	0,360	0,002	2,198	1,542 - 3,113
Đột biến EGFR (Exon 19, Exon 21)	0,790	0,345	0,034	1,231	1,106 - 1,671
Đáp ứng hóa chất trước	0,614	0,358	0,087	1,848	0,916- 3,728
Số phác đồ hóa chất	-0,161	0,306	0,599	0,851	0,468-1,550
Tác dụng phụ trên da	-0,661	0,304	0,030	0,458	0,241 – 0,812

Nhận xét: Chỉ số toàn trạng trước điều trị, loại đột biến EGFR và tác dụng phụ trên da (nổi ban) là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$).

3.3. ĐỘC TÍNH**3.3.1. Độc tính trên huyết học****Bảng 3.46. Độc tính trên huyết học**

Độc tính (n=908 chu kì)	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	676	74,4	322	30,0	110	6,6	0	0,0	0	0,0
Hạ bạch cầu	876	96,4	27	3,0	5	0,6	0	0,0	0	0,0
Hạ bạch cầu trung tính	888	97,8	12	1,3	8	0,9	0	0,0	0	0,0
Hạ tiểu cầu	866	95,4	32	3,5	10	1,1	0	0,0	0	0,0

Nhận xét: Các độc tính trên huyết học đều chiếm tỷ lệ thấp, dưới 5%. Không gặp độc tính độ III và IV.

3.3.2. Độc tính trên gan thận

Bảng 3.47. Độc tính trên gan, thận

Độ	Men gan		Creatinin	
	n	%	n	%
0	897	98,8	897	99,4
I	11	1,2	5	0,6
II	0,0	0,0	0	0,0
III	0	0,0	0	0,0
IV	0	0,0	0	0,0
Tổng	908	100,0	908	100,0

Nhận xét:

Tỷ lệ tăng men gan thấp (AST, ALT) là 1,2%; tăng creatinin là 0,6%.

Không có trường hợp nào tăng men gan, tăng creatinin độ III, IV.

3.3.3. Độc tính trên da

Bảng 3.48. Độc tính trên da

Độc tính (n=79)	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nổi ban	23	29,1	38	48,1	12	15,2	6	7,5	0	0
Khô da	55	69,6	15	19,0	9	11,4	0	0	0	0
Viêm kẽ móng	73	92,4	6	7,5	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Độc tính nổi ban trên da hay gặp với tỷ lệ 70,9%. Chủ yếu mức độ I và II (chiếm 63,3%). Độc tính độ III gặp 6/79 bệnh nhân, chiếm 7,5%. Không có bệnh nhân nào nổi ban độ IV.

Khô da gặp 31,4%, viêm kẽ móng gặp 7,5% các trường hợp. Không gặp độc tính khô da và viêm kẽ móng độ III và IV.

Bảng 3.49. Đặc điểm nổi ban trên da

Thời gian từ khi điều trị đến khi nổi ban (ngày)	10,8 ± 5,7
Thời gian kéo dài trung bình độc tính nổi ban (tuần)	14,4 ± 4,7

Nhận xét: 100% BN nổi ban xuất hiện trong vòng 2 tuần tính từ lúc bắt đầu điều trị, trung bình là 10,8 ngày. Thời gian kéo dài nổi ban trung bình là 14,4 tuần.

Bảng 3.50. Vị trí nổi ban

Vị trí nổi ban	Số bệnh nhân (n=56)	Tỷ lệ (%)
Mặt	35	62,5
Thân mình	16	28,6
Mặt và thân mình	5	8,9

Nhận xét: Nổi ban vùng mặt hay gặp nhất, chiếm 62,5%, 8,9% bệnh nhân xuất hiện ban cả ở mặt và lưng.

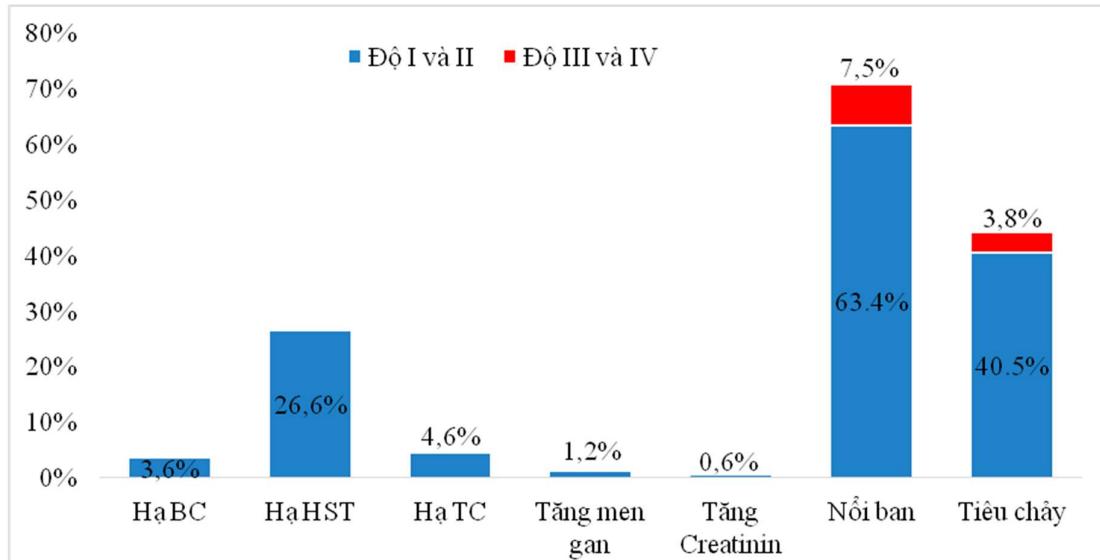
3.3.4. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Bảng 3.51. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Độc tính (n=79)	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tiêu chảy	48	60,7	18	22,8	10	12,7	3	3,8	0	0
Nôn, buồn nôn	76	96,2	2	2,6	1	1,3	0	0	0	0
Viêm miệng	68	86,1	9	11,4	2	2,5	0	0	0	0
Viêm dạ dày- thực quản	77	97,5	2	2,6	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tiêu chảy gặp 39,3% các trường hợp, độ III chiếm 3,8%. Viêm miệng gặp 13,9% các trường hợp, không gặp độc tính độ III và IV. Nôn, buồn nôn và viêm dạ dày thực quản ít gặp (<5%), chỉ gặp độc tính độ I và II. Không gặp trường hợp nào độc tính độ IV trên hệ tiêu hóa.

3.3.5. Phân bố và mức độ độc tính



Biểu đồ 3.27. Phân bố và mức độ độc tính

Nhận xét:

- Độc tính nổi ban và tiêu chảy là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 70,9% và 44,3%, chủ yếu độ I, II.
- Hạ HST gặp 26,6%, không gặp độc tính hạ HST độ III và IV.
- Các độc tính khác là ít gặp, không gặp độc tính độ III và IV.

3.3.6. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị

Bảng 3.52. Lý do giảm liều và gián đoạn điều trị

	Giảm liều điều trị		Gián đoạn điều trị	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Nổi ban	3	3,8	1	1,3
Tiêu chảy	1	1,3	0	0
Tổng	4	5,1	1	1,3

Nhận xét: Không có BN nào phải bỏ điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Tỷ lệ bệnh nhân phải giảm liều và gián đoạn điều trị rất thấp, chỉ chiếm 5,1% và 1,3%, trong đó tác dụng phụ trên da là nguyên nhân gặp nhiều nhất.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

4.1.1. Tuổi và giới

Trong số 79 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (97,4%), trong đó lứa tuổi thường gặp là 50 -70, chiếm 81%. Tuổi trung bình là $58,8 \pm 8,6$. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP. Nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và CS (2011, n=11.555) cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi mắc ung thư phổi là 94,6% [116]; của Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010, n=2.534) là 95,7% [117]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả khác sử dụng hóa trị cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến triển. Theo Hàn Thị Thanh Bình (2014), độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 48,8 [118]; theo tác giả Trần Nguyên Bảo (2015), độ tuổi trung bình là 51,7 [119].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ nam chiếm 53,2%; nữ chiếm 46,8%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,14/1. Theo y văn cũng như các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy rằng, nam giới có tỷ lệ mắc UTP cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2,5-4 [116],[117]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này chỉ là 1,14/1. Đây chính là điểm khác biệt về đặc điểm ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi so với nhóm UTP nói chung. Các nghiên cứu dịch tễ, bệnh học UTP tại nước ta cũng như trên thế giới đối với nhóm điều trị đích cho thấy, tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới. Ở Việt Nam, các nghiên cứu bước đầu với số lượng bệnh nhân còn ít điều trị thuốc đích được báo cáo trong những năm gần đây, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ là cao hơn nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và CS (2013), tỷ lệ mắc ung

thư phổi được điều trị thuốc đích: nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, tuy nhiên, sự chênh lệch là không nhiều (53,5% so với 47,5%, n=43) [120]. Trong nghiên cứu điều trị nhắm trúng đích EGFR ở nhóm BN châu Á, tỷ lệ BN nữ cao hơn nam [11],[96]. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến cao hơn nam giới, đặc biệt là nhóm nữ giới không hút thuốc. Chính vì vậy, tỷ lệ bệnh nhân nữ giới được điều trị bằng thuốc ức chế EGFR cao hơn, dẫn đến tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu cao.

4.1.2. Tiền sử hút thuốc

Hút thuốc là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ung thư phổi [121]. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc chiếm 87 - 90% [122]. Các nghiên cứu phân tích gộp trong những năm gần đây cũng cho thấy nguy cơ ung thư phổi trên những người hút thuốc lá thụ động cũng tăng cao hơn không kém với những người hút thuốc [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào chỉ chiếm 44,3%. Trong đó, tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới 83,3%. 100% bệnh nhân nữ không hút thuốc. Kết quả này thấp hơn một số nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng ung thư phổi ở nước ta. Theo Nguyễn Hoài Nga và CS (2011), tỷ lệ hút thuốc là 90,2%; theo Bùi Diệu và CS (2010), tỷ lệ hút thuốc là 80,5% [14],[116]. Điều này có thể giải thích do BN đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu có tỷ lệ là nữ cao, trong khi đó 100% bệnh nhân nữ trong nghiên cứu không hút thuốc. Nghiên cứu PIONEER được thực hiện trên một số nước châu Á trong khu vực, trong đó có Việt Nam có nhận định, tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn ở nhóm nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc [80],[123]. Lý do chính khiến tỷ lệ hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hầu hết các nghiên cứu về ung thư phổi nói chung là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ là nhóm bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR.

4.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa

Các bệnh lý nội khoa đi kèm trên bệnh nhân ung thư luôn là một vấn đề khó khăn trong điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn muộn. Sức khoẻ người bệnh không chỉ giảm sút bởi sự tàn phá của bệnh mà còn do các phương pháp điều trị. Việc điều trị bệnh ung thư có thể làm nặng thêm các bệnh lý đi kèm và ngược lại, các bệnh lý phối hợp đi kèm có thể gây ảnh hưởng đến khả năng và kết quả điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có đến 17,8% tổng số các bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa đi kèm. Trong đó, bệnh lý tim mạch chiếm 10,1% bao gồm các bệnh suy tim (5/8 bệnh nhân) và các bệnh lý khác như rối loạn nhịp (3/8 bệnh nhân); 7,6% (6/79 trường hợp) mắc đái tháo đường. Đây là những bệnh lý đi kèm ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh ung thư và đặc biệt khi điều trị hoá trị. Tỷ lệ bệnh nội khoa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các nghiên cứu điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn bằng hóa trị. Nghiên cứu của các tác giả trong nước như Hàn Thị Thanh Bình (2014) hay của tác giả Trần Đình Thanh (2013) cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh lý nội khoa thường thấp, chỉ dao động 3-5% [118],[124]. Nghiên cứu của tác giả nước ngoài khác như Enewold L và CS (2010) trên nhóm bệnh nhân được điều trị TKIs cũng có tỷ lệ bệnh nhân có bệnh lý phối hợp đi kèm là 9,1%, cao hơn so với nhóm được điều trị hóa trị là 6,1% [125]. Điều này được giải thích là do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị với thuốc uống, ít ảnh hưởng đến bệnh lý trên. Các bệnh nhân khi có bệnh lý tim mạch đi kèm, việc điều trị hóa chất bằng đường tĩnh mạch là rất hạn chế, đôi khi là chống chỉ định nhất là đối với các trường hợp suy tim nặng. Đây cũng chính là ưu điểm của thuốc so với hóa trị, đặc biệt là đối với đối tượng bệnh nhân ung thư phổi ở người cao tuổi hoặc mắc nhiều bệnh lý nội khoa đi kèm. Thuốc erlotinib (Tarceva) thường có độc tính ít hơn so với điều trị hóa trị, chính vì vậy khi điều trị

với thuốc, các bệnh lý mãn tính đi kèm trên bệnh nhân ít bị ảnh hưởng, đặc biệt là các bệnh lý trên tim mạch. Phần độc tính của thuốc chúng tôi xin được trình bày rõ hơn trong phần tác dụng phụ thuốc.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn đã có di căn xa nên các triệu chứng lâm sàng đa dạng. Chúng tôi chia các triệu chứng này thành 4 nhóm bao gồm: Triệu chứng hô hấp, triệu chứng thần kinh, triệu chứng chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực và nhóm triệu chứng khác (bảng 3.4).

Triệu chứng hô hấp

Kết quả phân tích cho thấy, nhóm triệu chứng hô hấp là những dấu hiệu thường gặp nhất. Trong nhóm các triệu chứng hô hấp thì ho khan là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 62,0% BN, tiếp theo là khó thở (50,6%), ho khạc đờm lẫn máu (4/79 bệnh nhân, chiếm 5,1%). Kết quả này phù hợp với các nhận xét của nhiều tác giả nghiên cứu về UTP nói chung: ho khan, đau ngực là các triệu chứng thường gặp nhất. Ho là triệu chứng không đặc hiệu của nhiều bệnh lý của cơ quan hô hấp không phải ung thư. Theo Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), ho trong UTP liên quan đến nhiều yếu tố: Khối u ở trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, đã di căn nhu mô và tràn dịch màng phổi [126].

Triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đau ngực là một trong các triệu chứng chủ quan thường gặp nhất, chiếm 79,7%. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu về UTP của nhiều tác giả trong nước và ngoài nước khác [26]. Đây cũng chính là lý do chính khiến bệnh nhân đi khám bệnh. Với bệnh nhân ung thư nói chung hay bệnh nhân ung thư phổi nói riêng, triệu chứng đau là triệu chứng khiến bệnh nhân cảm thấy lo lắng và khó chịu nhất.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, khàn tiếng gặp 7/79 bệnh nhân chiếm 8,9%. Theo y văn, triệu chứng khàn tiếng tùy thuộc vào vị trí, kích thước của tổn thương và liên quan của khối u đến dây thần kinh thanh quản quặt ngược. Chính vì vậy, đối với các trường hợp có triệu chứng khàn tiếng, ngoài khám chuyên khoa tai mũi họng, BN cần kiểm tra lồng ngực để loại trừ UTP. Tỷ lệ khàn tiếng trong các nghiên cứu về UTP khác nhau tùy từng nghiên cứu, thay đổi từ 1,3% đến 11,8% [26].

Triệu chứng thần kinh

BN di căn não có thể gặp các hội chứng và triệu chứng về thần kinh như hội chứng tăng áp lực nội sọ và hội chứng thần kinh khu trú... Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 14 bệnh nhân di căn não có 5 BN có triệu chứng, chiếm 5%. Hai bệnh nhân có triệu chứng như đau đầu thoáng qua, mờ mắt, 3 trường hợp có yếu nhẹ nửa người, liệt mặt. Theo y văn, não là một vị trí di căn hay gặp của ung thư phổi. Tỷ lệ di căn não đối với ung thư phổi tại nước ta cũng như trên thế giới dao động tùy từng nghiên cứu 20-40%, trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,7% [127],[128]. Trong những năm gần đây, các tác giả trên thế giới cũng bắt đầu nghiên cứu mối liên quan giữa đột biến gen EGFR và tỷ lệ di căn não. Tuy nhiên, kết quả từ các nghiên cứu trên đều cho thấy, không có sự khác biệt giữa tỷ lệ di căn não ở nhóm có đột biến và không có đột biến EGFR [101],[129].

Triệu chứng toàn thân

Ung thư nói chung và UTPKTBN nói riêng là loại bệnh có thể ảnh hưởng đến toàn trạng của BN, đặc biệt là khi bệnh ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 81,0% BN có biểu hiện mệt mỏi, chán ăn. Đây là cảm giác chủ quan của người bệnh, nhưng lại ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân cũng như sức khỏe của người bệnh. Theo Lê Thị Hợp, Trần Văn Thuận (2009), chán ăn trong ung thư là do các yếu tố ức chế ngon miệng

từ tế bào khối u và tế bào miễn dịch của cơ thể, trong đó cytokine là yếu tố chính. Ngoài ra, chán ăn còn do yếu tố tâm lý, người bệnh lo lắng bệnh tật xuất hiện cảm giác ăn không ngon miệng, không muốn ăn [130].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 17,7% BN có biểu hiện sụt cân (cân nặng giảm trên 10% trọng lượng cơ thể trong 3 tháng). Khi sử dụng chỉ số BMI (Body Mass Index) để đánh giá tình trạng thể chất của người bệnh và áp dụng phân loại của WHO, kết quả cho thấy có 35,4% các trường hợp là thấp cân (gầy) trước khi điều trị. Số còn lại mặc dù có sụt cân nhưng do tình trạng cân nặng của BN trước đó cao, trong khi số cân bị mất không nhiều nên chỉ số BMI vẫn trong giới hạn bình thường. Tình trạng này cũng phù hợp với đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Hơn nữa các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều trải qua quá trình điều trị hóa trị trước đó cũng làm thể trạng bệnh nhân bị ảnh hưởng.

4.1.5. Chỉ số toàn trạng trước điều trị

Đánh giá tình trạng toàn thân của bệnh nhân (sử dụng chỉ số toàn trạng ECOG PS) trước điều trị, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa phần bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS = 0 hoặc ECOG PS = 1 (chiếm 72,1%). Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân có chỉ số ECOG PS ≥ 2 cũng chiếm tỷ lệ 27,9%, cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của các tác giả điều trị hóa chất bước 2 [118],[119]. Đối với các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS ≥ 2 , việc lựa chọn điều trị hóa trị ít được cân nhắc đến. Hầu hết đối với các trường hợp này, điều trị chăm sóc giảm nhẹ là lựa chọn điều trị duy nhất. Số lượng bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS ≥ 2 trong các nghiên cứu trên thế giới sử dụng TKIs bước 2 cũng khá cao. Theo Shepherd A (2005) trong nghiên cứu BR.21, tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS ≥ 2 lên đến 33,8% [10]. Các nghiên cứu khác trong những năm gần đây đều ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có ECOG PS ≥ 2 được điều trị

với erlotinib đều cao, dao động từ 10%-30% [131],[132],[133]. Đây chính là điểm khác biệt trong nhóm bệnh nhân được điều trị TKIs so với các nghiên cứu điều trị hoá trị trên BN UTPKTBN giai đoạn muộn. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi mang nhiều bệnh lý phối hợp đi kèm (17,8%) và thể trạng chung kém. Trong khi đó, bệnh nhân lựa chọn cho điều trị hoá trị, cho dù là bước 1 hay các bước tiếp sau, đa phần bệnh nhân phải có chỉ số toàn trạng ECOG PS \leq 1.

4.1.6. Đặc điểm di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng đều là bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, bệnh lan tràn, tiến triển hoặc di căn. Khi phân tích các đặc điểm di căn cho thấy: trong số các vị trí di căn: di căn xương, di căn màng phổi và di căn phổi đối bên là hay gặp nhất chiếm lần lượt: 49,4%, 46,5% và 43%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu về UTP giai đoạn muộn của các tác giả trong nước như: Hàn Thị Thanh Bình (2014), Trần Đình Thanh (2013) [118],[124]. Các vị trí di căn ít gặp hơn đối với ung thư phổi là di căn não, di căn gan. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thì di căn não (14/79 trường hợp, 17,7%), di căn gan (6/79 trường hợp, chiếm 7,6%). Nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới đều nhận thấy, xương, phổi và màng phổi là các vị trí di căn thường gặp nhất. Trong khi đó, di căn gan, não là các vị trí ít gặp hơn [76],[134],[135].

Đặc điểm về số lượng cơ quan di căn, di căn 1 cơ quan chiếm 52,0%; di căn từ 2 cơ quan trở lên chiếm 48,0%. Có đến gần một nửa số bệnh nhân có di căn từ 2 cơ quan trở lên. Kết quả này có thể được giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều là các bệnh nhân tiến triển sau hóa trị, hoặc tái phát di căn sau điều trị. Bệnh nhân đã trải qua một khoảng thời gian được điều trị bằng các phương pháp khác, sau đó mới được điều trị bằng thuốc erlotinib. Chính vì thế, tỷ lệ di căn từ 2 cơ quan cao cũng là điều dễ hiểu.

4.1.7. Đặc điểm điều trị hóa chất trước

Kết quả tại bảng 3.7 cho thấy, có đến 68,4% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã được điều trị ít nhất từ 2 phác đồ hóa chất trở lên. 83,6% phác đồ hóa chất sử dụng là các phác đồ kết hợp (kết quả bảng 3.8). Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng thu được là khiêm tốn. Kết quả tại bảng 3.9 cho thấy, vẫn có đến 25,3% bệnh nhân không đáp ứng với bất cứ phác đồ hóa chất nào, kể cả điều trị ở các bước 2 và bước 3.

Khi xem xét đến thời gian sống thêm không tiến triển của các phác đồ hóa chất điều trị trước của các bệnh nhân, kết quả từ bảng 3.10 cho thấy: thời gian sống thêm không tiến triển giảm dần qua các bước điều trị hóa chất, với điều trị bước 1 là 5,1 tháng; bước 2 là 4,2 tháng và bước 3 là 2,8 tháng. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Socinski, tác giả nhận thấy, thời gian SKTT trung bình của bệnh nhân được điều trị hóa chất là 5,6 tháng [5]. Như vậy, điều trị hóa trị các bước tiếp sau, thời gian sống thêm không tiến triển càng ngày càng giảm qua các bước. Hơn nữa, kết quả về thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân khi điều trị với hóa chất cũng còn hạn chế. Chúng tôi trình bày rõ hơn tại phần đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm để thấy được rõ hơn lợi ích về mặt đáp ứng và kết quả sống thêm không tiến triển khi điều trị với thuốc đích so với hóa trị kinh điển.

4.1.8. Xét nghiệm đột biến gen

Kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn bệnh nhân được xét nghiệm đột biến gen trên khối u nguyên phát, chiếm 72,1%. Trong khi đó, xét nghiệm trên hạch và các cơ quan di căn chỉ chiếm 27,9%. Kết quả phân tích đột biến gen thì đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất 67,1%, có 1 trường hợp xuất hiện đột biến trên cả 2 exon 19 và 21. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự kết quả của các nghiên cứu về đột biến gen EGFR tại nước ta. Nghiên cứu tác giả Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh và Tạ Thành Văn (2014) cho thấy,

tỷ lệ đột biến Exon 19 là cao nhất, chiếm 53,2%, đột biến exon 21 chiếm 39,5% [120]. 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 [80],[123]. Theo kết quả nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và CS (2016), tỷ lệ đột biến trên exon 19 là cao nhất với 56,4%, tiếp sau đó là đột biến exon 21 là 37,4% [136]. Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài tại các nước như châu Âu hay châu Mỹ cũng đều cho kết quả tương tự, với tỷ lệ đột biến exon 19 là hay gặp nhất, đứng sau đó là đột biến exon 21 [123],[137].

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Đặc điểm các phương pháp điều trị

Số tháng điều trị Tarceva: Tổng số tháng điều trị erlotinib là 908 tháng, thời gian điều trị trung bình là $11,49 \pm 3,0$ tháng, cao nhất là 65 tháng, thấp nhất là 2 tháng. Trường hợp điều trị dài nhất là BN nam có đột biến trên exon 19, tổn thương phổi phải và di căn não không triệu chứng, BN có ho khan và đau ngực. Sau điều trị 4 tháng tổn thương phổi đáp ứng hoàn toàn, tổn thương tại não ổn định trong suốt quá trình điều trị sau này. Các triệu chứng cơ năng như đau ngực giảm sau tuần đầu tiên và hết hẳn dẫn tới việc bỏ thuốc giảm đau sau 3 tuần điều trị, ho giảm muộn hơn ở tuần thứ 3. BN gặp độc tính trên da (dạng ban) độ II, không phải giảm liều hay dừng điều trị. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, BN chưa có dấu hiệu tiến triển, hoàn toàn không có triệu chứng hô hấp, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, tổn thương não ổn định. Lần đánh giá gần nhất BN vẫn ổn định và đang tiếp tục điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân được điều trị phối hợp bằng các phương pháp đặc hiệu theo đúng chỉ định. Các bệnh nhân có các bệnh lý nội khoa đi kèm đều được điều trị bằng các thuốc nội khoa đặc hiệu.

Chúng tôi không nói đến phân điều trị này mà chỉ đề cập đến các phương pháp điều trị UTP của bệnh nhân bao gồm: xạ trị toàn não, điều trị thuốc chống hủy xương và giảm đau với thuốc.

Trong số 14 bệnh nhân có tổn thương di căn não, có 5 BN có triệu chứng, nhưng chỉ 4 bệnh nhân được điều trị xạ trị toàn não đi kèm. Đây là những BN có triệu chứng thần kinh do di căn não theo đúng hướng dẫn của ASCO, một trường hợp từ chối xạ trị.

4.2.2. Đáp ứng chủ quan

Đáp ứng chủ quan hay cải thiện triệu chứng của bệnh nhân là một tiêu chí đánh giá hết sức quan trọng đối với các phương pháp điều trị ung thư nói chung, đặc biệt đối với ung thư phổi giai đoạn tiến triển đã thất bại với các phác đồ hóa chất. Mục tiêu đầu tiên của điều trị giai đoạn muộn, tái phát di căn vẫn là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm.

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc erlotinib cũng trên các phương diện đó. Cải thiện triệu chứng chủ quan được đánh giá trên từng triệu chứng ung thư phổi thường gặp nhất bao gồm: ho, khó thở, đau ngực. Chúng tôi chọn 3 triệu chứng của phổi này làm tiêu chí đánh giá cũng bởi mục tiêu của điều trị bước 2, 3 là điều trị triệu chứng liên quan đến khối u. Lợi ích của điều trị giai đoạn muộn không chỉ cải thiện triệu chứng ban đầu, mà còn là làm chậm quá trình tiến triển nặng lên của triệu chứng. Từng tiêu chí cũng được phân tích theo 2 khía cạnh: Đáp ứng của các triệu chứng (cải thiện, ổn định và xấu đi) và thời gian duy trì được đáp ứng đó.

Trong các nghiên cứu tại nước ta hiện nay, ít có nghiên cứu nào lượng hóa đáp ứng chủ quan của bệnh nhân để đánh giá và so sánh. Chính vì vậy chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC QOL – C30 – LC13 của hiệp hội ung thư châu Âu nhằm lượng hóa thông tin này.

Đây là bộ câu hỏi tiêu chuẩn, được áp dụng rộng rãi trên khắp thế giới để đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi. Bộ câu hỏi đánh giá gồm rất nhiều tiêu chí. Chúng tôi chủ động lựa chọn một số câu hỏi nhằm lượng giá đáp ứng chủ quan của bệnh nhân ung thư phổi bao gồm các triệu chứng: ho, khó thở, đau ngực.

Tại thời điểm sau 2 tháng đầu tiên điều trị với erlotinib, chúng tôi đánh giá mức độ cải thiện điểm số trung bình của các triệu chứng theo bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống. Theo cách đánh giá của bảng đánh giá chất lượng cuộc sống, điểm số trung bình các triệu chứng càng cao, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng đến chất lượng cuộc sống càng tăng. Theo biểu đồ biểu diễn kết quả phân tích điểm trung bình chất lượng sống trước và sau 2 tháng điều trị (Biểu đồ 3.5) cho thấy chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống trung bình được cải thiện ở cả 3 triệu chứng được phân tích. Bao gồm: khó thở (từ 85,7 xuống 65,2); đau ngực (từ 85,9 xuống 62,1); ho (từ 80,5 xuống 69,1). Tóm lại, các triệu chứng của bệnh đều đạt mức cải thiện, trong đó cải thiện triệu chứng đau ngực đạt cao nhất.

Tính trên toàn bộ thời gian theo dõi điều trị, tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá cải thiện các triệu chứng đau ngực, ho, khó thở lần lượt là: 77,8%; 67,9%; 65%. Kết quả này cho thấy, hơn nửa số BN điều trị có chuyển biến tích cực tính trong cả thời gian điều trị với thuốc. Nhìn chung tất cả các tiêu chí đều đạt được đáp ứng trên 60%. Trong đó đau ngực được cải thiện nhiều nhất (77,8%). Kết quả này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu BR-21, nghiên cứu đầu tiên và kinh điển nhất sử dụng erlotinib bước 2 đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ thất bại với phác đồ hóa trị trước, các triệu chứng thường gặp đều được cải thiện, mặc dù tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ bệnh nhân đột biến trong nghiên cứu này rất thấp [10]. Khi so sánh các tỷ lệ này trong nghiên cứu BR 21, chúng tôi thấy rằng tỷ

lệ đạt cải thiện các triệu chứng đã khảo sát đều cao hơn: ho (67,9% so với 44%); khó thở (65% so với 34%) và đau (77,8% so với 42%). Sự chênh lệch kết quả đáp ứng chủ quan này là do đối tượng BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều là BN có đột biến nhạy cảm thuốc, nên đáp ứng khối u cao hơn hẳn (36,7% so với 8,9%) dẫn tới cải thiện triệu chứng cũng cao hơn đáng kể.

Một số nghiên cứu pha III cũng cho kết quả tương tự khi so sánh cải thiện triệu chứng khi sử dụng erlotinib so với hóa chất như Gemcitabin-Carboplatin [138],[139] hay Docetaxel [96],[131]. Cũng chính từ kết quả từ các nghiên cứu trên, erlotinib được chấp thuận cho sử dụng điều trị bước 2 không những làm tăng thời gian sống thêm, mà còn cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân so với hóa trị.

Trên thực tế, khi theo dõi bệnh nhân chúng tôi nhận thấy: cải thiện các triệu chứng cơ năng là lý do chính khiến bệnh nhân có cải thiện chất lượng cuộc sống. Khi các triệu chứng cơ năng được cải thiện, kéo theo thay đổi cả về thể chất và tinh thần của bệnh nhân. Một nguyên nhân khác nữa cũng khiến bệnh nhân rất hài lòng với phương pháp điều trị là việc sử dụng thuốc đường uống. Với việc điều trị thuốc đường uống, mỗi ngày uống 1 viên thuốc, bệnh nhân sử dụng thuốc tại nhà rất thuận tiện. Bệnh nhân cảm thấy thoải mái hơn nhiều so với việc phải đến viện truyền hóa chất đường tĩnh mạch như trước đây. Ngoài ra, việc dùng thuốc Tarceva ít độc tính nghiêm trọng hơn hóa trị, cũng góp phần không nhỏ giúp cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân. Phần độc tính của thuốc chúng tôi xin phân tích và trình bày trong phần độc tính và tác dụng phụ của thuốc (mục 4.3).

Thời gian xuất hiện đáp ứng chủ quan

Theo dõi trong quá trình điều trị thuốc erlotinib (Tarceva) cho thấy, cải thiện triệu chứng xuất hiện rất sớm: trung bình là $2,3 \pm 0,7$ tuần, sớm nhất sau 5 ngày, muộn nhất là sau 7 tuần điều trị. Thời gian ghi nhận đáp ứng từ 2-4

tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 51,7%. Triệu chứng đau thường cải thiện sớm hơn cả. Phần đông các triệu chứng bắt đầu cải thiện rõ trong khoảng từ 2 đến 4 tuần (chiếm tỷ lệ 51,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu của Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc: 80% cải thiện triệu chứng ngay trong tháng đầu, 8% trong tuần đầu [99].

Thời gian duy trì đáp ứng

Theo dõi thời gian *duy trì được đáp ứng* với các triệu chứng thấy rằng: Thời gian duy trì đáp ứng trung bình và trung vị thời gian duy trì với ho là $10,7 \pm 1,4$ và 8,4 tháng; đau là $12,6 \pm 1,5$ tháng và 7,8 tháng, khó thở là $11,5 \pm 1,4$ và 7,3 tháng. So với nghiên cứu BR21, sử dụng cùng bộ câu hỏi đánh giá trên 3 triệu chứng chính của phổi cho thấy: trung vị thời gian duy trì đáp ứng hơn thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi: ho (4,7 so với 8,4 tháng), khó thở (4,7 so với 7,3 tháng), đau ngực (2,8 so với 7,3 tháng). Sự khác biệt này có lẽ do trong nghiên cứu BR 21 rất ít BN có đột biến EGFR, vì thế đáp ứng u cũng kém hơn (8,9% so với 36,7%), trung vị thời gian SKTTT thấp hơn (2,2 tháng so với 8,3 tháng), tất nhiên cải thiện triệu chứng cũng ít hơn do khối u thuyên giảm ít hơn và tiến triển trở lại nhanh hơn, dẫn tới các triệu chứng tăng nặng trở lại sớm hơn [10].

Như vậy có thể thấy rằng, BN trong nghiên cứu có cải thiện hầu hết các triệu chứng đưa ra phân tích ở thời điểm sau 2 chu kỳ điều trị và duy trì đến 7 - 8 tháng. Kết quả tương đương với việc sử dụng erlotinib bước 1 ở các bệnh nhân đột biến gen EGFR trong nghiên cứu OPTIMAL [140],[141].

**** Giảm liều và dừng thuốc giảm đau phổi hợp:***

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị thuốc giảm đau (chiếm 81,0%). Các bệnh nhân này được ghi nhận sử dụng thuốc giảm đau phổi hợp tại thời điểm trước và trong quá trình hay khi dừng điều trị. Khá nhiều BN giảm được liều thuốc giảm đau (chiếm 79,7%), một số BN có thể dừng hẳn (chiếm 62,5%). Như vậy, đáp ứng cơ năng với đau của Tarceva đã được ghi nhận.

4.2.3. Đáp ứng khách quan

Điều trị bệnh ung thư ở giai đoạn muộn nói chung hay ung thư phổi không tế bào nhỏ nói riêng, đặc biệt là trên các bệnh nhân đã thất bại với phác đồ hóa trị trước đó, việc điều trị bệnh không chỉ nhằm thuyên giảm khối u mà kéo dài thời gian sống thêm bằng sự ổn định bệnh cũng là một thành công của điều trị. Lợi ích điều trị đối với bệnh nhân ở giai đoạn này được tính bằng tỷ lệ kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ bệnh giữ nguyên). Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 36,7% và 70,9%. Trong số 79 BN nghiên cứu có 29 BN đáp ứng, trong đó có 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn (chiếm 1,3%) là BN có khối u 2 cm ở phổi và di căn phổi đối bên. Sau 4 tháng điều trị, tổn thương phổi tan hết. 28 BN đáp ứng một phần, chiếm 35,4%.

Theo hướng dẫn điều trị NCCN, các thuốc EGFR TKIs được chỉ định là lựa chọn đầu tay (first-line) với BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc (exon 19 và 21) ngay từ bước 1 với lợi ích sống còn và đáp ứng khối u cao hơn hẳn hóa trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với điều trị bước 1 thì không bằng có lẽ do điều trị qua nhiều bước, thể trạng BN kém đi, nên đáp ứng với thuốc cũng vì thế mà kém hơn. Tuy nhiên, thực tế cho thấy có tới hơn 30% BN không được tiếp cận với thuốc ngay từ bước 1 với nhiều lý do khác nhau. Với điều trị bước sau, các nghiên cứu thường được tiến hành trên đối tượng BN không lựa chọn tình trạng đột biến nên kết quả đáp ứng cũng thấp, dao động trong khoảng 8% đến 17% (Bảng 4.1). Tuy nhiên, các nghiên cứu này cũng đề cập đến kết quả đáp ứng u cao hơn hẳn ở nhóm BN có đột biến EGFR khi phân tích dưới nhóm. So sánh với kết quả của các nghiên cứu này thì kết quả đáp ứng của chúng tôi là cao hơn hẳn. Điều này có thể giải thích do tỷ lệ đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%, các nghiên cứu trên tỷ lệ đột biến EGFR thấp, một số tác giả không báo cáo tỷ lệ đột biến. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương

đương kết quả trong nghiên cứu WJOG 5108L, trên các bệnh nhân Nhật Bản. Nghiên cứu này cũng có nét tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi: trên BN đã thất bại với hoá trị và có đột biến nhạy cảm thuốc với tỷ lệ cao 71,7% [11]. Kết quả từ nghiên cứu đã khẳng định giá trị của EGFR TKIs với những trường hợp có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc.

So sánh kết quả đáp ứng của erlotinib trong các nghiên cứu so sánh với hóa trị bước 2 trên bệnh nhân UTPKTBN, cho thấy với đáp ứng dao động từ 6% - 26,8% [59],[142], lợi ích lâm sàng hay tỷ lệ kiểm soát bệnh khoảng 55% - 65% [59],[142],[143]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả đáp ứng cao hơn đa số các phác đồ hoá chất mặc dù thể trạng bệnh nhân kém hơn nhiều. Có thể nói, việc điều trị erlotinib bước 2 bệnh nhân UTPKTBN có đột biến nhạy cảm thuốc mang lại đáp ứng vượt trội so với hoá trị, hơn hẳn những trường hợp không có đột biến (bảng 4.1) và thuốc cho đáp ứng cao ở mọi bước điều trị [144].

Bảng 4.1. Đáp ứng điều trị erlotinib của một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Tỷ lệ đột biến (%)	Đáp ứng toàn bộ (%)	Tỷ lệ kiểm soát bệnh (%)
BR-21 (2005) [10]	12,0	8,9 (0,7+8,2)	45
Sheikh N (2013) [133]	8,9	8,9	45
DELTA (2014) [131]	15,3	17	Không báo cáo
HORG (2013) [132]	36,7	9	Không báo cáo
TAILOR (2013) [145]	0,0	3	26
OPTIMAL (2011) [140]	B1, 100%	83(3+80)	96
EURTAC (2012) [146]	B1,100%	65,1(2,3+62,8)	Không báo cáo
WJOG 5108L (2016) [11]	B2, ĐB: 71,7%	41,1	75,3
Lê Thượng Vũ và CS (2013) [99]	B2, ĐB không báo cáo	36,8	79,9
Nguyễn Tuyết Mai và CS (2013) [98]	B2	15	Không báo cáo
Lê Thu Hà	B2, 100%	36,7	70,9

Đáp ứng khác quan với tổn thương não

Não là một cơ quan có tỷ lệ gặp tương đối cao trong ung thư phổi, hơn nữa đây là một vị trí di căn đặc biệt. Hàng rào máu não (Blood-brain barrier) là một hàng rào có tính chọn lọc rất cao. Đối với các hóa chất truyền thống, hầu như các thuốc đều không vượt qua hàng rào máu não. Chính vì đặc điểm này, điều trị hóa trị đối với tổn thương di căn não trong ung thư phổi là rất khó khăn. Một trong những ưu điểm vượt trội của các thuốc trọng lượng phân tử nhỏ là khả năng ngấm qua hàng rào máu não và tập trung trong não với nồng độ đủ tác động lên khối u trong não. Với trọng lượng phân tử của Tarceva là 394 Da (nhỏ hơn 400k da thuốc có thể qua được hàng rào máu não) giúp cho thuốc có thể vào được trong não. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh khả năng ngấm vào dịch não tủy của Tarceva [147]. Sử dụng PET với erlotinib gắn đồng vị phóng xạ C11 đánh dấu nghiên cứu trên BN có đáp ứng tổn thương di căn não với erlotinib, Weber và cộng sự (2011) đã chứng minh rằng thuốc tập trung vào não tủy đủ để tác động trên tế bào di căn não có đột biến EGFR [100]. Đây là ưu điểm mà hoá trị không có được.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp di căn não, chiếm 17,7%. Phân tích trên những trường hợp di căn não cho thấy: có 8/14 trường hợp có đáp ứng, cao hơn so với đáp ứng chung (57,1% so với 36,7%), có 2 trường hợp bệnh giữ nguyên (chiếm 14,3%), chỉ có 4 trường hợp tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,4%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới những năm gần đây. Phân tích gộp trên 16 thử nghiệm lâm sàng với 464 BN UTPKTBN có di căn não cũng cho kết quả đáp ứng tổn thương não và tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (51,8% và 75,7%) [101],[129]. Phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu hiệu quả điều trị erlotinib cho di căn não của UTPKTBN có đột biến EGFR cũng cho kết quả đáp ứng rất cao (60 - 80%), cao hơn nhóm không có đột biến và cao hơn đáp ứng tổn thương ngoài não [101],[129],[148],[149].

Trước kia xạ trị toàn não được coi là điều trị tiêu chuẩn với tổn thương di căn não. Chỉ định xạ toàn não cũng chỉ dành cho di căn não có triệu chứng và như vậy tổn thương não tiếp tục phát triển không kiểm soát và những trường hợp chưa có di căn não cũng không dự phòng được với điều trị toàn thân. Với kết quả đáng khích lệ thu được từ các nghiên cứu điều trị TKIs cho BN UTPKTBN có di căn não đã làm thay đổi chiến lược điều trị. Trong số 8 BN có đáp ứng với tổn thương não chỉ có 4 BN có xạ trị phối hợp, còn lại 4 BN điều trị TKIs đơn thuần. Kết quả tương tự cũng gặp trong nghiên cứu của Potar và cộng sự trên 69 BN trong đó có 17 BN có đột biến EGFR, 8 BN trong số này không được xạ toàn não mà chỉ điều trị thuốc viên uống TKIs, 6 BN đạt đáp ứng (4 hoàn toàn, 2 một phần), trong khi không ghi nhận ca đáp ứng nào trong nhóm không có đột biến [101]. Rõ ràng là với điều trị thuốc viên uống erlotinib đã kiểm soát được di căn não dù có xạ hay không và tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát u liên quan đến đột biến EGFR nhạy cảm thuốc. BN sử dụng thuốc cũng sẽ tránh được độc tính thần kinh do xạ trị (kể cả kỹ thuật cao như Gamma-knife) gây ra [150] và cải thiện rất đáng kể các triệu chứng di căn cũng như đáp ứng khách quan. Ngoài ra, điều trị với TKIs có tính chất điều trị toàn thân, kiểm soát tổn thương cả trong và ngoài não. Chính vì lý do đó, liệu pháp điều trị TKIs cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có tổn thương di căn não được chấp thuận. Việc điều trị đồng thời thuốc với xạ trị cũng có lợi nhờ gây ảnh hưởng của xạ trị lên hàng rào máu não làm tăng nhạy cảm thuốc [148]. Phân tích gộp cũng chỉ ra tỷ lệ đáp ứng của điều trị TKIs phối hợp với xạ toàn não cao hơn so với xạ toàn não đơn thuần [101],[129]. Nhiều chiến lược phối hợp điều trị cũng được tiến hành nghiên cứu, tuy nhiên cho đến hiện nay, kết quả nghiên cứu từ các phương pháp trên chưa được công bố.

*** Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan**

Qua phân tích, chúng tôi thấy: Tình trạng nổi ban trên da, đáp ứng với hoá trị trước đó và chỉ số toàn trạng là những yếu tố có liên quan đến đáp ứng khách quan của thuốc.

Đáp ứng khách quan và đáp ứng với hoá trị trước đó

Bảng 3.20 cho thấy nhóm BN có đáp ứng hoá trị trước đó có tỷ lệ đáp ứng thuốc erlotinib cao hơn nhóm BN không đáp ứng hoá trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của Shepherd A và cộng sự (2005), tác giả cũng nhận thấy đáp ứng hoá chất trước đó có liên quan đến đáp ứng khách quan với thuốc erlotinib ở bước sau [10]. Có lẽ những trường hợp đáp ứng hoá trị ở trên nhóm BN có tình trạng tế bào biểu mô tăng sinh đang ở trong các chu trình phân chia tế bào, điều đó có thể liên quan đến sự bộc lộ quá mức thụ thể yếu tố phát triển biểu mô do đột biến của các thụ thể này. Ngoài ra, nhạy cảm của hoá trị có platinum tăng với bộc lộ ít gen sửa chữa ERCC1 tương đồng với tình trạng đột biến EGFR [144]. Tuy nhiên, các nhận định trên vẫn chỉ là giả thuyết được các tác giả đồng thuận, chưa có kiểm chứng và với số BN còn hạn chế, vì vậy nhận xét này còn cần chứng minh thêm.

Đáp ứng khách quan và nổi ban trên da

Phân tích mối liên quan giữa đáp ứng khách quan với tình trạng nổi ban trên da thấy rằng: tỷ lệ đáp ứng của nhóm có nổi ban trên da cao hơn nhóm không có tác dụng phụ này. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,042$. Nhận xét tương tự trong một số nghiên cứu với erlotinib như TOPICAL, TRUST. Trong nghiên cứu TOPICAL trên BN không rõ tình trạng đột biến chỉ ra lợi ích của erlotinib so với placebo ở BN có nổi ban trong vòng 28 ngày đầu điều trị [151]. Điều này có thể lý giải do tác dụng của thụ thể EGFR trên màng tế bào biểu mô có tác dụng giúp duy trì khả năng tái tạo và thúc đẩy quá

trình tái tạo niêm mạc. Ức chế EGFR của thuốc càng mạnh thì đáp ứng càng cao và tổn thương trên da càng nhiều. Có thể vì thế đáp ứng cao hơn trên những trường hợp có ban trên da (Bảng 3.19).

Đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác

Liên quan đáp ứng khách quan với giới

Tỷ lệ đáp ứng ở BN nữ là 40,5% cao hơn nam (33,3%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p=0,484$. Trong nghiên cứu của Shepherd và nghiên cứu BR21 nữ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nam. Những nghiên cứu này không kiểm tra đột biến gen, những BN nữ có đột biến gen cao hơn, có thể vì thế đáp ứng khác biệt rõ ở BN nữ [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN nam cũng có tỷ lệ đột biến ngang BN nữ, vì vậy giới tính không ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc.

Liên quan đáp ứng khách quan với tình trạng hút thuốc

Nhóm BN không hút thuốc có đáp ứng cao hơn nhóm có hút thuốc (45,5%, so với 25,7%). Tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê, $p=0,057$. Nghiên cứu TRUST, BR21 và nghiên cứu của Shepherd và cộng sự (2009) cũng kết luận BN không hút thuốc có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN hút thuốc [10],[152]. Các nghiên cứu này có số lượng BN lớn, không chọn lọc tình trạng đột biến. BN không hút thuốc có tỷ lệ đột biến cao hơn, do vậy đáp ứng cũng cao hơn. Nghiên cứu này có số lượng BN nhỏ hơn và 100% BN có đột biến nhạy cảm thuốc, có nghĩa là tỷ lệ đột biến trên BN hút hay không hút thuốc là ngang nhau, vì vậy không phụ thuộc vào tình trạng hút thuốc.

Đáp ứng khách quan và loại đột biến

Nhiều nghiên cứu khi phân tích dưới nhóm thấy rằng: đột biến trên exon 19 có đáp ứng cao hơn exon 21. Nghiên cứu của tác giả Li và cộng sự chỉ ra tỷ lệ đáp ứng ở nhóm có đột biến trên exon 19 cao hơn nhóm đột biến L858R (OR= 3,08, IC: 1,63-5,81, $p= 0,006$) [150]. Nghiên cứu của chúng tôi

cũng cho thấy tỷ lệ đột biến trên nhóm BN có đột biến EGFR trên exon 19 cao hơn exon 21 (42,6% và 29%). Tuy nhiên, sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê, $p=0,157$. Có lẽ số lượng trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để có thể kết luận sự khác biệt này.

4.2.4. Thời gian sống thêm không tiến triển

UTP là thường phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, bệnh có tiên lượng xấu, thường tiến triển nhanh với thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không tiến triển (STKTT) ngắn, đặc biệt trong trường hợp giai đoạn muộn đã có di căn xa. Mục tiêu điều trị nhằm cải thiện triệu chứng và kéo dài STTB và STKTT. Những tiến bộ trong điều trị trong những năm gần đây, đặc biệt là điều trị nhắm trúng đích phân tử đã nâng cao thời gian sống thêm bệnh không tiến triển so với trước kia. Tuy nhiên, đối với các trường hợp UTP đã trải qua nhiều bước điều trị thì khó có thể đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị nếu đánh giá dựa trên thời gian sống thêm toàn bộ. Chính vì vậy, thời gian STKTT đã trở thành chỉ số đánh giá hết sức quan trọng trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được điều trị bằng TKIs [153].

Ở một khía cạnh khác, phương pháp điều trị đích đối với các bệnh ung thư đang là phương pháp hiện nay đang được nghiên cứu và áp dụng nhiều nhất. Các thuốc mới được ra đời liên tục, với nhiều thế hệ khác nhau. Để đánh giá hiệu quả của thuốc, tiêu chí về tỷ lệ đáp ứng đôi khi không còn là một tiêu chí đánh giá chính xác nhất hiệu quả của thuốc. Bởi một số trường hợp bệnh nhân có bệnh ổn định, không tiến triển cũng không đáp ứng, các bệnh nhân điều trị vẫn có lợi ích lâm sàng. Vì vậy bệnh nhân sẽ tiếp tục được điều trị bằng thuốc. Các nghiên cứu pha II về thuốc được tiến hành và lúc này, thời gian từ lúc điều trị đến khi bệnh tiến triển hay PFS là một chỉ số đánh giá hết sức chính xác để đánh giá hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh.

Bảng 4.2: Thời gian SKTT trong một số nghiên cứu với erlotinib (Tarceva)

Nghiên cứu	Tỷ lệ đột biến (%)	SKTT trung vị (tháng)
BR-21 (2005) [10]	12,0	2,2
Sheikh N (2013) [133]	8,9	1,7
DELTA (2014) [131]	15,3	2,0
HORG (2013) [132]	36,7	3,6
TAILOR (2013) [145]	0,0	2,4
OPTIMAL (2011) [140]	B1, 100%	13,1
EURTAC (2012) [146]	B1,100%	9,7
WJOG 5108L (2016) [11]	B2, ĐB: 71,7%	7,5
Nguyễn Tuyết Mai (2013) [98]	n = 36, bước 2, 16,67%	8,15
Lê Thượng Vũ (2013) [99]	n=98, bước 2 và 3, đột biến EGFR không báo cáo	8,0
Lê Thu Hà	B2, 100%	8,3

Thời điểm dừng để phân tích là 30/10/2015. Tại thời điểm này có 65/79 BN tiến triển. Thời gian SKTT trung bình là $13,4 \pm 2,7$ tháng; trung vị 8,3 tháng (tối thiểu: 2 tháng, tối đa: 65 tháng) tỷ lệ SKTT 3 tháng, 6 tháng và 1 năm là 82,1%; 68,6% và 32%.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn hẳn so với điều trị hoá trị trước đây. Nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Socinski (2013) cho thấy, trung bình sống thêm không tiến triển đối với UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển khi điều trị bằng hóa trị là 5,6 tháng, tính trung bình đối với tất các phác đồ [5]. Khi so sánh với thời gian sống thêm không tiến triển của các phác đồ hóa trị đã sử dụng, kết quả sống thêm khi sử dụng với erlotinib cũng cao hơn hẳn. Với các phác đồ hóa trị trước, thời gian SKTT cao nhất tại bước 1 là 5,1 tháng (kết quả tại bảng 3.10).

Khi so sánh với các nghiên cứu sử dụng erlotinib (Tarceva) bước 2 của các tác giả trên thế giới (bảng 4.2) chúng tôi thấy, kết quả về thời gian SKTT của chúng tôi là cao hơn hẳn. SKTT ở các nghiên cứu bước 2 điều trị erlotinib (Tarceva) không tính đến tình trạng đột biến thường rất thấp, dao động từ 1,5 đến 3,7 tháng. Điều này có thể giải thích do đối tượng nghiên cứu trong các nghiên cứu này tuy giống nghiên cứu của chúng tôi là đã qua nhiều phác đồ hoá chất trước đó, nhưng khác là tỷ lệ số BN có đột biến rất thấp, tình trạng đột biến không được coi là yếu tố quyết định điều trị.

Khi đối chiếu phân tích dưới nhóm trên những BN có đột biến trong những nghiên cứu bước 2 thì thấy rõ ràng có sự cải thiện thời gian SKTT khi điều trị erlotinib (Tarceva), và cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân không có đột biến. Nghiên cứu TAILOR ghi nhận rằng PFS được kéo dài hơn 21% trên BN có đột biến EGFR ở exon 19 và 21, trong khi BN không có đột biến không có được lợi ích SKTT từ erlotinib (Tarceva) [152]. Bảng 4.2 cho ta thấy kết quả SKTT trung vị cao hơn hẳn trên BN có đột biến EGFR điều trị với erlotinib.

Kết quả nghiên cứu tương tự kết quả phân tích gộp từ 21 thử nghiệm lâm sàng với erlotinib: bệnh nhân có đột biến EGFR ở mọi bước điều trị, SKTT trung bình khi điều trị erlotinib là 13,2 tháng (dao động từ 8,6 đến 15,8 tháng), cao hơn hơn so với điều trị hoá trị là 5,9 tháng. Cả bước 1 bước 2 đều cho thấy giảm nguy cơ dẫn đến bệnh tiến triển 57% - 66% trên bệnh nhân có đột biến EGFR được điều trị với EGFR-TKIs [154].

Như vậy, đột biến mới chính là yếu tố quan trọng có tính tiên lượng về lợi ích điều trị TKIs. Phân tích gộp cũng đã chứng minh vai trò của đột biến EGFR trong việc lựa chọn BN cho điều trị ở bước 2. Với BN đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, việc điều trị với TKIs đem lại thời gian SKTT vượt trội so với hoá trị.

4.2.5. Thời gian sống thêm toàn bộ

Tính đến thời điểm dừng nghiên cứu, có 21/79 BN còn sống. STTB trung bình trong nghiên cứu này là $15,4 \pm 1,8$ tháng, trung vị STTB là 12 tháng, STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm tương ứng là: 74,1%; 52,3%; 19%. Kết quả STTB trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn hẳn so với điều trị hoá chất bước 2 [5]. Trong các nghiên cứu với hoá trị bước 2 thể trạng BN tuy tốt hơn nhưng việc điều trị hoá trị nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng, ảnh hưởng sâu sắc đến chất lượng sống và toàn trạng người bệnh, đặc biệt đáp ứng với hoá trị cũng thấp hơn. Vì vậy, dễ hiểu khi STTB với điều trị hoá trị bước 2 thấp hơn. So với các nghiên cứu điều trị bước 2 với erlotinib thì STTB trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. Sự khác biệt này có lẽ là do BN trong nghiên cứu của chúng tôi là những BN có đột biến nhạy cảm thuốc, dẫn tới lợi ích STTB cao hơn hẳn.

Khi so sánh thời gian STTB của nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR từ các nghiên cứu bước 2 điều trị TKIs cũng thấy rằng, STTB ở nhóm BN có đột biến cao hơn nhóm không có đột biến. Trong thử nghiệm OPTIMAL, khi nghiên cứu trên nhóm BN UTPKTBN có đột biến EGFR sử dụng hóa trị bước 1 thất bại chuyển sang điều trị EGFR TKIs bước 2 thấy rằng: STTB cao hơn so với BN không được sử dụng TKIs và cao hơn không điều trị (32 tháng so với 14,3 tháng và 11,2 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,0001$. Tác giả cũng nhận thấy, đối với BN có đột biến EGFR, việc điều trị với TKIs ở bất kì thời điểm nào đều có lợi về sống thêm hơn là không điều trị. Hai nhóm điều trị TKIs bước 1 và bước 2 chuyển tiếp có STTB ngang nhau (28 tháng và 32 tháng, $p=0,14$) [140]. Nghiên cứu EURTAC khi phân tích dưới nhóm BN điều trị hoá trị ở những điều trị tiếp sau cũng có kết luận rằng TKIs đã tạo ra sự khác biệt cho BN có đột biến EGFR trong điều trị bước tiếp theo, kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cho nhóm bệnh nhân này [104],[146],[155].

Cần nhắc liệu nên dùng EGFR TKIs trước hay sau hoá trị trên BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc vẫn là vấn đề chưa được giải quyết. Một phân tích gộp đã cố gắng xác định và lượng hoá lợi ích sống còn của chiến lược điều trị lần lượt EGFR TKIs và hoá trị trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Sáu thử nghiệm lâm sàng đã được tập hợp trong nghiên cứu, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm điều trị EGFR TKIs trước và sau hoá trị (HR 1.03, 95% CI: 0,86-1.22) [109]. Nghiên cứu của tác giả Mok T (2013) cũng cho nhận định tương tự [154]. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng, đối với các bệnh nhân có đột biến EGFR, việc điều trị TKIs trước hay sau hóa trị thì kết quả cuối cùng là STTB của cả 2 nhóm cũng là như nhau và hơn là không điều trị. Như vậy, với BN UTPKTBN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc luôn có lợi ích STTB khi điều trị TKIs ở mọi bước điều trị và điều trị phối hợp tuần tự hóa trị và TKIs là lựa chọn hiệu quả hơn cả.

4.2.6. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm

Giới

Phân tích thời gian STKTT và STTB theo giới tính, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p=0,582$; $p= 0,344$). Các giá trị STKTT trung vị; tỷ lệ sống thêm 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nữ so với nam lần lượt là: 8,9 tháng so với 7,4 tháng; 83,2% so với 74,4%; 65,9% so với 62,6%; 26,1% so với 28,5%). STTB trung vị, tỷ lệ ST 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 13,2 tháng so với 10,0 tháng; 68,6% so với 69,0%; 36,4% so với 34,4% và 17,5% so với 18,9%.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cũng cho thấy giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến thời gian STKTT và STTB; với lần lượt $p=0,664$ và $p= 0,323$)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu điều trị erlotinib bước 2 cho BN UTPKTBN trên thế giới. Riêng nghiên cứu

TRUST (2007, n=6580) đã chỉ ra nam giới là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng xấu đến thời gian STTB (HR= 1.11, CI 95% 1,03-1,2; p=0,0054). Có lẽ BN nam giới trong nghiên cứu TRUST có tỷ lệ đột biến EGFR thấp hơn vì thế đáp ứng với TKIs kém, sống thêm cũng thấp hơn. Trong nghiên cứu này đối tượng lựa chọn là BN có đột biến ở cả hai giới vì thế có hiệu quả ngang nhau.

Nhóm tuổi

So sánh thời gian sống thêm giữa 2 nhóm trên và dưới 65 tuổi, kết quả cho thấy: Trung vị thời gian SKTT; SKTT sau 3 tháng; 6 tháng; 1 năm ở nhóm BN trên 65 tuổi lần lượt là 11,1 tháng; 78,3%; 64,5%; 38,7% so với 7,4 tháng; 82,1%; 62,3%; 25,6% tương ứng ở nhóm dưới 65 tuổi. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p=0,43.

STTB trung vị 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm BN dưới 65 tuổi lần lượt là 11,0 tháng; 71,8%; 35,6%, 21,7% tương ứng nhóm BN trên 65 tuổi các tỷ lệ này là 14,0 tháng; 73,7%; 35,7%; 21,7%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tuổi (p=0,786).

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cũng cho thấy tuổi không phải là yếu tố ảnh hưởng thực sự có ý nghĩa đến thời gian SKTT (p>0,05) và STTB (p=0,154). Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trên thế giới, các tác giả cũng không tìm thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi [10].

Chỉ số toàn trạng (Personal Status) ECOG

Đánh giá mối liên quan giữa sống thêm và chỉ số toàn trạng, chúng tôi chia 2 nhóm: Nhóm 1 gồm 57 BN có chỉ số toàn trạng ECOG PS < 2 và nhóm 2 gồm 22 BN có chỉ số toàn trạng ECOG PS ≥ 2.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm BN ECOG PS ≥ 2 có trung vị thời gian SKTT, STTB là 6,6 tháng và 7,0 tháng thấp hơn ở nhóm có ECOG PS < 2: 9,8 tháng và 13,0 tháng. So sánh các tỷ lệ SKTT sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cũng thấy: ở nhóm ECOG PS ≥ 2 các chỉ số này thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại: (54,2 % so với 89,5 %; 37,9% so với 75,4%; 8,1% so với

35,8%), $p < 0,001$. (bảng 3.20). Tỷ lệ STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm có PS ≥ 2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có ECOG PS < 2 (47,4% so với 82,2%; 23,7% so với 52,0%; 0 so với 23,6%) (bảng 3.35), $p < 0,001$.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy: Chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ($p = 0,002$; HR=2,211; 95% CI: 1,551-3,152) và STTB của BN trong nghiên cứu này ($p = 0,002$; HR=2,198; 95% CI: 1,542-3,113). BN có chỉ số PS < 2 sẽ giảm nguy cơ bệnh tiến triển 2,2 lần và giảm 2 lần nguy cơ tử vong. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài về điều trị UTPKTBN với erlotinib: chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm của người bệnh [132],[133]. BN có chỉ số toàn trạng tốt có thời gian sống thêm dài hơn BN có chỉ số toàn trạng kém.

Tiền sử hút thuốc

Kết quả phân tích mối liên quan STKTT và STTB với tình trạng hút thuốc cho thấy: Ở nhóm BN không hút thuốc có trung vị thời gian STKTT; STKTT sau 3 tháng; 6 tháng; 1 năm lần lượt là 9,6 tháng; 86,4%; 75 %; 35,6% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 6,5 tháng; 62,7%; 47,3%; 25,2 % tương ứng ở nhóm BN có hút thuốc ($p = 0,019$).

STTB trung vị, 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm không hút thuốc cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN hút thuốc (13,3 tháng so với 8,5 tháng; 86,4% so với 51,3%; 52,2% so với 34,4% và 22,7 so với 14,3) ($p = 0,023$). Kết quả này tương tự như trong các nghiên cứu trên thế giới [10],[152]. Tuy nhiên, phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy hút thuốc không phải là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT cũng như STTB của BN ($p = 0,698$ và $p = 0,789$).

Kết quả này của chúng tôi khác với kết quả của các nghiên cứu TRUST, BR-21, ở các nghiên cứu này hút thuốc có ảnh hưởng và là yếu tố tiên lượng

ảnh hưởng xấu đến STKTT và STTB. Sự khác biệt này là do đối tượng BN của các nghiên cứu này bao gồm nhiều BN không có đột biến. BN hút thuốc thường ở nam giới và có tỷ lệ đột biến thấp, dẫn tới hiệu quả sử dụng thuốc TKIs cũng thấp hơn.

Tình trạng nổi ban trên da

Nghiên cứu mối liên quan STKTT và STTB với tình trạng ban trên da khi điều trị cho thấy: BN có nổi ban trên da có trung vị STKTT, STKTT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không nổi ban (lần lượt là 9,5 tháng so với 6,9 tháng; 85,7% so với 65,2%; 34,6% so với 20,9%, 34,6 so với 20,9 tháng). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,049$.

Trung vị STTB, tỷ lệ STTB sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm BN có nổi ban cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không có nổi ban (13,2 tháng so với 9,1 tháng; 79,6% so với 56,5%; 64,2% so với 29,3%; 23,1% so với 8,8%) ($p=0,011$). Đường cong biểu diễn STKTT và STTB cũng thấy rõ ảnh hưởng tích cực từ nhóm BN có biểu hiện nổi ban so với nhóm bệnh nhân không nổi ban.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cũng thể hiện nổi ban là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ($p=0,037$; $HR=0,455$; 95%CI: 0,303-0,917), STTB của BN ($p=0,03$, $HR=0,458$; 95% CI: 0,241-0,812). Kết quả này tương đồng với kết quả từ các nghiên cứu: nghiên cứu TOPICAL (nghiên cứu pha III trên nhóm BN không dùng được hóa trị do thể trạng kém) chứng minh rằng ban đỏ trong suốt chu kỳ đầu tiên của chỉ ra lợi ích kéo dài PFS của erlotinib [151]. Nghiên cứu cho thấy 59% những người dùng erlotinib có ban ngay trong chu kỳ đầu tiên có thời gian STTB tốt hơn ($HR= 0,76$, 95% CI 0,63-0,92, $p= 0,0058$) ngược lại những trường hợp không nổi ban có STTB thấp hơn placebo.

Tương tự trong nghiên cứu TRUST cũng thấy STKTT ở BN có ban từ độ 2-4 cao gấp 2 lần BN ban độ 0-1 (5,49 so với 2,6 tháng) [152]. Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng có những trường hợp không có ban nhưng cho đáp ứng rất tốt với thuốc. Vì vậy, không thể dùng ban thay xét nghiệm để tiên lượng đáp ứng thuốc.

Đáp ứng hoá chất

Khi phân tích mối liên quan giữa đáp ứng hóa trị trước điều trị Tarceva với thời gian STTB, chúng tôi thấy trung vị STKTT, STKTT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm có đáp ứng hóa trị là 14,1 tháng, 95,3%; 85,6%; 55% cao hơn nhóm không đáp ứng tương ứng 7,3 tháng; 72,8%; 55,2%; 22,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,008$. Trung vị STTB, STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm có đáp ứng hóa trị cao hơn nhóm không đáp ứng (16,1 tháng so với 11,3 tháng; 90,0% so với 66,9%; 65,0% so với 36,9%; 23,3% so với 17%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,015$. Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho biết đáp ứng với hoá chất trước đó là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN ($p= 0,049$; HR=1,308; CI; 1,097-3,004), nhưng không phải là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB của BN ($p= 0,087$). Kết quả nghiên cứu này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Shepherd và cộng sự (2005), hay trong nghiên cứu của tác giả Sheirk N (2013) [10],[133]. Đáp ứng với hoá trị có thể liên quan đến số lượng các tế bào đang ở chu kỳ phân chia, chịu ảnh hưởng bởi hoạt động của thụ thể yếu tố phát triển biểu mô. Bộc lộ EGFR càng nhiều càng làm tăng đáp ứng với erlotinib và hoá trị dẫn tới STKTT dài hơn ở nhóm có đáp ứng hoá trị. Qua nhiều bước điều trị thì ảnh hưởng này không còn nữa, nên STTB không bị ảnh hưởng bởi đơn thuần chỉ là đáp ứng hoá trị trước đó.

Số phác đồ hoá chất

Phân tích mối liên quan STKTT và STTB với bước điều trị (số phác đồ hoá chất điều trị trước erlotinib) chia thành 2 nhóm: Nhóm điều trị bước 2 và

nhóm còn lại điều trị trên 2 bước ta thấy STKTT và STTB không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p=0,922$; $p=0,873$). Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cũng xác định số phác đồ hoá chất ở điều trị trước đó không phải yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT và STTB của BN ($p=0,447$; $p=0,599$). Kết quả này phù hợp với kết quả từ các nghiên cứu bước 2 trước đó [10],[133].

Đáp ứng khách quan với thuốc erlotinib:

Phân tích mối liên quan giữa sống thêm và đáp ứng thuốc cho thấy: thời gian STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm có đáp ứng cao hơn hẳn nhóm giữ nguyên và nhóm tiến triển (tương ứng là 17,1% so với 8,3% và 2,5%; 96,1% so với 81,5% và 43,5%; 64,5% so với 55,6% và 16,9%; 34,2% so với 10,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,017$ ($p<0,05$).

Thời gian STTB trung vị, 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm có đáp ứng với thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh giữ nguyên hay tiến triển (lần lượt là 22,1 tháng so với 11,2 tháng và 3,9 tháng; 96,6% so với 74,1% và 33,9%; 81,8% so với 46,7% và 0%; 39,5% so với 0%), $p=0,001$. Ba đường biểu diễn có xu hướng tách rời nhau, bộc lộ rõ nét sự khác biệt giữa cả ba nhóm. STKTT và STTB ở nhóm có đáp ứng thuốc dài hơn nhóm giữ nguyên và dài hơn nhóm tiến triển. Điều này hiển nhiên vì những bệnh nhân có đáp ứng sẽ thuyên giảm được khối u, giảm triệu chứng bệnh, nâng cao chất lượng sống và dẫn tới kéo dài thêm thời gian sống.

Loại đột biến EGFR

Khi phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ với đột biến EGFR, kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm biến exon 19 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đột biến trên exon 21 (9,5 tháng so với 8,7 tháng; 83,7% so với 77,3%; 76,5% so với 57,1%; 31,6% so với 25,6%)

$p=0,011$. Thời gian STTB trung vị 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm biến exon 19 là 13,4 tháng; 74,6%; 47,9%; 24,3% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đột biến trên exon 21 (11,2 tháng; 67,1%; 32,7%; 14,3), $p=0,031$. Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy loại đột biến là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ($p=0,032$; HR=0,664; CI: 0,358-0,923) và STTB của BN ($p=0,030$; HR=0,458, CI: 0,241-0,812). BN có đột biến trên exon 19 giảm 34% nguy cơ dẫn tới bệnh tiến triển và giảm 54% biến cố tử vong so với đột biến trên exon 21.

Các nghiên cứu điều trị erlotinib bước 2 có tỷ lệ đột biến rất thấp, nên hầu như không phân tích ảnh hưởng của từng loại đột biến lên sống thêm như trong các nghiên cứu HORG, TRUST, BR-21... Nghiên cứu DELTA chỉ đưa ra nhận xét STKTT có liên quan đến tình trạng đột biến mà không đề cập đến sự khác biệt về sống thêm giữa các loại đột biến EGFR [10],[132],[133],[152]. Nghiên cứu điều trị erlotinib bước 1 OPTIMAL có so sánh STKTT ở BN có đột biến L858R so với exon 19 cho kết quả HR=1,92; CI:1,19-3; $p=0,02$. Cũng trong nghiên cứu này, phân tích trên nhóm BN điều trị hóa trị thất bại chuyển sang erlotinib có kết quả STTB cao hơn khi có đột biến trên exon 19, ít thay đổi thời gian STTB nếu có đột biến trên exon 21 [140],[141]. Nói cách khác BN có đột biến trên exon 19 có lợi và được cân nhắc cho điều trị erlotinib tiếp sau hoá trị. Nghiên cứu gần đây trên các bệnh nhân Nhật Bản (WJOG 51082), điều trị bước 2 erlotinib phân tích trên nhóm BN đột biến cho thấy STKTT đột biến exon 19 là 11,5 tháng, trong khi L858R chỉ kéo dài 8,5 tháng [11]. Kết quả của nghiên cứu cũng này tương tự kết quả trong phân tích gộp với 5 thử nghiệm lâm sàng điều trị EGFR TKIs với STKTT là 14,6 tháng ở nhóm đột biến trên exon 19 và 9,7 tháng trên nhóm có đột biến L858R, HR=0,48, $p=0,02$ [156],[157]. Như vậy, có thể thấy rằng loại đột biến cũng ảnh hưởng đến sống thêm. BN có đột biến trên exon 19 có STKTT và STTB cao hơn exon 21.

Tóm lại: Phân tích đơn biến cho thấy những yếu tố có liên quan đến STKTT và STTB là: Chỉ số toàn trạng PS, tình trạng hút thuốc, tình trạng nổi ban, đáp ứng hoá trị trước đó và đáp ứng thuốc.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy: Chỉ số toàn trạng, tình trạng nổi ban trên da, đáp ứng hoá trị trước đó và loại đột biến EGFR là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT. Chỉ số toàn trạng PS, tình trạng nổi ban trên da, và loại đột biến EGFR là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB.

4.2.7. Độc tính

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển và di căn ngoài mục tiêu kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân là một mục tiêu hết sức quan trọng. Độc tính hay tác dụng không mong muốn của điều trị cũng là một yếu tố rất quan trọng, đặc biệt là đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, khi mà thể trạng của bệnh nhân suy giảm nhiều. Nhìn chung, khác hẳn với hóa trị, độc tính thường gặp nhất khi điều trị erlotinib là độc tính trên da, niêm mạc, đường tiêu hoá (đi ngoài phân lỏng), các độc tính khác lên huyết học, độc tính lên chức năng gan, thậm chí là ít gặp.

4.2.7.1. Độc tính trên da

Độc tính trên da là đặc điểm thường gặp khi nói đến tác dụng phụ của thuốc TKIs nói chung và erlotinib nói riêng. Độc tính trên da khá đa dạng, nhưng thường gặp nhất là ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng....

Nổi ban

Đặc điểm nổi ban do tác dụng phụ của thuốc là ban sẩn dạng mủ, có thể là ban trứng cá hay dạng trứng cá, thường xuất hiện trên mặt và thân mình. Thường ban kèm theo đỏ da, khô da, căng, ngứa, tróc vảy, nhạy cảm ánh sáng hay có thể bội nhiễm. Một số trường hợp viêm quanh móng, hội chứng bàn tay bàn chân kèm theo. Vị trí hay gặp là mặt, da đầu, thân mình (ngực và

lưng), cánh tay, khuỷu tay, đầu mũi, nếp bẹn. Đặc biệt những trường hợp BN xạ trị trước đó, vùng xạ ít tổn thương da hơn tạo nên ranh giới rõ rệt với vùng lành. Trong các nghiên cứu với các thuốc điều trị EGFR TKIs thường gặp tác dụng phụ này với tỷ lệ khá cao, dao động từ 54% đến 89% [158].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ độc tính da dạng ban sẩn chiếm 70,9% trong đó có 6/79 BN có nổi ban độ III, IV, chiếm 7,5%, còn lại hầu hết là độ I, II, chiếm 63,3%. Tỷ lệ độc tính trên da tương đương với nghiên cứu BR21 (76% mọi mức độ, 9% độ III-IV) [10]. Phân tích gộp trên hơn 1000 BN dùng erlotinib, tỷ lệ độc tính trên da độ III, IV là 8,8%, tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [159],[160]. Bệnh sinh độc tính trên da cũng chưa được rõ ràng. Lý do xuất hiện độc tính này có lẽ liên quan đến việc ức chế EGFR dẫn tới ức chế quá trình phục hồi và tái tạo niêm mạc ảnh hưởng đến hàng rào bảo vệ của da, được duy trì bởi các thụ thể có mặt trên màng tế bào biểu mô, và các tổn thương da, niêm mạc xuất hiện. Ức chế càng mạnh độc tính càng cao.

Độc tính trên da thường xuất hiện tuần thứ 1 và thứ 2 sau điều trị và nặng dần lên, tăng nặng nhất khoảng tuần thứ 3. Khoảng 2 đến 3 tháng triệu chứng cũng dần cải thiện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian trung bình từ lúc điều trị đến khi nổi ban là $10,8 \pm 5,7$ ngày, thời gian trung bình kéo dài độc tính trên da là $14,4 \pm 4,7$ tuần. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Yamazaki (2016) hay Gemma (2014), các tác giả đều cho rằng, thời gian xuất hiện tác dụng phụ trên da từ 9-11 ngày sau điều trị với thời gian kéo dài 15,1-17,1 tuần [159],[160].

Về vị trí nổi ban, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có đến 62,5% bệnh nhân xuất hiện nổi ban vùng mặt. Đây là đặc điểm rất nổi bật và riêng biệt của độc tính nổi ban trên da của thuốc. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng có nhận định tương tự khi nhận thấy độc tính nổi ban trên da mặt là hay gặp nhất độc tính nổi ban lưng và thân mình ít gặp hơn. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, 28,6% bệnh nhân xuất hiện nổi ban trên thân mình và 8,9% bệnh nhân xuất hiện nổi ban cả 2 vị trí.

Kiểm soát độc tính nổi ban trên da phụ thuộc vào mức độ. Trước hết, để phòng chống tác dụng phụ trên da, BN được dự phòng khô da với thuốc dưỡng ẩm dạng kem bôi, bệnh nhân cần tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp lên da và tránh lạnh. Với BN độc tính da độ I, II thường không phải điều trị, ít ảnh hưởng đến sinh hoạt và chất lượng sống của BN. Trường hợp nặng ít gặp và phải điều trị, chúng tôi thường sử dụng cho BN mỡ hydrocortisol và dưỡng ẩm dạng lotion, kháng sinh tại chỗ và uống (doxycycline hay tetracycline kết hợp corticoid tại chỗ cho trường hợp có bội nhiễm). Trường hợp nặng, không đỡ bởi kháng sinh đường uống có thể cho prednisolone viên uống 5 đến 2 tuần [161]. Nếu điều trị không đỡ, độc tính da nặng (độ III, IV) BN sẽ được giảm liều cho đến khi chuyển độ \leq II.

Trong số 6 BN có độc tính trên da độ III, có 3 trường hợp sau điều trị hỗ trợ, ban giảm, bệnh nhân không phải giảm liều điều trị. Có 3 trường hợp ban không đỡ phải giảm liều điều trị chiếm 3,8%. Sau giảm liều 2 bệnh nhân chuyển độ II và tiếp tục điều trị với liều giảm, BN đỡ dần triệu chứng trên da. Cả hai BN này đạt đáp ứng 1 phần và có thời gian sống thêm không bệnh dài (16 tháng và 18 tháng). So với một số nghiên cứu điều trị erlotinib tỷ lệ giảm liều của chúng tôi thấp hơn (BR21: 12%, TAILOR: 21%, TRUST: 17%, OPTIMAL: 6%) [10],[133],[140],[141],[145].

Một trường hợp bệnh nhân sau giảm liều không đỡ, phải *ngưng điều trị* chiếm 1,3%. Sau khi ngưng điều trị 1 tháng, triệu chứng ban trên da giảm chúng tôi quay trở lại điều trị với liều 100mg, triệu chứng giảm, chỉ ở mức độ II. Bệnh nhân này sau 2 chu kì điều trị đánh giá bệnh giữ nguyên. Sau 6 tháng điều trị bệnh tiến triển, chúng tôi phải chuyển điều trị hóa trị cho bệnh nhân. Tỷ lệ tạm dừng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên

cứu BR21 (1,3% so với 6,0%). Tỷ lệ tạm dừng và giảm liều trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn có lẽ do việc cập nhật những kiến thức dự phòng cũng như quản lý độc tính da đã tiến bộ trong những năm gần đây và số lượng BN của chúng tôi cũng ít hơn. Không có trường hợp nào phải rút khỏi điều trị do tác dụng phụ quá nặng không cải thiện được. Nhìn chung, độc tính trên da chiếm tỷ lệ cao, nhưng đa số là độ I, II. Độ III, IV ít gặp và được cải thiện với điều trị, giảm liều và tạm dừng, không phải ngừng hẳn điều trị. Trong nghiên cứu cũng không có BN nào tử vong liên quan đến tác dụng phụ trên da.

Viêm kẽ móng:

Hiện tượng viêm phần mềm quanh móng có thể kèm theo gãy, mất móng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 7,5% (6/79 trường hợp). Tất cả 6 bệnh nhân đều ở độ I, không ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều được điều trị hỗ trợ bằng ngâm nước ấm, và chăm sóc tại chỗ. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả trong các nghiên cứu pha III với erlotinib, viêm kẽ móng chiếm tỷ lệ từ 4% đến 56,8%, thường độ I, II, rất ít trường hợp nặng độ III-IV (0-11,4%). Các độc tính trên da này ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, rất hiếm khi phải giảm liều hay dừng điều trị.

4.2.7.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Tiêu chảy

Tiêu chảy là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị TKIs liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc lên EGFR gây ảnh hưởng đến quá trình tái tạo niêm mạc và tăng tiết clorid. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ này trong các nghiên cứu dao động từ 25% đến 95%, chủ yếu độ I, II, độ III trở lên gặp 1% đến 14%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy gặp 39,3% các trường hợp, trong đó chủ yếu là độ I,II. Độ III tiêu chảy chỉ chiếm 3,8%, chúng tôi không gặp bệnh nhân nào có độc tính tiêu chảy độ IV. Kết quả này của chúng tôi cao

hơn kết quả của nghiên cứu OPTIMAL với tỷ lệ tiêu chảy chỉ 25%, thấp hơn so với nghiên cứu EURTAC với tỷ lệ tiêu chảy là 57%.

Hầu hết độc tính tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi là độ I và II, chiếm 28/31 trường hợp. Các trường hợp này đều được điều trị bằng loperamide 12mg/ngày. Tất cả các trường hợp đều hết sau 2 ngày dùng thuốc. Chúng tôi gặp 3 bệnh nhân có độc tính tiêu chảy độ III, 2 trường hợp chúng tôi phải điều trị bằng Codein 30mg/ngày, sau điều trị bệnh nhân ổn định và không phải giảm liều. Có một bệnh nhân phải giảm liều điều trị do không đáp ứng với điều trị hỗ trợ, chiếm 1,3%. Không có trường hợp nào phải tạm dừng hoặc bỏ điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu EURTAC: có 5% bệnh nhân phải gián đoạn điều trị do độc tính tiêu chảy của thuốc.

Viêm niêm mạc, viêm miệng

Tỷ lệ viêm niêm mạc miệng chiếm khoảng 13 đến 73,2%, tùy theo các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng gặp tác dụng phụ này với tỷ lệ 13,9%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu OPTIMAL với 12% bệnh nhân có độc tính viêm miệng. Các nghiên cứu khác cũng báo cáo ít gặp. Hơn nữa, độc tính trên niêm mạc miệng chủ yếu là nhẹ, thoáng qua. Một số nghiên cứu trên thế giới còn không báo cáo tỷ lệ gặp độc tính viêm niêm mạc miệng do ít gặp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào phải giảm liều, tạm dừng hay dừng điều trị. Triệu chứng cũng ít ảnh hưởng đến chất lượng sống và được dự phòng với chế độ vệ sinh, ăn uống và tránh sang chấn hay điều trị với súc miệng nước muối và thuốc kháng sinh, kháng nấm.

4.2.7.3. Độc tính trên hệ huyết học

Khác với hóa trị, điều trị bằng thuốc điều trị đích như TKIs, tác dụng trên hệ huyết học là rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các

độc tính lên hệ huyết học như hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính hay hạ tiểu cầu đều gặp với tỷ lệ dưới 5%, tất cả các trường hợp đều gặp độc tính độ I và II. Không có chu kì nào bệnh nhân gặp độc tính độ IV. Kết quả nghiên cứu này tương tự với tất cả các nghiên cứu trên thế giới sử dụng erlotinib cho bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ.

Hạ huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi gặp với tỷ lệ 36,4% các trường hợp. Tuy nhiên, độc tính này rất khó đánh giá do tác dụng phụ của thuốc. Hầu như tất cả các trường hợp đều thấy trên những tháng đầu của điều trị, đây là hậu quả của điều trị hóa trị từ các phác đồ hóa trị trước đó. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, độc tính chỉ gặp ở độ I và II. Không gặp bệnh nhân nào mắc độc tính độ III và IV.

Đây chính là một ưu thế rất khác biệt của điều trị erlotinib so với hóa trị. Các nghiên cứu so sánh đối đầu giữa thuốc TKIs và hóa trị trong điều trị UTPKTBN cũng cho thấy, rất ít gặp tác dụng phụ trên huyết học so với hóa trị. Chính vì vậy, thuốc rất phù hợp với điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, đặc biệt là đối với các trường hợp thất bại với nhiều phác đồ hóa trị như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong thực hành lâm sàng chúng tôi cũng thấy rằng, độc tính trên huyết học là một vấn đề rất nan giải khi điều trị với các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Độc tính trên huyết học ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng sống cũng như kết quả điều trị bệnh. Rất nhiều trường hợp bệnh nhân tử vong không phải do sự tiến triển bệnh ung thư mà do tác dụng phụ của hóa trị.

4.2.7.4. Độc tính trên gan thận

Đặc điểm dược động học của thuốc chủ yếu được chuyển hóa và đào thải qua gan và thận. Chính vì lý do này, các nhà lâm sàng lo lắng việc điều trị thuốc có nguy cơ gây độc tính lên chức năng gan và thận. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thuốc không gây tác dụng phụ nào đáng

kể lên chức năng thận. Tỷ lệ tăng men gan (GOT, GPT) là 1,2%; tăng creatinin là 0,6%. Không có trường hợp nào tăng men gan, tăng creatinin độ III, IV. Trường hợp tăng men gan là trường hợp có nhiễm HbsAg trước đó nên chức năng gan phần nào chịu ảnh hưởng nhiều hơn. Trường hợp tăng men gan cũng nhẹ (độ I và II).

Hơn nữa với các độc tính ở mức độ thấp, không cần thiết phải ngừng hay giảm liều điều trị của thuốc. Đây cũng là một đặc điểm rất khác biệt và là lợi thế của thuốc so với hóa trị và cả với các thuốc TKIs nhóm gefitinib.

4.2.7.5. Phân bố độc tính

Kết quả từ biểu đồ 3.29 cho thấy, độc tính hay gặp nhất khi điều trị với thuốc là nổi ban và tiêu chảy. Đây chỉ là các tác dụng phụ trên da và niêm mạc, có ảnh hưởng ít đến chất lượng cuộc sống cũng như kết quả điều trị bệnh. Có gặp hầu hết là độc tính ở mức độ nhẹ, độc tính mức độ III và IV là rất ít gặp. Tỷ lệ giảm liều hoặc tạm thời ngừng điều trị cũng là rất thấp (5,1% và 1,3%). Tóm lại, điều trị bằng erlotinib cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là an toàn, ít độc tính, rất phù hợp cho việc điều trị bệnh nhân ung thư phổi ở giai đoạn tiến triển, đã thất bại với nhiều phác đồ hóa trị trước đó.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 79 bệnh nhân ung thư phổi, biểu mô tuyến, có đột biến gen EGFR, thất bại với hóa trị, được điều trị bằng erlotinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Đáp ứng chủ quan

- Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình $2,3 \pm 0,7$ tuần.
- Tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau ngực 77,2%; ho 67,1% và khó thở 65,8%.
- Trung vị thời gian duy trì đáp ứng cơ năng: đau ngực 7,8 tháng; ho 8,4 tháng; khó thở 7,3 tháng.

Đáp ứng khách quan

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 36,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 70,9%.
- Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 57,1%.
- Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da và có đáp ứng với phác đồ hóa chất trước đó. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống thêm

- Thời gian SKTT trung bình là: $13,4 \pm 1,7$ (tháng), trung vị là: 8,3 (tháng) (tối thiểu: 2,0; tối đa: 65,0). Tỷ lệ SKTT 3 tháng là: 82,1%; 6 tháng: 68,6%; 1 năm: 32%.
- Thời gian STTB trung bình là: $15,4 \pm 1,8$ (tháng), trung vị là: 12,0 (tháng) (thấp nhất: 2,5; cao nhất: 65,0). Tỷ lệ STTB: 6 tháng: 74,1%; 1 năm: 52,3% và 2 năm: 19,0%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

Kết quả phân tích đa biến cho thấy các yếu tố độc lập ảnh hưởng tốt đến STKTT là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS <2 , đáp ứng phác đồ hóa chất trước, đột biến Exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban).

Các yếu tố độc lập ảnh hưởng tốt đến sống thêm toàn bộ là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS <2 , đột biến exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban).

2. Độc tính

Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số là độ I và II, rất ít gặp độc tính độ III và IV.

Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính là rất thấp lần lượt là 1,3% và 5,1%. Không có trường hợp nào bỏ điều trị do độc tính.

KIẾN NGHỊ

1. Erlotinib (Tarceva) nên được điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc nhằm cải thiện triệu chứng cơ năng, kéo dài thời gian sống thêm với độc tính thấp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Lê Thu Hà, Trần Văn Thuận (2016). 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*, số 993, tháng 1- năm 2016, trang 53-55.
2. Lê Thu Hà, Trần Đăng Khoa, Trần Nguyễn Bảo và cộng sự (2014). Bước đầu đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3 năm 2014, trang 146-149.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer World Health Organization (2013), *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lung Cancer*, truy cập ngày-2013, tại trang web http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Torre L. A, Bray F, Siegel R. L et al (2015), Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J Clin.* 65(2), 87-108.
3. R Ma J, Jemal A (2014), Cancer statics, *CA Cancer J Clin.* 64, 9-29.
4. Schiller J.H, Harrington, D, Belani, C.P, Langer, C, Sandler, A, Krook, J, Zhu, J, Johnson, D.H (2002), Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 346, 92-98.
5. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al (2013), Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*; 143:e, 341s-368s.
6. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al (1999), Gemcitabine as second- line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial., *J Clin Oncol.* 17, 2081-2085.
7. Pallis A.G, Serfass, L, Dziadziusko, R, van Meerbeeck, J.P, Fennell, D, Lacombe, D, Welch, J, Gridelli, C (2009), Targeted therapies in the treatment of advanced/metastatic NSCLC, *Eur. J. Cancer.*,. 45, 2473-2487.
8. Abbs B, Achalia R. M, Adelufosi A. O et al (2012), The 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 14-18 April 2012, Florence, Italy: summaries of oral sessions, *Schizophr Res.* 141(1), e1-e24.

9. Acalovschi M, Jayanthi V, Probert C. S et al (1992), Management of coeliac disease: a changing diagnostic approach but what value in follow up?, *Qual Health Care*. 1(1), 26-8.
10. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al (2005), Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer., *N Engl J Med* 353, 123-132.
11. Urata Y, Katakami N, Morita S. et al (2016), Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, *J Clin Oncol*. 34(27), 3248-57.
12. Organization. International Agency for Research on Cancer/World Health Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World wide in 2012.
13. Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2010), Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010, *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 24-25.
14. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận và cộng sự (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.
15. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. (2009), A review of human carcinogens- -Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish, *Lancet Oncol*(10), 1033-1034.
16. Subramanian J, Govindan R (2007), Lung cancer in never smokers: a review, *J Clin Oncol*. 25, 561-570.
17. Taylor R, Najafi F, Dobson A (2007), Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent, *Int J Epidemiol* 36, 1048-1059.
18. Bhatt VR, Batra R, Silberstein PT, Loberiza FR jr, Ganti AK (2015), Effect of smoking on survival from non-small-cell lung cancer: a retrospective Veterans Affairs Cancer Registry (VACCR) cohort analysis. *Med oncol*. 32(1), 339.

19. Wynes Murry W. (2015), *No strong association between lung cancer risk in women and reproductive history or hormone use*, truy cập ngày 26/6/2015, tại trang web www.iaslc.org.
20. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al (2013), The carcinogenicity of outdoor air pollution, *Lancet Oncol* 14, 1262-1263.
21. Darby S, Hill D, Deo H, et al. (2006), Residential radon and lung cancer - detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe, *Scand J Work Environ Health*. 32, 1, 1-83.
22. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al (2009), A review of human carcinogens - part C: metals, arsenic, dusts, and fibres., *Lancet Oncol*. 10, 453-454.
23. Fraumeni JF (1975), Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal, *J Natl Cancer Inst*, 55, 1039-1046.
24. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. (2009), Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 374, 1243-1251.
25. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al (2010), Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 102, 1413-1421.
26. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Cường, Trần Văn Thuận (2007), “Ung thư phổi”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, 176-187.
27. Ngô Quý Châu (2008), *Ung thư phổi*, Tập 28, nhà xuất bản Y học, 288.
28. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General (2006), Atlanta (GA)U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

29. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV (1996), Lung nodule enhancement at CT: prospective findings, *Radiology*. 201(2), 447-55.
30. Sat Sharma MD, *Imaging in Non-Small Cell Lung Cancer*, truy cập ngày 27-5-2014, tại trang web <http://www.emedicin.Medscape.com/article/358433>.
31. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al (2013), Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*. 143, e211S-250S.
32. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al (1987), A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 94, 679-684.
33. Yi CA, Shin KM, Lee KS, et al (2008), Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging, *Radiology*. 248, 632-642.
34. Schellinger PD et al (1999), Diagnostic accuracy of MRI compared to CT in patients with brain metastases, *J Neurooncol*, 44, 275-280.
35. Kernstine KH, Trapp JF, Croft DR, et al (1998), Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC), *J Clin Oncol*. 17, 458.
36. RJ Cerfolio (2004), The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non small cell lung cancer, *Ann Thorac Surg*. 78, 1017-23.
37. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al (1999), PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma, *Ann Thorac Surg*. 68, 1022-1028.
38. Mai Trọng Khoa (2013), PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi, *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, 245, 270.

39. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008), *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, 106-130.
40. Network National Comprehensive Cancer *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™): non-small-cell lung cancer. Version 3.2014*, truy cập ngày-5/29/2014 tại trang web www.nccn.org.
41. RC Larscheid (1998), Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors, *Chest*. 114(3), 704-709.
42. Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, et al (2011), Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial, *J Thorac Oncol*. 6, 1367-1372.
43. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994), Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients, *Eur J Cardiothorac Surg*. 8, 37-42.
44. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al (2005), Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions, *Endoscopy*. 37, 833-839.
45. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al (2006), Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer, *Chest*. 130, 710-718.
46. H Nakamura (2014), Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 20, 93-98.

47. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, et al (2008), horacoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance., *J Thorac Cardiovasc Surg.* 135, 642-647.
48. Travit WD, Brambilla E, Burke. AP, Alexander Marx, Andrew G Nicholson (2015), *WHO classification of Tumor of the lung, Pleura, Thymus and heart*, International Agency for Research on cancer, Lyon, 10-33.
49. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al (2010), EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors, *N Engl J Med.* 363, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979473>.
50. Choi YK, Takeuchi K, Soda M, et al (2008), Identification of novel isoforms of the EML-4ALK transforming gene in non-small cell lung cancer *Cancer Res.* 68, 76.
51. Horn L, Pao W (2009), EML4-ALK: horning on a new target in non-small cell lung cancer, *Jornal of Clinical Oncology* 27, 53.
52. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al (2013), Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer, *N Engl J Med.* 368, 2385-2394.
53. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al (2014), Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med.* 370, 1189-1197.
54. Pennell NA (2012), Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cleve Clin J Med.* 10, 847-856.
55. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al (2009), Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial, *Lancet.* 373, 1525-1531.
56. Henscheke Cl, Yankelevitz DF, et al (2006), Suvival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening, *N Engl J Med.* 355, 1763-1771.

57. Hashemi-Sadraei N, Pennell NA (2013), Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all?, *Curr Treat Options Oncol* 13, 478-490.
58. Ettinger DS (2012), Ten years of progress in non-small cell lung cancer., *J Natl Compr Canc Netw* 10, 292-295.
59. Smit EF, Meerbeeck JP, Lianes P, et al (2003), Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975, *J Clin Oncol.* 21, 3909-3917.
60. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al (2013), Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations., *J Clin Oncol.* 31, 3327-3334.
61. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 13, 239-246.
62. Chustecka Zosia (2015), Nivolumab in lung cancer shows "unprecedented" survival, *Medscape Oncology*.
63. Casas A, Llombart A, Martin M (2013), Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer, *Breast.* 22, 585-592.
64. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al (2003), Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases., *Clin Cancer Res.* 9, 2394-2399.
65. Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC (2012), Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view, *J Thorac Oncol.* 7, 1331-1336.
66. Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, et al (2011), Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer, *Ther Adv Med Oncol.* 3, 163-170.

67. Becker K, Xu Y (2014), Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation, *World J Clin Oncol.* 5, 560-567.
68. Sacher AG, Janne PA, Oxnard GR (2014), Management of acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cancer.* 120, 2289-2298.
69. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al (2006), Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med.* 355, 2542-2550.
70. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al (2013), LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both., *J Clin Oncol.* 31, 3335-3341.
71. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al (2013), Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1), *J Thorac Oncol.* 8, 229-237.
72. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al (2014), Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial, *Lancet.* 384, 665-673.
73. Langer CJ (2013), Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation- positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? , *J Clin Oncol* 31, 3303-3306.
74. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al (2012), Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. 13, 528-538.

75. Larsen JE, Minna JD (2011), Molecular biology of lung cancer: clinical implications, *Clin Chest Med.* 32, 703-740.
76. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM (2008), Lung cancer, *N Engl J Med.* 359, 1367-1380.
77. D M, T M. K, M S. et al (2013), Eosinophilic cystitis mimicking bladder tumour - a rare case report, *J Clin Diagn Res.* 7(10), 2282-3.
78. Aziz K, T M, Aziz S et al (2004), Evaluation and comparison of blood pressure profiles of Pakistani cohort of children, *J Coll Physicians Surg Pak.* 14(5), 314-8.
79. Forde PM, Ettinger DS. (2013), Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future, *Expert Rev Anticancer Ther.* 13, 745-758.
80. Pan-Chyr, Yang Yuankai Shi, Joseph Siu-kie Au, et al (2012), Molecular Epidemiological prospective study of EGFR mutation from Asian patients with advanced lung adenocarcinoma (PIONEER), *J Clin Oncol.* 30, 1534.
81. Marmor M. D, Skaria K. B. and Yarden Y (2004), Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58(3), 903-13.
82. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M et al (2007), Epidermal growth factor receptor gene mutations in atypical adenomatous hyperplasias of the lung, *Mod Pathol.* 20(9), 967-73.
83. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al (2014), Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs, *JAMA.* 311, 1998-2006.
84. Network Cancer Genome Atlas Research (2014), Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma, *Nature.* 511, 543-550.
85. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al (2011), Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors., *Sci Transl Med.* 3, 75-26.

86. Carey K. D, Garton A. J, Romero M. S et al (2006), Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, *Cancer Res.* 66(16), 8163-71.
87. Heist R. S and Christiani D (2009), EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity, *Pharmacogenomics.* 10(1), 59-68.
88. Hrustanovic G, Lee BJ, Bivona TG (2013), Mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies. *Cancer Biol Ther, Cancer Biol Ther.* 14, 304-314.
89. Yi-Long Wu Caicun Zhou, Cheng-Ping Hu et al (2014), Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol* 15, 213-22.
90. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al (2012), Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component, *Mol Cancer Ther.* 11, 2535-2540.
91. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al (2011), American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small- cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy, *J Clin Oncol.* 29, 2121-2127.
92. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al (2010), Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 11, 521-529.
93. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al (2009), Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma., *N Engl J Med.* 361, 947-57.

94. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B (2006), Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study, *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 1229-1235.
95. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al, Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): A randomised multicentre, open-label, phase 3 study, *Lancet Oncol.* 13, 300-308.
96. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al (2008), Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial, *Lancet*, 372, 1809-1818.
97. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al (2010), Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial, *J Clin Oncol.* 28, 744-752.
98. Nguyễn Tuyết Mai, Đỗ Huyền Nga (2013), Đánh giá hiệu quả điều trị của erlotinib trong bệnh ung thư phổi thể biểu mô tuyến tiến triển sau hóa trị phác đồ chuẩn, *Tạp chí Lao và Bệnh phổi* 3, 5.
99. Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc (2013), Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng erlotinib (Tarceva) tại khoa Phổi bệnh viện Chợ Rẫy, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 1(17), 5.
100. Y. L. Wu C Zhou, Y. Cheng, S. Lu, G. Chen, C. Huang et al (2011), A phase II study (CTONG0803) of erlotinib as second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with asymptomatic brain metastases (BM) after first-line chemotherapy (CT), *J Clin Oncol.* 29(suppl; abstr 7605).
101. Porta R, Sanchez-Torres J. M, Paz-Ares L et al (2011), Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation, *Eur Respir J.* 37(3), 624-31.

102. Kashima J, Okuma Y, Miwa M et al (2016), Survival of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, *Med Oncol.* 33(11), 129.
103. Ciardiello F, Tortora G (2008), EGFR antagonists in cancer treatment, *N Engl J Med.* 358, 1160-1174.
104. Resell R, Carcereny E, Gervais R, et al (2010), Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 13, 239-246.
105. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al (2011), First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial, *J Clin Oncol.* 30, 3002-3011.
106. Gandara DR, Grimminger P, Mack PC, et al (2010), Association of epidermal growth factor receptor activating mutations with low ERCC1 gene expression in non - small cell lung cancer, *J Thorac Oncol.* 5, 1933-8.
107. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al (2009), Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 36, 958-67.
108. Lee JK, Shin JY, Kim S, et al (2013), Primary resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study. *Ann Oncol*; 24:2080–7. 24, 2080-7.
109. Zhang Y, Sun Y, Wang L, et al (2013), Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials, *Oncol Target ther.* 29, 1771-7.

110. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al (2004), EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science*. 304, 1497-1500.
111. Aaronson N. K, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993), The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, *J Natl Cancer Inst*. 85(5), 365-76.
112. Bergman B, Aaronson N. K, Ahmedzai S et al (1994), The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life, *Eur J Cancer*. 30a(5), 635-42.
113. Eisenhauer E. A, Therasse P, Bogaerts J. et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*. 45(2), 228-47.
114. Lara P. N, Jr, Redman M. W, Kelly K. et al (2008), Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials, *J Clin Oncol*. 26(3), 463-7.
115. Institute National Institutes of Health - National Cancer (2009), The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Event.
116. Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, và CS (2014), Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. số 2, 7.
117. Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà, và CS (2010), Ung thư phổi tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. Số 1, 3.
118. Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, và CS (2014), So sánh đáp ứng và độc tính hóa chất phác đồ Paclitaxel-Cisplatin và Etoposide-Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2, 9.

119. Trần Nguyên Bảo (2015), *Đánh giá hiệu quả Docetaxel trong điều trị bước 2 ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội*, Khoa nội 1 - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
120. Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Tạ Thành Văn, và CS (2014), Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR, *Tạp chí nghiên cứu y học*. Phụ trương 91, 7.
121. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG et al (2013), Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*. 143(5 Suppl), e1S-29S.
122. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al (2013), 50-year trends in smoking-related mortality in the United States, *N engl J med*. 368, 351-364.
123. Shi Y, Au J. S, Thongprasert S et al (2014), A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER), *J Thorac Oncol*. 9(2), 154-62.
124. Trần Đình Thanh, Nguyễn Thiện Nhân, Võ Trần Ái Trâm, và CS (2013), Đánh giá kết quả phác đồ Gemcitabine-carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 1, 8.
125. Enewold L and Thomas A (2016), Real-World Patterns of EGFR Testing and Treatment with Erlotinib for Non-Small Cell Lung Cancer in the United States, *PLoS One*. 11(6), e0156728.
126. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuán, Nguyễn Tuyết Mai (2010), Điều trị nội khoa bệnh ung thư, *Ung thư phổi*, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7, 81-93.

127. Mujoomdar A, Austin J. H, Malhotra R et al (2007), Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases, *Radiology*. 242(3), 882-8.
128. Barnholtz-Sloan J. S, Sloan A. E, Davis F. G et al (2004), Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System, *J Clin Oncol*. 22(14), 2865-72.
129. Sekine A, Kato T, Hagiwara E et al (2012), Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features, *Lung Cancer*. 77(1), 64-9.
130. Lê Thị Hợp, Trần Văn Thuấn (2013), Dinh dưỡng trong từng bệnh cụ thể, hội chứng suy kiệt chán ăn và sút cân trong ung thư, *Dinh dưỡng hợp lý phòng bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
131. Kawaguchi T, Ando M, Asami K et al (2014), Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA), *J Clin Oncol*. 32(18), 1902-8.
132. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J et al (2013), Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study, *Cancer*. 119(15), 2754-64.
133. Sheikh N and Chambers CR (2013), Efficacy vs. effectiveness: erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, *J Oncol Pharm Pract*. 19(3), 228-36.
134. Tsim M, Cavuto S, Lutman FR, et al (2010), Staging of Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC), *Respir Med*. 104, 1767-1774.
135. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al (2011), International Association for the study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of Lung adenocarcinoma., *J Thorac Oncol*. 6, 244-285.

136. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và CS (2016), Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2 (Cận lâm sàng - Hệ thống tạo huyết), 7.
137. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M et al (2016), Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study, *J Clin Oncol*. 34(19), 2247-57.
138. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C et al (2012), First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial, *J Clin Oncol*. 30(24), 3002-11.
139. Di Maio M, Leighl N. B, Gallo C et al (2012), Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer, *J Thorac Oncol*. 7(12), 1830-44.
140. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al (2011), Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study, *Lancet Oncol*, 12, 735-724.
141. Zhou C, Wu YL, Chen G et al (2011), Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) *J Clin Oncol*. 29(Suppl 15), 7520.
142. Socinski MA, Patel JD, Garon EB, et al (2013), PointBreak: A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*. 31, 4349-4357.

143. Patel J, Socinski MA, Garon EB, et al (2012), A randomized, open-label, phase 3, superiority study of pemetrexed (Pem)+carboplatin (Cb)+bevacizumab (B) followed by maintenance Pem+B versus paclitaxel (Pac)+Cb+B followed by maintenance B in patients (pts) with stage IIIB or IV non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC) [abstract]. *J Thorac Oncol.* 7.
144. Lim SH, Lee JY, Sun JM et al (2014), Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21, *J Thorac Oncol.* 9(4), 506-11.
145. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, et al (2013), Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 14, 981-988.
146. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al (2012), Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol* 13, 239-246.
147. Deng Y, Feng W, Wu J et al (2014), The concentration of erlotinib in the cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer, *Mol Clin Oncol.* 2(1), 116-120.
148. Lee S M, Lewanski C R, Counsell N et al (2014), Randomized trial of erlotinib plus whole-brain radiotherapy for NSCLC patients with multiple brain metastases, *J Natl Cancer Inst.* 106(7).
149. He Y, Sun W, Wang Y et al (2016), Comparison of erlotinib and pemetrexed as second-/third-line treatment for lung adenocarcinoma patients with asymptomatic brain metastases, *Onco Targets Ther.* 9, 2409-14.
150. Li H, Zhang X, Cao J et al (2015), Exon 19 deletion of epidermal growth factor receptor is associated with prolonged survival in brain metastases from non-small-cell lung cancer, *Tumour Biol.* 36(12), 9251-8.

151. Lee S. M, Khan I, Upadhyay S et al (2012), First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 13(11), 1161-70.
152. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A. et al (2015), Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation, *Health Technol Assess.* 19(47), 1-134.
153. Mandrekar SJ, Qi Y, Hillman SL et al (2010), Endpoints in phase II trials for advanced non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol.* 5(1), 3-9.
154. Mok T, Yang J. J and Lam K. C (2013), Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line-is there a difference?, *J Clin Oncol.* 31(8), 1081-8.
155. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al (2011), Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 29(Suppl 15).
156. Lin J. J, Cardarella S, Lydon C. A et al (2016), Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs, *J Thorac Oncol.* 11(4), 556-65.
157. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al (2009), mpact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials, *Clin Cancer Res.* 15:5267-5273.

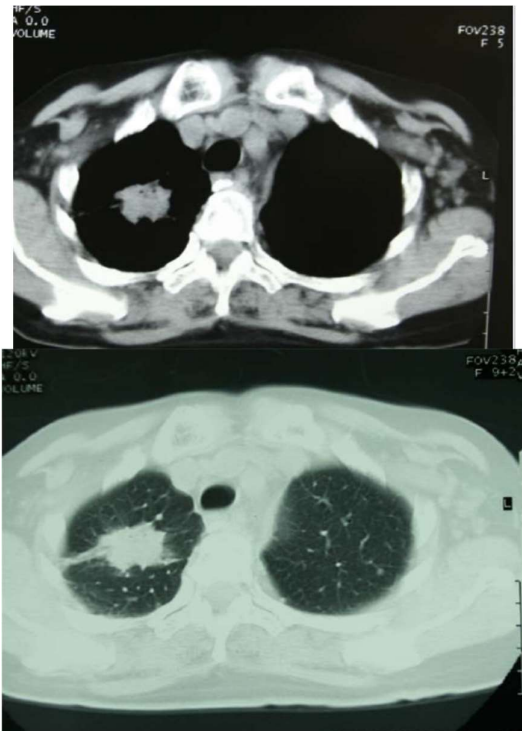
158. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M et al (2012), Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials, *Lung Cancer*. 78(1), 8-15.
159. Yamazaki N, Kiyohara Y, Kudoh S et al (2016), Optimal strength and timing of steroids in the management of erlotinib-related skin toxicities in a post-marketing surveillance study (POLARSTAR) of 9909 non-small-cell lung cancer patients, *Int J Clin Oncol*. 21(2), 248-53.
160. Gemma A, Kudoh S, Ando M et al (2014), Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer, *Cancer Sci*. 105(12), 1584-90.
161. Ling J, Fettner S, Lum BL et al (2008), Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals, *Anticancer Drugs*. 19(2), 209-16.
162. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al (1982), Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Oncol*. 5(6), 649-55.
163. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al (2011), Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, *Lancet Oncol*. 12(5), 489-95.

PHỤ LỤC 1

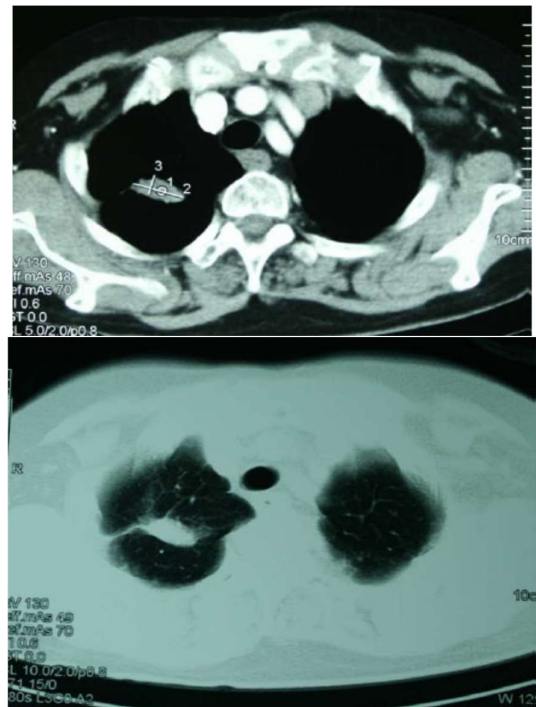
CÁC HÌNH ẢNH MINH HỌA

BN Nguyễn Thị L - SHS 1850/07. Ngày vào viện: 24/04/2012.

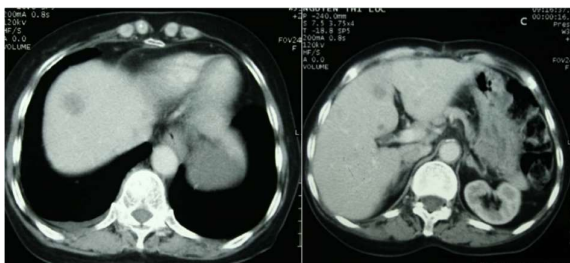
Chẩn đoán: ung thư phổi Phải giai đoạn IV-di căn gan, não



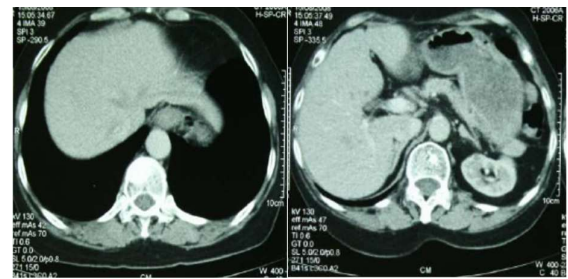
Trước điều trị



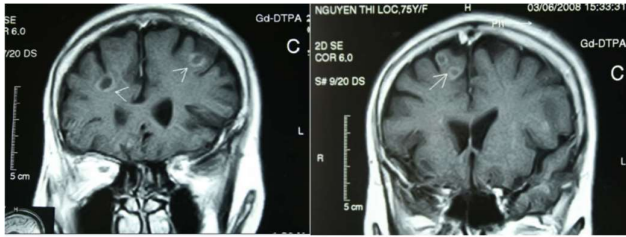
Sau điều trị 4 tháng bệnh đáp ứng 1 phần, kích thước u giảm



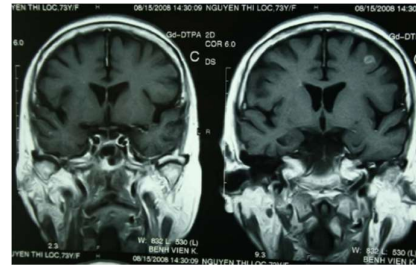
Tổn thương gan đa ổ trước điều trị



Tổn thương gan biến mất hoàn toàn



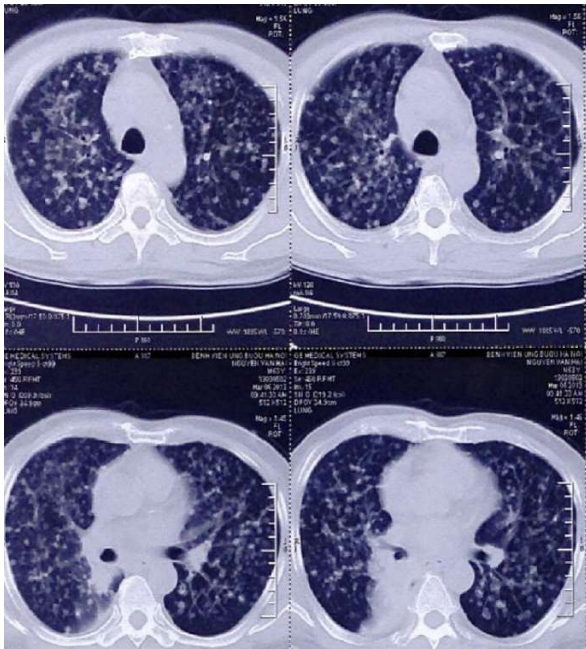
Tồn thương di căn não đa ổ



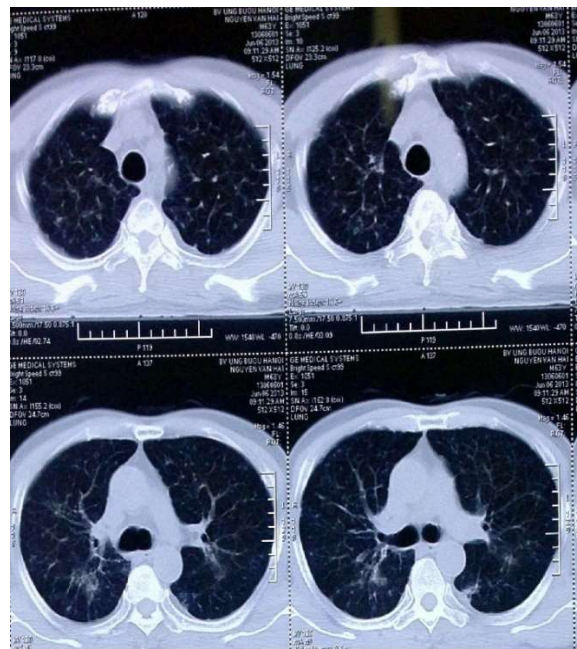
Sau 4 tháng điều trị, kích thước và số lượng tổn thương di căn não giảm

BN Nguyễn Văn H- SHS 1661-13. Ngày vào viện 05/03/2013

Chẩn đoán: ung thư phổi phải giai đoạn IV – di căn phổi đối bên



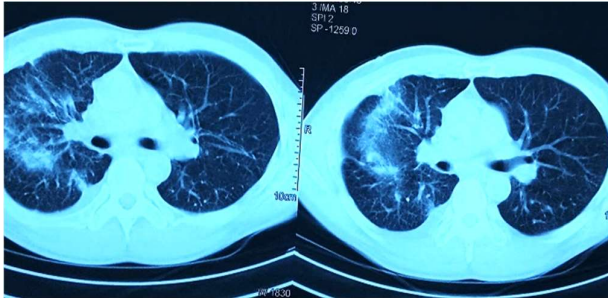
Tồn thương hai bên phổi



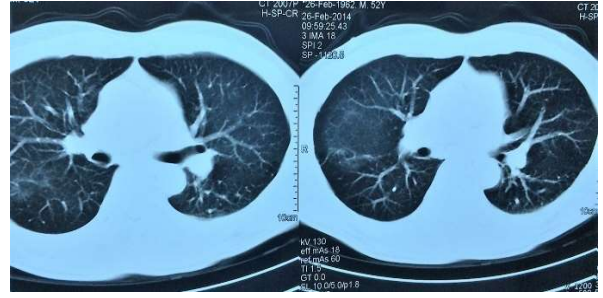
Đáp ứng một phần tổn thương phổi

BN Nguyễn Xuân C – SHS 9011/09. Ngày vào viện 07/12/2009

Chẩn đoán: ung thư phổi phải tái phát di căn não, phổi đối bên



Trước điều trị



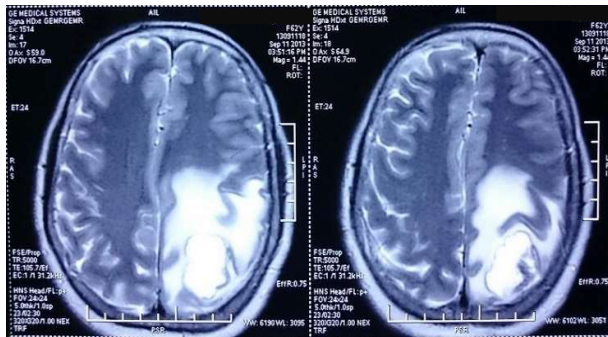
Sau điều trị 4 tháng



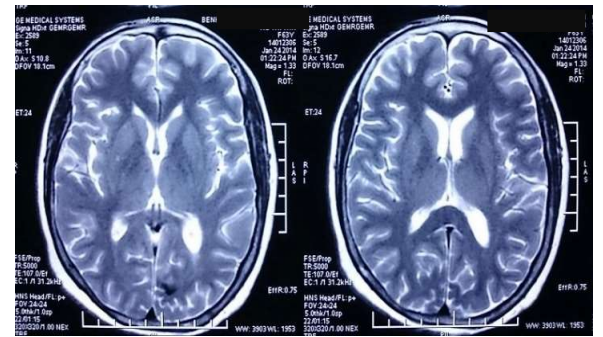
Sau 1 năm bệnh đáp ứng hoàn toàn



Sau 2 năm, bệnh ổn định



Tổn thương não trước điều trị



Tổn thương não sau điều trị 4 tháng



Tác dụng phụ trên da độ II sau tuần thứ 2 điều trị với erlotinib

PHỤ LỤC 2

MỘT SỐ CHỈ TIÊU, TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Giai đoạn muộn – Advanced stage hay late stage: khối u đã xâm lấn hoặc lan sang các vị trí hoặc cơ quan khác trong cơ thể, không có khả năng chữa khỏi hoặc kiểm soát bệnh bằng các phương pháp điều trị tại chỗ.

(Theo *NCI Dictionary of Cancer Terms – National Cancer Institute – advanced-stage cancer / late-stage cancer*

Truy cập <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>)

Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG và chỉ số khối cơ thể BMI

Chỉ số toàn trạng ECOG PS [162]:

- 0: Hoạt động bình thường.
- 1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.
- 2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.
- 3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.
- 4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) [163]

$$\text{Cách tính: } \text{BMI} = \frac{W}{H^2}$$

Trong đó: W là cân nặng cơ thể tính theo kilogram (Kg)

H là chiều cao cơ thể tính theo metre (m)

Phân loại (cho người lớn, > 20 tuổi)

- BMI < 18,5: Gày (thiếu cân)
- BMI=18,5-24,9: Bình thường
- BMI ≥ 25: Béo (thừa cân)

Tiêu chuẩn hút thuốc và không hút thuốc [122]:

Không hút thuốc: bao gồm những người không bao giờ hút hay đã từng hút. Không bao giờ hút thuốc: người lớn không bao giờ hút thuốc hoặc hút ít hơn 100 điếu trong cả cuộc đời. Đã từng hút: người lớn đã hút ít nhất 100 điếu nhưng hiện nay không còn hút nữa.

Hút thuốc: Đã hút trên 100 điếu và hiện đang hút thuốc lá trong vòng 28 ngày trở lại đây.

- Đối với thuốc lá: 1 (g) tương đương 1 điếu thuốc lá=0,05 bao
(Theo Australia and NZ Ministry of Health – Definitions of smoking status
Truy cập <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/tobacco-control-guidance-practitioners/definitions-smoking-status>
Và Thun MJ Carter BD, Feskanich D, et al (2013), 50-year trends in smoking-related mortality in the United States, N engl J med. 368, 351-364)

PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH

Phân độ độc tính trên da theo tiêu chuẩn của NCI-CTC [115]

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nổi ban	Không	Nổi ban dạng chấm hay mụn, hồng ban lan toả không triệu chứng	Nổi ban dạng chấm hoặc mụn lan toả kèm theo ngứa hoặc các triệu chứng khác hay tróc vảy tại chỗ tại vùng khác <50% diện tích da cơ thể	Ban dạng chấm, hồng ban, mụn mủ hoặc bong nước hay tróc vảy ≥50% diện tích da cơ thể	Viêm tróc cả mảng da hoặc viêm da dạng loét
Khô da	Không	Được kiểm soát với các thuốc làm mềm da	Không kiểm soát được với các thuốc làm mềm da		
Hồng ban	Không		Thưa, rải rác	Nặng, lan toả hay gây đau do viêm cần phải truyền dịch	Đe dọa sự sống, tróc da, viêm loét da
Ngứa	Không	Nhẹ, khu trú, tự khỏi hay điều trị khỏi bằng thuốc bôi tại chỗ	Nhiều, lan rộng, tự khỏi hay điều trị khỏi bằng thuốc dùng toàn thân	Nặng, lan rộng, khó kiểm soát dù có điều trị	
Hội chứng bàn tay, bàn chân	Không	Thay đổi trên da, viêm da gây đau (hồng ban, tróc da)	Thay đổi gây đau nhưng không ảnh hưởng nặng	Đau nhiều, ảnh hưởng nặng	
Thay đổi móng	Không	Đổi màu, sần sùi, rỗ móng	Mất một phần hoặc hoàn toàn móng, đau nền móng.		
Thay đổi sắc tố da	Không	Thay đổi sắc tố khu trú	Lan rộng		
Nhiễm trùng	Không	Đau, ngứa, đỏ	Đau, sưng nề với phản ứng viêm	Loét, hoại tử kéo dài hay buộc phải phẫu thuật	

Phân độ độc tính huyết học theo tiêu chuẩn của NCI - CTC

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Huyết học:					
Bạch cầu (G/l)	> 4	3 – 3,9	2 – 2,9	1 – 1,9	< 1
Tiểu cầu (x10)	BT	75 – BT	50 – 74,9	25 – 49,9	< 25
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100-BT	80-100	65-79	< 65
Huyết sắc tố (mmol/l)	BT	6,2-BT	4,9-6,2	4-4,9	< 4
Bạch cầu hạt (G/l)	> 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Độc tính trên hệ tiêu hóa:					
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	Không	1lần/24h	2-5 lần/24h	6-10 lần/24h	>10 lần/24h hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Ỉa chảy	Không	2–3 lần/ngày	4-6 lần/ngày chuột rút mức độ nhẹ	7-9 lần/ngày, ỉa són, hoặc chuột rút mức độ nặng	10 lần/ngày, ỉa máu đại thể hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Viêm loét dạ dày	Không	Cần điều trị thuốc trung hòa acid	Cần điều trị bằng thuốc mạnh tích cực, không cần mổ	Không kiểm soát được bằng thuốc, cần mổ	Thủng hoặc chảy máu
Dị ứng	Không	Rất nhỏ, sốt do thuốc < 38 độ C (< 100,4 độ F)	Nổi mào đay, sốt do thuốc > 38 độ C (100,4 độ F)	Bệnh huyết thanh, co thắt phế quản, yêu cầu nuôi dưỡng ngoài hệ tiêu hóa	Sốc phản vệ
Gan:					
Billirubin	BT	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	> 3 lần BT
SGOT, SGPT	BT	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Thận:					
Creatinine	BT	< 1,5 lần BT	1,5-3 lần BT	3,1-6 lần BT	> 6 lần BT
Ure (mmol/l)	BT hoặc < 7,5	7,6-10,9	11-18	>18	

Phân độ các tác dụng không mong muốn khác

Độ độc tính Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Đau khớp	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Đau cơ	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, di cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân

PHỤ LỤC 3
BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG
EORTC – C30-LC13
(Dành cho triệu chứng ho, khó thở, đau ngực)

PHẦN DÀNH CHO BÁC SĨ

TÊN BỆNH NHÂN:

MÃ HỒ SƠ:.....

LẦN.....

Ngày lấy thông tin:

PHẦN DÀNH CHO BỆNH NHÂN VÀ GIA ĐÌNH

Xin kính chào ông (bà) và gia đình, chúng tôi rất quan tâm đến kết quả sau thời gian điều trị bệnh của ông bà tại bệnh viện. Hơn nữa để có thể giúp cho các bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi như của ông bà cũng như giúp các bác sĩ phục vụ sức khỏe nhân dân ngày càng tốt hơn. Chúng tôi rất mong ông bà hoặc thân nhân trong gia đình vui lòng cho biết tình hình sức khỏe của bệnh nhân trong thời gian vừa qua bằng cách trả lời theo bảng câu hỏi dưới đây:

Họ và tên BN:

Tuổi

Giới: Nam/nữ

Địa chỉ:

Xin khoanh tròn hoặc đánh dấu một con số cho mỗi hàng để cho biết câu trả lời nào đúng nhất cho bệnh nhân trong 7 ngày qua.

	<u>TRIỆU CHỨNG HO</u>	Chút ít	Đôi chút	Khá nhiều	Rất nhiều
	Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này				
6	Ông (bà) ho nhiều đến mức nào	1	2	3	4
7	Ông (bà) có ho ra máu không?	1	2	3	4

	<u>TRIỆU CHỨNG ĐAU NGỰC</u>	Hoàn toàn không	Chút ít	Đôi chút	Khá nhiều	Rất nhiều
	Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này					
8	Ông (bà) có bị đau ở bất kì đâu không?	0	1	2	3	4
9	Con đau có gây khó khăn cho ông (bà) đến việc hàng ngày không?	0	1	2	3	4
10	Ông (bà) có bị đau ngực không?	0	1	2	3	4
11	Ông (bà) có cần phải dùng thuốc giảm đau không? Nếu có, thuốc giúp giảm đau không?	0	1	2	3	4

	<u>TRIỆU CHỨNG KHÓ THỞ</u>	Hoàn toàn không	Chút ít	Đôi chút	Khá nhiều	Rất nhiều
	Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này					
12	Ông (bà) có bị khó thở khi nghỉ ngơi không?	0	1	2	3	4
13	Ông (bà) có bị khó thở khi đi bộ không?	0		2	3	4
14	Ông (bà) có bị khó thở khi leo cầu thang hoặc đi bộ một đoạn dài không?	0	1	2	3	4

PHỤ LỤC 4

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Phần hành chính:

Số hồ sơ:

1. Họ và tên :.....Tuổi :.....Giới : Nam :1 ; Nữ :2
2. Nghề nghiệp :.....
3. Địa chỉ :.....
Địa chỉ liên lạc :.....
Điện thoại liên lạc.....
4. Ngày vào viện :.....
5. Ngày ra viện :.....
6. BS điều trịbệnh viện.....

II. Thông tin điều trị ban đầu:

1. Thông tin chung:

- Thói quen hút thuốc : (Không: 0, thuốc lá: 1 , thuốc lào 2, cả 2 loại: 3) Số bao: /ngày Số năm :

- Chẩn đoán ban đầu:

- Lý do vào viện khi tái phát: (Ho kéo dài: 1, đau ngực: 2, khạc đờm: 3, khái huyết: 4, khó thở: 5)

-Thời gian bắt đầu bị bệnh:

2 .Điều trị trước:

	HC bước 1	HC bước 2	HC bước 3
Năm ĐT			
Vị trí tổn thương			
Phác đồ (số ck)			
Đáp ứng 3 đợt			
PFS(tháng)			

- Vị trí tổn thương :

+ Tại phổi : Phải : 1 trái : 2

+ Di căn: TDMP :1, gan :2, thận:4, xương:5, não:6

- Đáp ứng: Hoàn toàn: 1, một phần: 2, giữ nguyên: 3, bệnh tiến triển:4

III. Thông tin trước điều trị Tarceva :

1. Toàn trạng : ECOG 0: , 1: , 2: , 3:

2. Lâm sàng

- Triệu chứng toàn thân: Sốt:, Sút cân:, Chán ăn:

- Các triệu chứng hô hấp :

+ Ho: khan:1 có đờm:2 đờm máu:3

+ Khó thở : Có :1 Không:2

- Các triệu chứng chèn ép:

+ Đau ngực :Có:1 Không: 0

+ Mức độ , :.....

+ TC khác:.....

- Các hội chứng cận u:

+ HC Pierre Marie: Có:1 Không: 0

+ Pancost Tobias : Có:1 Không: 0

-Hội chứng tràn dịch màng phổi: Có:1 Không: 0

-Hội chứng đông đặc: Có:1 Không: 0

- Hạch ngoại biên :(Hạch TĐ cùng bên , TĐ đối bên 2, Nơi khác 3)

- Triệu chứng di căn : Gan 1 , Não 2, Xương 3, Thận 5 ,TDMP 6

Mức độ TC di căn :

2. Cận lâm sàng:

* Khối u:

+ Vị trí: Trên phải , giữa phải , dưới phải , Trên trái , dưới trái , kích thước :

+ Xâm lấn trung thất Xâm lấn thành ngực Xâm lấn cơ hoành

- Tràn dịch màng phổi ác tính: Có Không

- M 2 phổi :

* Hạch: N1□, N2□, N3□

*Tổn thương di căn: .

Vị trí	Số lượng	Kích thước

* Chỉ số CEA:

Chỉ số Cyffra:

* Tình trạng đột biến EGFR: không □: exon 19□, exon 20□, exon 21□
(ghi cụ thể loại đột biến : vd L858R)

- XN khác:.....

4. Điều trị Tarceva

Ngày bắt đầu điều trị :.....

Kết thúc ngày :

Ngừng điều trịLý do

*Điều trị phối hợp trong thời gián điều trị Tarceva:

Xạ trị : Tại u Tại não:

Thuốc :.....

Giảm liều thuốc (viên, mg) :.....sau điều trị Tarceva (ngày) :

Dừng thuốc giảm đau :.....

5. Tác dụng phụ :

	Ngày bắt đầu xuất hiện (vị trí)	Độ	Ngày hết	Hiện tại
Sẩn mụn (Vị trí)				
Ban đỏ				
Khô da				
Ngứa				
RLTH				
Nôn, buồn nôn				

Viêm dạ dày				
Viêm kết mạc				
Mệt mỏi				
Chán ăn				
Rụng tóc				
Huyết học HC/BC/TC.....				
SH Ure, creatine, Bi..				
Khác				

* Ghi chú khác :

* Phải giảm liều , liều giảm :.....,

+ Thời gian dùng liều giảm : Từ ngày :..... đến ngày.....

+ Lý do chính để giảm liều

* Dừng điều trị , tạm thời , dừng hẳn

lý do :.....

6. Đáp ứng điều trị:

*Đáp ứng cơ năng : Đánh giá lượng hóa dựa trên bộ câu hỏi EORTC QLC 30-LC13

Ho : Cải thiện:1 Giữ nguyên: 2 Tiến triển: 3

Khó thở : Cải thiện:1 Giữ nguyên: 2 Tiến triển: 3

Đau ngực : Cải thiện:1 Giữ nguyên: 2 Tiến triển: 3

Triệu chứng	Đáp ứng	Thời gian bắt đầu giảm (tháng)	Thời gian xuất hiện triệu chứng nặng thêm (tháng)
Ho			
Khó thở			
Đau ngực			

*Đáp ứng thực thể :

Sau 2 tháng	4 tháng	6 tháng	8 tháng	10 tháng
12 tháng	14 tháng	16 tháng	20 tháng	22 tháng

7. Theo dõi sau điều trị

Ngày có thông tin cuối :.....

Còn sống , không tái phát , di căn

Còn sống , có tái phát , di căn

Di căn : Gan Não Xương thận

Đã chết : Ngàythángnăm

+ Do ung thư

+ Do các bệnh khác

+ Không rõ

PHỤ LỤC 5
THƯ TÌM HIỂU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Kính gửi ông (bà):

Địa chỉ:

Xin kính chào ông (bà) và gia đình, chúng tôi rất quan tâm đến kết quả sau thời gian điều trị bệnh của ông bà tại bệnh viện. Hơn nữa để có thể giúp cho các bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi như của ông bà cũng như giúp các bác sĩ phục vụ sức khỏe nhân dân ngày càng tốt hơn. Chúng tôi rất mong ông bà hoặc thân nhân trong gia đình vui lòng cho biết tình hình sức khỏe của bệnh nhân trong thời gian vừa qua bằng cách trả lời theo bảng câu hỏi dưới đây:

Bệnh nhân hiện nay:

Còn sống Đã mất

1. Nếu còn sống xin vui lòng trả lời câu hỏi dưới đây:

– Sức khỏe chung của ông (bà) hiện nay:

Bình thường Suy giảm Kém, liệt giường

– Triệu chứng gây khó chịu nhất cho ông (bà) hiện nay là gì?

.....
.....

Nếu có điều gì không may xảy ra với người bệnh (đã mất):

Chúng tôi xin chân thành chia buồn cùng gia đình và mong gia đình cho biết một số thông tin sau:

Theo gia đình, bệnh nhân đã mất do:

Bệnh ung thư Tai nạn Bệnh khác

Thời gian mất: ngày tháng..... năm.....

*Xin vui lòng bỏ bản câu hỏi này vào phong bì dán tem và gửi bưu điện sớm cho chúng tôi theo địa chỉ: **Thạc sĩ-Bác sĩ Lê Thu Hà, Trưởng khoa Nội 1 – Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Địa chỉ: số 42A - Thanh Nhàn – Hai Bà Trưng – Hà Nội.***

Hoặc liên lạc theo số điện thoại: 0913092291

Xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ của ông (bà) và gia đình!

Ngày tháng..... năm

(Người trả lời ghi rõ họ và tên)

PHỤ LỤC 6
GIẤY ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

GIẤY CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên tôi là:

Giới:

Năm sinh:

Địa chỉ :

Sau khi được nghe bác sĩ giải thích về tình hình bệnh tật của tôi; phương hướng điều trị; phân tích ưu nhược điểm của phương pháp điều trị; các bước tiến hành điều trị; các nguy cơ có thể xảy ra; các thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật, **tôi xin đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu: “Nghiên cứu hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn”**

Tôi xin cam kết chấp hành mọi quy định của nghiên cứu này và chấp nhận những rủi ro có thể xảy ra.

Hà Nội, ngày tháng năm

Người viết

Họ và tên (chữ ký)