

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐỖ THỊ PHƯƠNG CHUNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
GEFITINIB TRONG UNG THƯ PHỔI  
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TÁI PHÁT, DI CĂN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



**ĐỖ THỊ PHƯƠNG CHUNG**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
GEFITINIB TRONG UNG THƯ PHỔI  
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TÁI PHÁT, DI CĂN**

Chuyên ngành : Ung Thư

Mã số : 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

1. GS.TS. TRẦN VĂN THUẤN
2. PGS.TS. NGUYỄN LAM HÒA

**HÀ NỘI - 2020**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đỗ Thị Phương Chung, nghiên cứu sinh khóa 31 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 Thầy GS.TS. Trần Văn Thuận và PGS.TS. Nguyễn Lam Hòa.
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      tháng      năm 2020*

**Người cam đoan**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	:	(American Joint Committee on Cancer). Hiệp hội Ung thư Mỹ
ASCO	:	(American society of clinical oncology). Hiệp hội lâm sàng ung thư quốc gia Mỹ
BN	:	Bệnh nhân
BT	:	Bình thường
BTT	:	Bệnh tiến triển
BGN	:	Bệnh giữ nguyên
CEA	:	(Carcino Embryonic Antigen). Kháng nguyên biểu mô phôi
ĐƯ	:	Đáp ứng
ĐƯHT	:	Đáp ứng hoàn toàn
ĐƯMP	:	Đáp ứng một phần
ECOG PS	:	Chỉ số toàn trạng ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EGFR	:	(Epidemal Grow factor Receptor) Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô.
ESMO	:	Hội nội khoa ung thư Châu Âu (European Society for Medical Oncology)
FDG	:	Fluorodeoxyglucose
HXĐT	:	Hóa xạ đồng thời
IARC	:	Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Reasearch on Cancer)
IASLC	:	Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (International Association of the Study of Lung Cancer)

PFS	:	(Progressive Free Survival) Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.
MRI	:	Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)
NCCN	:	Mạng ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network)
RECIST	:	(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc.
OS	:	(Overall survival) Thời gian sống thêm toàn bộ
PT	:	Phẫu thuật
TKI	:	(Tyrosin Kinase Inhibitor) Ức chế tyrosin kinase
STTB	:	Sống thêm toàn bộ
STKTT	:	Sống thêm không tiến triển
UICC	:	Union International Contre la Cancer Ủy ban phòng chống ung thư quốc tế
UT	:	Ung thư
UTBM	:	Ung thư biểu mô
UTP	:	Ung thư phổi.
UTPKTBN	:	Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ
UTPTBN	:	Ung thư phổi tế bào nhỏ
VEGF	:	(Vascular endothelial growth factor ) Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu
WHO	:	World Health Organization Tổ chức Y tế thế giới

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. BỆNH SINH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN.....	3
1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI.....	5
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng.....	5
1.2.2. Cận lâm sàng.....	7
1.2.3. Chẩn đoán xác định.....	16
1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	16
1.2.5. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn.....	19
1.3. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ PHỔI.....	21
1.4. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ.....	22
1.4.1. Các phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.....	22
1.4.2. Điều trị theo giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ.....	28
1.5. EGFR TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ ĐIỀU TRỊ UTPKTBN ...	38
1.5.1. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô EGFR.....	38
1.5.2. Cơ chế tác dụng của thuốc EGFR TKIs.....	39
1.5.3. Các thế hệ của thuốc EGFR TKIs.....	40
1.5.4. Đột biến EGFR.....	40
1.5.5. Các phương pháp phát hiện đột biến hiện nay.....	41
1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GEFITINIB.....	42
1.7. THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU.....	47
1.7.1. Công thức hóa học.....	47
1.7.2. Cơ chế hoạt động.....	47
1.7.3. Chỉ định của thuốc Iressa.....	48
1.7.4. Cách dùng.....	48
1.8. NHỮNG CỘT MỐC TRÊN CON ĐƯỜNG PHÁT TRIỂN CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ TYROSIN KINASE EGFR.....	48
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	52
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	52

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	52
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	52
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	53
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	53
2.2.2. Cỡ mẫu.....	53
2.2.3. Thu thập thông tin.....	53
2.3. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH.....	54
2.3.1. Thu thập thông tin về tiền sử và điều trị hóa chất trước đó:.....	54
2.3.2. Thu thập thông tin trước điều trị Gefitinib.....	54
2.3.3. Điều trị với Gefitinib.....	55
2.3.4. Đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn.....	57
2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	63
2.5. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	64
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	66
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU.....	66
3.1.1. Tuổi.....	66
3.1.2. Giới.....	66
3.1.3. Tiền sử hút thuốc.....	67
3.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị.....	67
3.1.5. Chỉ số toàn trạng cơ thể.....	68
3.1.6. Chỉ số khối cơ thể BMI.....	68
3.1.7. Đặc điểm di căn.....	69
3.1.8. Số lượng cơ quan di căn.....	69
3.1.9. Số lượng phác đồ đã dùng.....	70
3.1.10. Đáp ứng với hóa trị trước đó.....	71
3.1.11. Xét nghiệm đột biến.....	71
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	72
3.2.1. Số tháng sử dụng thuốc gefitinib.....	72
3.2.2. Đáp ứng điều trị.....	73
3.2.3. Thời gian sống thêm.....	78
3.3. ĐỘC TÍNH.....	93

3.3.1. Độc tính trên huyết học .....	93
3.3.2. Độc tính trên gan, thận.....	94
3.3.3. Độc tính trên da .....	95
3.3.4. Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	95
3.3.5. Các độc tính khác.....	96
3.3.6. Bảng phân bố độc tính .....	96
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	97
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	97
4.1.1. Tuổi và giới.....	97
4.1.2. Tiền sử hút thuốc .....	98
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng .....	99
4.1.4. Chỉ số toàn trạng.....	101
4.1.5. Đặc điểm di căn .....	101
4.1.6. Đặc điểm điều trị hóa chất trước đó .....	102
4.1.7. Xét nghiệm đột biến gen.....	103
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	104
4.2.1. Đặc điểm các phương pháp điều trị.....	104
4.2.2. Đáp ứng chủ quan .....	105
4.2.3. Đáp ứng khách quan .....	108
4.2.4. Thời gian sống thêm không tiến triển.....	111
4.2.5. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	113
4.2.6. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm .....	114
4.2.7. Độc tính.....	120
KẾT LUẬN .....	127
KIẾN NGHỊ .....	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC	
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Các giai đoạn trong UTPKTBN.....	18
Bảng 1.2.	Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử EGFR và KRAS của các typ UTBM tuyến phổi.....	22
Bảng 1.3.	Một số thuốc điều trị nhắm trúng đích tương ứng loại đột biến gen.....	36
Bảng 1.4.	Một số nghiên cứu điều trị Gefitinib bước 1 .....	45
Bảng 2.1.	Các thông số và câu hỏi sử dụng trong bộ câu hỏi đánh giá đáp ứng cơ năng.....	58
Bảng 3.1.	Triệu chứng lâm sàng trước điều trị .....	67
Bảng 3.2.	Chỉ số toàn trạng cơ thể .....	68
Bảng 3.3.	Chỉ số khối cơ thể BMI.....	68
Bảng 3.4.	Đặc điểm di căn .....	69
Bảng 3.5.	Số lượng cơ quan di căn.....	69
Bảng 3.6.	Số lượng phác đồ đã dùng.....	70
Bảng 3.7.	Phân bố các phác đồ đã sử dụng.....	70
Bảng 3.8.	Đáp ứng với hóa trị trước đó.....	71
Bảng 3.9.	Thời gian STKTT với các phác đồ hóa trị đã sử dụng. ....	71
Bảng 3.10.	Xét nghiệm đột biến.....	71
Bảng 3.11.	Số tháng sử dụng thuốc gefitinib .....	72
Bảng 3.12.	Các phương pháp điều trị phối hợp .....	72
Bảng 3.13.	Thời gian xuất hiện đáp ứng .....	73
Bảng 3.14.	Đánh giá cải thiện triệu chứng.....	74
Bảng 3.15.	Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng.....	74
Bảng 3.16.	Đáp ứng khách quan .....	75
Bảng 3.17.	Đáp ứng tổn thương não .....	75
Bảng 3.18.	Liên quan đáp ứng khách quan và giới .....	76
Bảng 3.19.	Liên quan đáp ứng khách quan và đột biến gen .....	76
Bảng 3.20.	Liên quan đáp ứng và tình trạng hút thuốc .....	77
Bảng 3.21.	Liên quan đáp ứng khách quan và tác dụng không mong muốn trên da .....	77

Bảng 3.22.	Sống thêm không tiến triển.....	78
Bảng 3.23.	Sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	79
Bảng 3.24.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới.....	80
Bảng 3.25.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng .....	81
Bảng 3.26.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến của EGFR.....	82
Bảng 3.27.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc.....	83
Bảng 3.28.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng ...	84
Bảng 3.29.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT .....	85
Bảng 3.30.	Thời gian sống thêm toàn bộ .....	86
Bảng 3.31.	Sống thêm toàn bộ theo tuổi .....	87
Bảng 3.32.	Sống thêm toàn bộ theo giới .....	88
Bảng 3.33.	Sống thêm toàn bộ theo toàn trạng .....	89
Bảng 3.34.	Sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc.....	90
Bảng 3.35.	Liên quan Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại exon đột biến EGFR .....	91
Bảng 3.36.	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị ....	92
Bảng 3.37.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB.....	93
Bảng 3.38.	Độc tính trên huyết học.....	93
Bảng 3.39.	Độc tính trên gan.....	94
Bảng 3.40.	Độc tính trên thận.....	94
Bảng 3.41.	Độc tính trên da.....	95
Bảng 3.42.	Độc tính trên hệ tiêu hóa.....	95
Bảng 3.43.	Các độc tính khác.....	96
Bảng 3.44.	Các độc tính khác.....	96

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố tuổi.....	66
Biểu đồ 3.2.	Phân bố giới .....	66
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm tiền sử hút thuốc .....	67
Biểu đồ 3.4.	Cải thiện triệu chứng cơ năng, lượng hóa bằng bộ câu hỏi EORTC QOL-C30, sau 2 tháng dùng Gefitinib .....	73
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống thêm không tiến triển .....	78
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	79
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới.....	80
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng.....	81
Biểu đồ 3.9.	Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến của EGFR .....	82
Biểu đồ 3.10.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc.....	83
Biểu đồ 3.11.	Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng .....	84
Biểu đồ 3.12.	Thời gian sống thêm toàn bộ.....	86
Biểu đồ 3.13.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi .....	87
Biểu đồ 3.14.	Sống thêm toàn bộ theo giới .....	88
Biểu đồ 3.15.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng .....	89
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc.....	90
Biểu đồ 3.17.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại exon đột biến EGFR.....	91
Biểu đồ 3.18.	Sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị .....	92

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1:	Sơ đồ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn ...	29
Sơ đồ 1.2:	Tóm tắt xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I.....	32
Sơ đồ 1.3:	Tóm tắt xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II .....	33
Sơ đồ 1.4:	Sơ đồ xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ - tại vùng .....	34
Sơ đồ 1.5:	Sơ đồ điều trị giai đoạn tiến triển .....	35

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo GLOBOCAN năm 2018 ung thư phổi là bệnh hay gặp, đứng thứ 3 sau ung thư vú và ung thư gan với tỉ lệ mắc là 21,7/100.000 dân [1]. Ở nam, tỷ lệ mắc ung thư phổi là 35,4/100.000 dân, đứng thứ 2 sau ung thư gan, ở nữ tỷ lệ mắc là 11,1/100.000 dân, đứng thứ 3 sau ung thư vú, ung thư đại tràng [1]. Tại Việt Nam năm 2018 có 23.667 trường hợp ung thư phổi mới mắc, đây cũng là bệnh thường gặp thứ 2 sau ung thư gan. Mỗi năm tại Việt Nam có trên 20.000 trường hợp tử vong vì bệnh này [1].

Ung thư phổi được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKPTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPKPTBN chiếm 80 - 85% [2],[3]. Trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, phẫu thuật là phương pháp chủ đạo đối với giai đoạn tổn thương còn khu trú ở phổi (I, II, IIIA) [2],[3]. Hóa trị và xạ trị là những phương pháp điều trị thường được áp dụng ở giai đoạn muộn hơn, liệu pháp điều trị trúng đích, điều trị miễn dịch thường áp dụng cho những bệnh nhân đã tiến triển, di căn.

Ngày nay y học đã có nhiều tiến bộ để chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn sớm, tuy nhiên có đến 70% bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn đã di căn [2],[3]. Đối với giai đoạn này, điều trị hóa chất cũng chỉ mang lại tỉ lệ đáp ứng 20 đến 30% với thời gian sống thêm trung bình 7 đến 10 tháng và 30 đến 40% có thời gian sống thêm 1 năm [4],[5],[6],[7]. Những bệnh nhân tái phát, tiến triển sau điều trị hóa chất đòi hỏi các bác sĩ phải đưa ra phương hướng tiếp theo cho người bệnh. Sự lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo cho bệnh nhân hết sức khó khăn do người bệnh đã trải qua một thời gian điều trị, bệnh ở giai đoạn muộn

nên phải chọn thuốc ít tác dụng không mong muốn, mà vẫn có đáp ứng, và kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho người bệnh.

Nhiều đích mới cho điều trị ung thư phổi đã được phát hiện như đột biến EGFR, ROS1, KRAS, ALK, T790, PD-L1... Ngày nay đã ra đời các thuốc kháng tyrosin kinase thế hệ mới, được chỉ định điều trị bước 1 trong ung thư phổi tiến triển, di căn, tuy nhiên nhiều thuốc giá thành còn rất cao, chưa phù hợp với người bệnh. Gefitinib là thuốc ức chế tyrosine kinase receptor thế hệ thứ nhất được chúng tôi lựa chọn trong nghiên cứu do thuốc được chứng minh có lợi về thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ngay cả với những đối tượng thất bại với hóa trị trước đó. Năm 2003, Gefitinib được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) chấp thuận điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR bước 2, cho đến năm 2015, thuốc được FDA chấp thuận điều trị bước 1 trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Các thử nghiệm lâm sàng với Gefitinib trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ cho kết quả đầy triển vọng với tỉ lệ đáp ứng 31,6%, thời gian sống thêm toàn bộ là 12 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 7 tháng [8].

Tại Việt Nam, Gefitinib đã được sử dụng điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ và mang lại những lợi ích nhất định, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "**Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát di căn**" nhằm 2 mục tiêu:

*1. Đánh giá kết quả điều trị và một số độc tính của thuốc Gefitinib trong điều trị ung thư phổi KTBN tái phát, di căn.*

*2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.*

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. BỆNH SINH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

- Thuốc lá: Hút thuốc lá là nguyên nhân của phần lớn UTP (> 80%). Trong khói thuốc lá có khoảng > 3000 chất hóa học tạo ra 40 chất gây ung thư khác nhau, trong đó có 4- (N- methyl- N- nitrosamin)- 1-(3- pyridiyl- butanone) là chất gây ung thư mạnh trên thực nghiệm. 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 đến 20 lần. Sau khi ngừng hút thuốc 10-15 năm thì nguy cơ mắc UTP sẽ hạ thấp bằng nguy cơ mắc bệnh của người không hút thuốc [9],[10],[11].

Những người sống trong môi trường có khói thuốc lá (hút thuốc lá thụ động) có nguy cơ ung thư lên tới 50%.

- Tuổi: Tần số mắc UTP tăng dần theo tuổi. Phần lớn UTP được chẩn đoán ở lứa tuổi 35-75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55-65.

- Giới: tỉ lệ mắc nam/nữ là 6/1. Tại Việt Nam từ trước năm 1994, tỉ lệ mắc nam/nữ là 8/1, hiện nay tỉ lệ này là 4/1.

- Các yếu tố môi trường:

+ Ô nhiễm môi trường: UTP có liên quan mật thiết với những yếu tố ngoại cảnh. Vì đường hô hấp tiếp xúc trực tiếp với môi trường bên ngoài nên bệnh tăng nhanh cùng với sự gia tăng của ô nhiễm môi trường do những chất thải công nghiệp. Đó là các chất thải từ động cơ ô tô, xe máy xả vào không khí chủ yếu là các sản phẩm cháy dở dang của hydrocarbon thơm từ xăng dầu như 3,4 benzopyren, các chất đốt trong gia đình...

+ Một số chất hóa học:

Radon: là khí không màu, không mùi, sinh ra từ phân rã phóng xạ uranium. Một số chất hóa học khác như amiang, benryllium, hydrocarbon thơm đa vòng, nicken và những hợp chất asen vô cơ [12].

- Bệnh lý mãn tính ở phổi: các nốt vôi hóa, tổn thương lao, viêm phế quản mạn có dị sản biểu bì, COPD.



- Sẹo xơ của tổn thương cũ của phổi: Ung thư phế quản xảy ra từ sẹo xơ ở phổi, thường là ung thư biểu mô tuyến.

- Nội tiết thay thế: sử dụng nội tiết thay thế ở phụ nữ mãn kinh làm tăng tỷ lệ tử vong khi bị UTP. Tuổi mãn kinh càng cao càng giảm nguy cơ UTP [13].

- Yếu tố gen: nhiều tế bào ung thư phổi có các nhiễm sắc thể mất đoạn, nổi bật là sự mất nhiễm sắc thể vùng 3p21. Gen P53 bị biến đổi trong mọi typ của UTP. Các đột biến EGFR, KRAS, ALK đã được ứng dụng để điều trị nhắm trúng đích phân tử ung thư phổi.



## 1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI

### 1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Đa số các trường hợp UTP thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, các triệu chứng được chia làm 4 nhóm [14],[3].

**\* Nhóm các triệu chứng hô hấp** (các triệu chứng tại chỗ) gây ra do sự phát triển xâm lấn của u phổi

- Ho là triệu chứng thường gặp nhất, ho là biểu hiện của nhiều bệnh phổi nên với triệu chứng này, ung thư phổi dễ bị bỏ qua. Đôi khi ho cả đờm lẫn máu.
- Khó thở: Triệu chứng này thường xảy ra sớm. Nguyên nhân gây khó thở có thể do co thắt, viêm phổi tắc nghẽn, xẹp phổi, tràn dịch màng phổi.

**\* Nhóm các triệu chứng do khối u xâm lấn, chèn ép vào tổ chức xung quanh.**

- Đau ngực tại thời điểm chẩn đoán: Triệu chứng đau ngực gặp ở khoảng 60% bệnh nhân thường là đau ngực âm ỉ, đôi khi tổn thương xương sườn, cột sống sẽ gây đau liên tục.
- Khàn tiếng: Hầu như do tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh trái. Khàn tiếng do tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái thường là dấu hiệu báo trước UTP không thể cắt bỏ. Cũng có thể xuất hiện sau phẫu thuật UTP bởi dây thanh quản quặt ngược trái đã bị hy sinh để cắt bỏ hoàn toàn khối u [15],[16].
- Nuốt nghẹn do u chèn ép thực quản.
- Nấc do tổn thương thần kinh hoành
- Hội chứng tĩnh mạch chủ trên: Do các hạch cạnh khí quản ở bên phải to lên hoặc do khối u nguyên phát ở thùy trên phải lan rộng về phía trung tâm. Hội chứng có đặc điểm sưng nề mặt, đỏ mặt, ho, các tĩnh mạch cổ và ngực giãn [17],[18],[19].
- Hội chứng Pancoast - Tobias: là hiện tượng đau vai và thành ngực trên do khối u ở đỉnh phổi xâm lấn vào cấu trúc lân cận.

- Hội chứng Claude- Bernard - Horner: do sự tổn thương của hạch thần kinh cổ trên, bao gồm sụp mí cùng bên, co đồng tử, thụt nhãn cầu, giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên.
- Đau và gãy xương bệnh lý
- Hội chứng 3 giảm do tràn dịch màng phổi
- Viêm bạch huyết lan tỏa: Viêm bạch huyết lan tỏa từ khối u ra nhu mô phổi là một tiến triển đáng ngại. Sự lan tỏa này có đặc điểm khó thở, ho, thiếu ô xy tăng dần theo mức độ lan rộng của sự xâm nhập. Chẩn đoán phân biệt gồm nhiễm trùng và viêm phổi do xạ trị.

**\* Các hội chứng cận u:**

- Các hội chứng nội tiết: hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp ADH, hội chứng tăng tiết ACTH, tăng calci huyết, tăng sản sinh  $\beta$ hCG, tăng sinh các hormon khác: calcitonin, prolactin, serotonin, insulin.

- Các hội chứng thần kinh: hội chứng Lambert - Eaton (nhược cơ đặc biệt là các cơ ở gốc chi).

- 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:** UTPKTBN di căn phổ biến nhất là đến não, phổi, xương, gan.

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

- Đau xương do di căn xương

- Đau hạ sườn phải, vàng da, suy kiệt do di căn gan

**\* Các triệu chứng toàn thân**

Chán ăn, gầy sút, thiếu máu, sốt. Các triệu chứng này thường không đặc hiệu.

## **1.2.2. Cận lâm sàng**

### ***1.2.2.1. Chụp X quang lồng ngực***

Có thể xác định được vị trí, kích thước, hình thái tổn thương (u và hạch). Các hình ảnh kèm theo như xẹp phổi, viêm phổi, áp xe, tràn dịch màng phổi, tiêu xương sườn bệnh lí. Phim X quang thường cho phép phát hiện khối u có kích thước trên 2 cm. Hình ảnh chụp X quang còn cho biết tổn thương đó có thể đã xâm lấn màng phổi, màng tim. So sánh kết quả với những phim chụp trước có thể xác định là một tổn thương cũ, một tổn thương đã ổn định, hay tổn thương đang tiến triển thông qua tính toán tỷ lệ tăng trưởng của tổn thương. Một tổn thương tăng kích thước gấp đôi trong vòng 30 đến 200 ngày sẽ phù hợp với chẩn đoán tổn thương đó là ung thư phổi.

Hình ảnh X quang của tổn thương có bờ không đều có thể là ung thư phổi. Nếu tổn thương có vôi hóa hoặc hình tăng đậm từng mảng trong tổn thương thì có thể là tổn thương lành tính. Tổn thương dạng hang hốc có thể là ác tính hoặc nhiễm trùng (hay gặp trong lao).

Tuy nhiên cần loại trừ các tổn thương do hình bên ngoài lồng ngực chồng vào, như núm vú, các u ngoài da như u xơ thần kinh.

Chụp X quang có độ nhạy 58,5% đối với ung thư phế quản phế nang và 78,6% với các loại ung thư khác. Tổn thương có kích thước nhỏ dưới 1,5cm ở phổi sẽ rất khó chẩn đoán bằng chụp X quang đơn thuần [3].

### ***1.2.2.2. Chụp cắt lớp vi tính phổi***

Nhằm đánh giá khối u nguyên phát (T), mức độ di căn hạch (N), tình trạng di căn xa (M). Có vai trò quan trọng trong xác định khả năng phẫu thuật và tiên lượng. CT Scanner còn có vai trò trong hướng dẫn chọc dò sinh thiết các tổn thương trong lồng ngực với kỹ thuật định vị không gian ba chiều.

\* *Đánh giá khối u nguyên phát: Đánh giá khối u và các tổn thương liên quan*

Chụp cắt lớp vi tính có thể cho thấy rõ các tổn thương nốt hoặc của khối u phổi.

Đánh giá xâm lấn màng phổi: tràn dịch màng phổi trên bệnh nhân ung thư phổi có thể do u di căn đến màng phổi.

\* *Đánh giá xâm lấn thành ngực:* Các dấu hiệu xâm lấn bao gồm tiêu hủy xương, xâm lấn vào thành ngực, màng phổi bị dày lên và mất lớp mỡ ngoài màng phổi. Khi khối u chỉ tiếp xúc bề mặt màng phổi giữa các xương sườn thì có thể nhìn thấy lớp mỡ này.

\* *Đánh giá xâm lấn trung thất:* U phổi xâm lấn trung thất được xếp giai đoạn T4. Nếu u chỉ xâm lấn tối thiểu vào tổ chức mỡ mà không xâm lấn vào các mạch máu, khí quản, thực quản hoặc cột sống thì không có chỉ định phẫu thuật. Trên lâm sàng quan trọng nhất chính là phân biệt giữa mổ được và không mổ được.

\* *CT scanner chẩn đoán phân biệt khối u với xẹp phổi và viêm phổi.* Sau tiêm thuốc cản quang phần tổn thương phổi do bị xẹp thường ngấm thuốc nhiều hơn tổn thương do khối u.

\* *Đánh giá mức độ di căn hạch:*

Hình ảnh CT lồng ngực ở các thì trước và sau tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch cho phép đánh giá các tổn thương hạch nghi ngờ di căn.

Các tiêu chuẩn phát hiện hạch di căn của CT: Tiêu chuẩn của hạch ác tính bao gồm đậm độ, đường bờ, kích thước hạch. Độ cản quang tại trung tâm hạch có thể giảm do hạch bị hoại tử.

Đánh giá tình trạng di căn xa: Di căn phổi thông thường được phát hiện trên phim CT biểu hiện bằng các nốt mờ trong nhu mô phổi cùng bên hoặc đối bên (loại trừ các nốt trong một thùy của u nguyên phát).

Với ung thư phổi, CT Scanner có giá trị phát hiện di căn xa từ cao đến thấp là não, xương, gan, tuyến thượng thận [20].

### **1.2.2.3. Chụp cộng hưởng từ**

Trong ung thư phổi, chụp cộng hưởng từ có giá trị chẩn đoán giai đoạn bệnh dựa vào khả năng đánh giá xâm lấn thành ngực, cơ hoành, màng phổi, trung thất, xác định các di căn xa như não, gan, tuyến thượng thận.

Tuy nhiên việc ứng dụng cộng hưởng từ trong chẩn đoán ung thư phổi cũng như các bệnh nhu mô phổi còn nhiều hạn chế do chuyển động sinh lý của phổi và hiện tượng không đồng nhất tín hiệu do các phế nang chứa khí [21],[22].

\* *Đánh giá tổn thương thành ngực và cơ hoành:* là phương pháp có độ nhạy cao trong đánh giá tổn thương thành ngực nguyên phát, nhiễm trùng, xâm lấn do khối u trong lồng ngực.

\* *Đánh giá tổn thương màng phổi:* giá trị của cộng hưởng từ ngang bằng hoặc trội hơn so với CT Scanner trong thăm khám tổn thương màng phổi. MRI có thể đánh giá xâm lấn của tổn thương màng phổi vào thành ngực, cơ hoành hay trung thất.

\* *Đánh giá các tổn thương cạnh cột sống:* MRI thích hợp cho việc thăm khám các tổn thương này do khả năng tái tạo đa diện cắt và không bị nhiễu ảnh do xương.

\* *Đánh giá tổn thương ở trung thất và rốn phổi:* MRI có giá trị gần tương đương so với CT trong các bệnh lý ở trung thất và rốn phổi. MRI giúp cho việc xác định hình ảnh hạch dưới ngã ba khí phế quản và hạch cửa sổ chủ phổi trở nên dễ dàng, cho phép phân biệt mạch máu và các khối u đặc, hình ảnh chảy máu hay xơ hóa trong bệnh lý ác tính.

\* *Đánh giá tổn thương nhu mô phổi:* MRI còn nhiều hạn chế trong chẩn đoán các bệnh lý nhu mô phổi do độ phân giải không gian kém, nhiễu ảnh do chuyển động sinh lý của nhu mô phổi.

\* *Đánh giá tổn thương di căn não:* cho phép phát hiện khối di căn não với độ nhạy cao [22].

#### **1.2.2.4. Y học hạt nhân trong chẩn đoán UTP**

- PET -CT: chụp CT bằng bức xạ điện tử dương là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh, thông qua đo chính xác các chức năng của mô mềm tại vùng không can thiệp. Với nguyên tắc tế bào ung thư hấp thu và chuyển hóa đường cao hơn 20 lần so với tế bào lành, người ta tiêm chất 2-(18F) fluoro-2-deoxy- D-glucose vào tĩnh mạch bệnh nhân, tế bào sau khi hấp thu sẽ phát xạ và được ghi hình. Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này là 85-90%. Phương pháp này giúp chúng ta đánh giá chính xác giai đoạn, phát hiện sớm những tổn thương di căn, hữu hiệu cho việc lập kế hoạch điều trị, đánh giá đáp ứng sau điều trị [23],[24].

*\* PET trong chẩn đoán khối u ở phổi*

Những khối u nhỏ, đặc ở vùng ngoại vi của phổi là một thách thức đối với chẩn đoán. Trong những năm vừa qua FDG-PET được nghiên cứu trong việc đánh giá những khối u nhỏ và u lớn không rõ bản chất của phổi. Độ nhạy trung bình phát hiện tổn thương ác tính là 97%. Để phát hiện khối u bằng PET đòi hỏi phải có một số lượng đủ lớn các tế bào ác tính đang hoạt động chuyển hóa.

Âm tính giả xảy ra ở khối u có hoạt động chuyển hóa thấp, các khối u carcinoid, ung thư tế bào biểu mô tiểu phế quản phế nang, hoặc các tổn thương có kích thước dưới 1 cm [25],[15],[16].

Dương tính giả cũng xảy ra trong tình trạng nhiễm trùng như viêm phổi, absces sinh mủ hoặc bệnh nấm phổi Aspergillus, bệnh lao, khối u nhỏ dạng thấp khớp và bệnh bụi phổi.

*\* Xạ hình xương: giúp phát hiện di căn xương [23]*

#### **1.2.2.5. Nội soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn sớm.**

Nội soi ống mềm ra đời từ những năm 70. Nội soi cho phép thầy thuốc quan sát trực tiếp và sinh thiết tổn thương để làm xét nghiệm mô học. Tùy thuộc đường kính ống nội soi ống mềm mà có thể quan sát được các cấp độ và vị trí của phế quản khác nhau như phế quản trung tâm, phế quản thùy, phân thùy. Không phải bất kỳ tổn thương nào phát hiện trên X quang thì nội soi phế

quản đều có thể quan sát được, nhất là những tổn thương ngoại vi, hoặc những tổn thương ở trung tâm mà không nằm trong lòng phế quản. Ngược lại X quang hay bỏ sót những tổn thương ở thể trung tâm hoặc các phế quản lớn, thì nội soi ống mềm lại có thể thực hiện được. Mặc dù có những thay đổi về màu sắc niêm mạc phế quản như sần, phù nề, nhưng vẫn dễ dàng quan sát được bởi hệ thống nội soi videoscop phóng đại hình ảnh tổn thương to hơn, tập trung ánh sáng với cường độ lớn hơn vào vùng tổn thương, thể hiện rõ tình trạng khối u và tăng sinh mạch quanh khối u.

Tiến hành soi phế quản thường quy sau khi đã đánh giá đầy đủ về tình trạng bệnh nhân. Xác định tình trạng tổn thương trong lòng khí phế quản. Sinh thiết tổn thương trong lòng khí phế quản bằng kim sinh thiết. Với tổn thương thể sùi thì sinh thiết lấy bệnh phẩm dễ dàng hơn thể thâm nhiễm, đôi khi tổn thương thể sùi nhưng được bao bởi lớp giả mạc thì khó hơn và dễ chảy máu. Vị trí sinh thiết bệnh phẩm cũng rất quan trọng làm giảm tỷ lệ âm tính giả. Nên sinh thiết vào vùng rìa tổn thương để tránh tổ chức hoại tử và đỡ tai biến hơn. Tổn thương thể loét thường sinh thiết vào rìa ổ loét, tránh trung tâm ổ loét do tổ chức hoại tử nhiều và nguy cơ thủng. Một số vị trí sinh thiết khó như u ở thùy trên phân thùy 1, 2. U ở khí quản to thì không nên sinh thiết để tránh tai biến có thể tử vong ngay trên bàn soi [17].

Với những tổn thương phổi ở ngoại vi thì sinh thiết qua nội soi phế quản rất khó khăn. Những tổn thương xác định ở tiểu phế quản thì có thể dùng phương pháp chải phế quản bằng chổi, sau khi chải rửa lòng phế quản bệnh phẩm được quét lên lam kính để xét nghiệm tế bào.

Tai biến thường gặp khi sinh thiết qua nội soi phế quản ống mềm: Thiếu oxy, chảy máu, co thắt thanh, khí, phế quản, nhiễm khuẩn, tràn khí màng phổi, dị ứng thuốc tê, gãy bàn chải hoặc kim sinh thiết trong phế quản.

Tai biến trầm trọng có thể dẫn tới tử vong là ngạt thở, suy hô hấp ở bệnh nhân hen phế quản cấp tính hoặc hẹp khí quản do kích thước u quá to.

\* **Nội soi phế quản ảo:** CT Scan phổi đa đầu dò tái tạo hình ảnh cây phế quản, tái tạo hình ảnh nhu mô phổi, giúp đánh giá mức độ lan, xâm lấn tổn thương ngoài khí phế quản. Kết hợp đối chiếu hình ảnh soi phế quản ảo với hình ảnh nội soi bình thường qua ống nội soi mềm siêu nhỏ. Hệ thống ống mềm soi phế quản dung camera nhỏ gắn ở đầu gần của ống soi, hình ảnh quan sát được truyền trực tiếp về bộ vi xử lý hình ảnh [26].

Hiện nay các công ty sản xuất ống soi phế quản đã đưa các ống siêu nhỏ với đường kính ngoài 2,8mm, đường kính kênh sinh thiết 1,2mm. Với sự trợ giúp của chụp cắt lớp vi tính, hệ thống định vị từ trường kết hợp kỹ thuật nội soi ảo cho phép sinh thiết chính xác các tổn thương nhỏ ở ngoại vi phổi.

Ống soi siêu nhỏ còn giúp đánh dấu vùng tổn thương trước khi mổ nội soi lồng ngực: bom barit định vị khối u qua nội soi.

\* **Nội soi phế quản huỳnh quang:** là thủ thuật sử dụng ánh sáng xanh để quan sát những tổn thương tiền ác tính và ác tính làm đổi màu ánh sáng. Thủ thuật được sử dụng trong nội soi phế quản để phát hiện những tổn thương loạn sản, u tại chỗ và những ung thư xâm lấn không phát hiện được với nội soi phế quản ánh sáng trắng. Dụng cụ là hệ thống nội soi cho phép chuyển chế độ ánh sáng trắng sang ánh sáng xanh. Hai bước sóng ánh sáng khác biệt được ghi là đỏ và xanh. Tổ chức bình thường có màu xanh và bất thường có màu nâu đỏ [4].

#### ***1.2.2.6. Sinh thiết phổi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scanner***

Kỹ thuật sinh thiết phổi xuyên thành ngực được thực hiện lần đầu bởi Leiden năm 1883. Năm 1981, Gobien R.P tiến hành sinh thiết u phổi và trung thất dưới hướng dẫn của CT và màn huỳnh quang. Kỹ thuật này giúp cho thầy thuốc thực hiện sinh thiết được những tổn thương kích thước nhỏ, sâu, những vị trí nguy hiểm với độ chính xác cao.



***Chỉ định:***

- Những trường hợp khối u khó tiếp cận khi soi phế quản.
- Bệnh nhân yếu, không có khả năng soi phế quản
- Bệnh nhân có nguy cơ ác tính thấp trên lâm sàng và X quang.
- Bệnh nhân muốn có chẩn đoán ung thư trước sau đó phẫu thuật
- Bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật, nhưng phải có chẩn đoán ung thư để điều trị xạ trị hoặc hóa trị.

***Chống chỉ định:***

- Rối loạn chức năng đông máu
- Suy tim, suy hô hấp nặng
- Có kén khí ở vùng định chọc qua
- Đã cắt phổi đôi bên
- Nghi tổn thương u mạch
- Ho quá nhiều không cầm được
- Bệnh phổi tắc nghẽn vừa hoặc nặng
- Bệnh nhân không hợp tác

***Hạn chế***

- Tràn khí màng phổi. Tràn máu màng phổi. Tỷ lệ tràn khí màng phổi 5-30%. Xử trí: dẫn lưu màng phổi.
- Ho ra máu: Tỷ lệ 1-10%. Thường gặp trên những trường hợp u trung thất, tổn thương nằm sát mạch máu phổi.
- Phản xạ dây thần kinh phế vị, viêm màng ngoài tim, di căn theo đường chọc sinh thiết, nhưng hiếm gặp [18].

### **1.2.2.7. Sinh thiết qua nội soi lồng ngực**

Với sự phát triển mạnh mẽ của ngành phẫu thuật nội soi mà hiện nay các ống soi mềm có thể vào được các khoang tự nhiên của cơ thể, nội soi lồng ngực, màng phổi có thể lấy sinh thiết u để chẩn đoán mô bệnh học. Cũng qua nội soi lồng ngực có thể sinh thiết hạch để chẩn đoán gián tiếp các khối u phổi và đánh giá giai đoạn chính xác trước điều trị [10],[11].

### **1.2.2.8. Sinh thiết các vị trí di căn: hạch, xương, mô mềm...**

Trong một số trường hợp khối u ở phổi khó tiếp cận để lấy bệnh phẩm hoặc khối u nguyên phát không phát triển mà chỉ phát hiện được các khối di căn tại các vị trí ngoài phổi, lúc này sẽ sinh thiết các vị trí này để lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán mô bệnh học.

### **1.2.2.9. Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21-1**

CEA: bình thường < 5ng/ml

Cyfra 21-1 ở người khỏe mạnh: < 2 ng/ml. Trong chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát, Cyfra 21-1 với giá trị 3,5 ng/ml có độ nhạy là 43% và độ đặc hiệu là 89% [27].

### **1.2.2.10. Chẩn đoán tế bào học**

*\* Phương pháp chẩn đoán tế bào học đờm*

Để tìm kiếm tế bào ung thư trong đờm, tốt nhất là lấy đờm của đường hô hấp dưới vào sáng sớm, trước khi ăn uống. Bệnh nhân hít thở sâu, ho mạnh và khạc đờm vào hộp, làm đi làm lại nhiều lần. Số lượng mẫu để chẩn đoán là 3 mẫu, để loại trừ khả năng có u là 5 mẫu.

Xét nghiệm tế bào học đờm có độ nhạy thấp, chỉ phát hiện được dưới 41% dương tính [5].

### **1.2.2.11. Chẩn đoán mô bệnh học**

Có thể sử dụng bệnh phẩm là những mảnh u sau sinh thiết u phổi, hoặc các khối u sau phẫu thuật.

Các khối u sau phẫu thuật sẽ được các nhà giải phẫu bệnh cắt lọc, giữ lại mô u và loại bỏ phần mô không cần thiết. Tuy nhiên do chẩn đoán được thực hiện sau khi đã phẫu thuật nên các nhà lâm sàng không thể sử dụng kết quả này để lựa chọn phương pháp ngay từ đầu mà chỉ sử dụng nó để lên kế hoạch điều trị bổ sung, đánh giá tiên lượng bệnh [11],[12].

#### ***1.2.2.12. 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 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 [27]

- **Đột biến gen EGFR:** là glycoprotein xuyên màng. Thông qua trực tín hiệu RAS/RAF, PI3K/AKT, sự hoạt hóa bình thường của EGFR sẽ dẫn đến sự tăng sinh bình thường của tế bào.

Khi trực tín hiệu này bị kích hoạt bất thường do đột biến EGFR hoặc KRAS sẽ dẫn đến TB chuyển dạng ác tính.

Nhóm đột biến tại exon 19 và L858R tại exon 21: nhạy cảm với ER và GEF.

Nhóm ĐB T790M tại exon 20, kháng thuốc điều trị đích [27],[28],[29].

#### **- Đột biến gen KRAS**

Là gen có vai trò truyền tín hiệu từ bề mặt tế bào vào nhân.

KRAS đột biến sẽ làm mất tác dụng của thuốc ức chế hoạt tính tyrosinkinase của EGFR [30].

Phổ biến ở Âu Mỹ, có hút thuốc.

#### **- Đột biến ALK (anaplastic lymphoma kinase):**

Do sự sắp xếp lại gen ALK và EML4

Khoảng 2% đến 7% BN KTBN đột biến ALK

Kháng lại thuốc ức chế Tkis nhưng đáp ứng cao với Crizotinib

Thường ở nam giới, không hút thuốc

### - Đột biến BRAF

Gen BRAF đột biến kích hoạt dẫn truyền tín hiệu trong con đường MAPK, gồm RAS, RAF, MEK, ERK

Xảy ra ở 50% tất cả các khối u ác tính

Thường trên bn nữ chiếm ưu thế, có hút thuốc.

### - Đột biến ROS1

Là thụ thể tyrosinkinase,

Xảy ra ở 1% đến 2% BNUTPKTBN, phụ nữ trẻ, tuyến, không hút thuốc, không đột biến EGFR, KRAS, ALK [27],[28].

Thuốc điều trị Crizotinib cho tỷ lệ đáp ứng 70%.

#### 1.2.2.13. Các xét nghiệm khác

*Chất chỉ điểm khối u:*

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

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

*Do chức năng hô hấp:* 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 [3],[14],[15].

#### 1.2.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học, trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng.

#### 1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại giai đoạn UTPKTBN nhằm đánh giá sự lan rộng của khối u, vị trí, kích thước u, tình trạng di căn hạch và các cơ quan khác ngoài lồng ngực. Đánh giá chính xác giai đoạn là hết sức quan trọng, không thể thiếu trong chẩn đoán, là chìa khóa trong điều trị và tiên lượng bệnh.

Hiện tại đã có phân loại theo TNM (UICC-2018) [31].

*\* Xếp loại TNM*

T: khối u nguyên phát

T0: không tìm thấy u nguyên phát

Tx: không xác định được u nguyên phát hoặc có tế bào ung thư trong dịch tiết hay dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy u trên hình ảnh hoặc nội soi phế quản.

Tis: ung thư tại chỗ.

T1: đường kính lớn nhất của u  $\leq 2$  cm được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, không xâm lấn vào phế quản thùy.

+ T1a: Khối u  $\leq 1$  cm

+ T1b:  $1\text{ cm} < \text{khối u} \leq 2$  cm

T2:  $2\text{ cm} < \text{khối u} \leq 5$  cm hoặc khối u có bất kỳ một trong các dấu hiệu sau: xâm lấn vào lá tạng màng phổi, soi phế quản thấy tổn thương phế quản thùy hoặc phế quản gốc nhưng cách carina  $\geq 2$  cm, xẹp/viêm phổi do tắc nghẽn có thể lan đến rốn phổi nhưng không gây xẹp phổi toàn bộ.

+ T2a:  $3\text{ cm} < \text{khối u} \leq 4$  cm.

+ T2b:  $4\text{ cm} < \text{khối u} < 5$  cm.

T3:  $5\text{ cm} < u \leq 7\text{ cm}$  hoặc có xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, cơ hoành, thần kinh hoành, phế mạc trung thất, hoặc lá thành màng tim. Soi phế quản thấy tổn thương phế quản gốc, cách carina  $< 2$  cm nhưng chưa xâm lấn carina, hoặc xẹp/viêm phổi do tắc nghẽn toàn bộ một phổi, hoặc có một khối u hoặc nốt riêng biệt cùng thùy phổi.

T4: khối u mọi kích thước mà có xâm lấn trung thất, tim hoặc mạch máu lớn, khí quản, dây thần kinh quặt ngược, thực quản, thân đốt sống, carina, hoặc có một khối u hoặc nốt ở các thùy khác nhau của phổi.

N: hạch khu vực

N0: chưa có hạch khu vực.

N1: tổn thương hạch cạnh phế quản và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên, hạch trong phổi, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp của khối u vào các hạch đó.

N2: tổn thương hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina.

N3: tổn thương 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

M0: chưa có di căn xa.

M1a: có các khối riêng biệt ở một thùy đối bên, hoặc có các khối u ở màng phổi hoặc có tràn dịch màng phổi (màng tim) ác tính.

M1b: di căn ngoài lồng ngực một vị trí đơn độc

M 1c: di căn nhiều vị trí ngoài lồng ngực

**\* Phân giai đoạn bệnh: Các giai đoạn trong UTPKTBN**

**Bảng 1.1: Các giai đoạn trong UTPKTBN**

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1	IIB	III A	IIIB
T1b	IA2	IIB	III A	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	II B	III A	III B	III C
T3	II B	III A	III B	III C
T4	III A	III A	III B	III C
T2a	IB	II B	III A	III B
T2b	II A	II B	III A	III B
T4	III A	III A	III B	III C
M1a	IV A	IV A	IV A	IV A
M1b	IV A	IV A	IV A	IV A

Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi đang phân loại bệnh nhân theo UICC năm 2012, vì nghiên cứu bắt đầu lấy bệnh nhân từ năm 2012 [32].

### 1.2.5. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn

- Ung thư phổi tái phát là sự xuất hiện trở lại khối u sau một thời gian thuyên giảm. Có 3 dạng tái phát [33].

- Tái phát cục bộ: Tế bào ác tính xuất hiện trở lại ngay tại vị trí đầu tiên phát hiện ung thư. Bệnh chưa lan đến các hạch bạch huyết hoặc các cơ quan khác của cơ thể;

Tái phát khu vực: Tế bào ung thư xuất hiện trong các hạch bạch huyết và các mô xung quanh nơi phát hiện ung thư ban đầu;

- Tái phát xa: Ung thư di căn đến các cơ quan xa, gần như không liên quan đến vị trí đầu tiên xuất hiện.

- Di căn là sự lây lan của các tế bào ung thư đến các khu vực mới của cơ thể, các tế bào ung thư thường di chuyển thông qua hệ thống bạch huyết hoặc mạch máu [34].

Chẩn đoán dựa vào:

#### 1.2.5.1. Lâm sàng

- Các triệu chứng lâm sàng cũng giống như ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Các triệu chứng gây ra bởi tính chất xâm lấn di căn của khối u
- Đau ngực: do tổn thương u tái phát hoặc tổn thương di căn gây nên
- Khàn tiếng: Hầu như do tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh trái.
- Nuốt nghẹn do u chèn ép thực quản.
- Nấc do tổn thương thần kinh hoành
- Hội chứng tĩnh mạch chủ trên: Do các hạch cạnh khí quản ở bên phải to lên hoặc do khối u ở thùy trên phải lan rộng về phía trung tâm.
- Hội chứng Pancoast - Tobias: là hiện tượng đau vai và thành ngực trên do khối u tái phát hoặc tổn thương di căn phát triển ở đỉnh phổi xâm lấn vào cấu trúc lân cận.

- Hội chứng Claude- Bernard - Horner: do sự tổn thương của hạch thần kinh cổ trên, bao gồm sụp mí cùng bên, co đồng tử, thụt nhãn cầu, giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên.
- Đau và gãy xương bệnh lý do di căn xương
- Hội chứng 3 giảm do tràn dịch màng phổi: trong trường hợp ung thư phổi di căn màng phổi.
- Triệu chứng đau đầu và các hội chứng thần kinh tùy theo vị trí di căn não
- Đau hạ sườn phải, vàng da, suy kiệt do di căn gan

#### ***1.2.5.2. Cận lâm sàng***

- Chụp X quang lồng ngực: hình ảnh khối u tái phát hoặc tổn thương di căn phổi đối bên

- Cắt lớp vi tính lồng ngực: đánh giá khối u tái phát hoặc di căn

- Siêu âm ổ bụng: đánh giá di căn gan, hạch ổ bụng, thận, thượng thận, hoặc các tạng khác trong ổ bụng.

- Xạ hình xương: đánh giá tổn thương di căn xương

- Soi phế quản: đánh giá khối u tái phát hoặc di căn trong lòng phế quản

- PET -CT: có thể phát hiện những tổn thương tái phát và di căn sớm.

- Sinh thiết u: qua nội soi phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành, xét nghiệm lại mô bệnh học, xét nghiệm tình trạng gen đột biến EGFR, T790, ALK, ROS1...

- Cellblock: xét nghiệm dịch màng phổi có thể phát hiện di căn màng phổi.

- CEA, Cyfra, hướng tới tình trạng bệnh tái phát hay di căn nếu chỉ số này tăng cao trong quá trình theo dõi hoặc điều trị.



### 1.3. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ PHỔI [13]

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 [35].

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

- UTBM tuyến:

- + Tổn thương tiền xâm lấn:

Bao gồm quá sản dạng u tuyến không điển hình, UTBM tuyến tại chỗ

- + UTBM xâm lấn tối thiểu: không chế nhày, chế nhày

- + UTBM xâm lấn: Lepedic, chùm nang, nhú, vi nhú, đặc, ung thư tuyến chế nhày xâm nhập.

- + Biến thể: dạng keo, tuyến thai, ruột

- U thần kinh nội tiết: UTBM tế bào nhỏ, UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết, U carcinoid

- UTBM tế bào lớn

- UTBM tuyến vảy

- Các UTBM không xếp loại

- UTBM dạng typ tuyến nước bọt

\* Mối liên quan giữa các typ của ung thư biểu mô tuyến với các đặc điểm về sinh học phân tử: hầu hết các typ ung thư biểu mô tuyến có thể bộc lộ quá mức gen EGFR, đột biến gen KRAS, gen ALK. Tương quan giữa đột biến gen và typ mô bệnh học là yếu tố quan trọng để đánh giá tiên lượng bệnh và khả năng đáp ứng với điều trị đích.

**Bảng 1.2. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử EGFR và KRAS của các typ UTBM tuyến phổi**

<b>Typ UTBMT</b>	<b>Đặc điểm bộc lộ dấu ấn phân tử UTBMT phổi</b>
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%
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%
UTBM tuyến xâm nhập chế nhày	- Đột biến KRAS: 80-100%

#### **1.4. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ [2],[3],[4],[36]**

##### **1.4.1. Các phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ**

###### **1.4.1.1. Phẫu thuật**

###### **- Chỉ định phẫu thuật UTP**

Các khối u có thể cắt bỏ được (giai đoạn 0, I, II, IIIA), T1, T2, N0 hay T1, T2 N1. Bệnh nhân không có bệnh nội khoa nặng phối hợp.

###### **- Chống chỉ định**

Các khối u ở giai đoạn IIIB, IV xâm lấn ra ngoài biên gây chèn ép: khan tiếng, khó nuốt, xâm lấn vào tĩnh mạch chủ trên.

Di căn hạch trung thất bên đối diện, hạch thượng đòn, cơ thang cùng bên.

Có rối loạn chức năng đông máu, chức năng phổi quá thấp.

Có các bệnh tim kèm theo, rối loạn huyết động.

### **- Các biến chứng của phẫu thuật**

+ Chảy máu: thường do tổn thương động mạch phổi hoặc nhánh tĩnh mạch trong khi mổ. Động mạch phổi và các nhánh của nó đặc biệt mỏng, dễ tổn thương trong khi thao tác hoặc kẹp. Nguy cơ phẫu thuật khó khăn và làm tổn thương động mạch phổi có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã điều trị hóa chất hoặc tia xạ trước.

+ Thiếu máu cục bộ cơ tim và loạn nhịp tim trong mổ

Những bệnh nhân có bệnh tim tồn tại trước đó bị nguy cơ cao nhất. Những bệnh nhân không có rối loạn chức năng tim trước đó cũng có thể bị những thay đổi sinh lý trong mổ gây loạn nhịp như hạ nhiệt, giảm kali máu, tăng kali máu, giảm lưu lượng máu và nhiễm toan.

+ Các rối loạn thông khí

Nếu thông khí được tạo ra qua một ống nội khí quản có nòng đôi hoặc ống nòng đơn với một balon cổ định phế quản thì điều quan trọng nhất là phẫu thuật viên và bác sĩ gây mê phải tin rằng nó được đặt đúng vị trí trước khi bắt đầu cắt.

Tràn khí màng phổi xảy ra vào lúc bắt đầu thông khí áp lực dương hoặc bất kỳ lúc nào ở phía bên đối diện.

+ Út trệ đờm: Đau sau mổ, tình trạng tinh thần bị ảnh hưởng sẽ dẫn đến không thể thở sâu và ho, dẫn tới ứ trệ các chất bài tiết trong đường thở. Các chất bài tiết này gây tắc nghẽn và xẹp phổi, xẹp thùy phổi, viêm phổi, suy hô hấp.

+ Rò phổi, màng phổi: Sau cắt phổi xuất hiện một giao lưu thông khí với khoang màng phổi tạo thành một đường rò phổi, màng phổi. Đây là một biến chứng nghiêm trọng.

+ Lắc lư trung thất: Thường sau cắt phổi. Biểu hiện lâm sàng bao gồm: ho, khó thở, thở rít.

### **1.4.1.2. Xạ trị**

#### **- Xạ trị ung thư phổi tiến triển tại vùng**

Có khoảng 25 đến 30% tổng số bệnh nhân UTP được chẩn đoán tiến triển tại vùng. Xạ trị là chỉ định mang tính quyết định và điều trị giảm nhẹ cho những bệnh nhân này. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là chấp nhận được và kiểm soát khối u tại vùng là trên 50%.

#### **- Xạ trị tiền phẫu**

Xạ trị thường phối hợp với hóa trị, điều trị tiền phẫu cho bệnh nhân giai đoạn IIIA.

#### **- Xạ trị hậu phẫu**

Xạ trị sau mổ là có chỉ định. Tuy vậy, xạ trị hậu phẫu cho những bệnh nhân gđ IIIA vẫn là vấn đề chưa thống nhất. Ở những bệnh nhân xạ trị hậu phẫu có N1, N2, nguy cơ tử vong cao hơn do bệnh tái phát. Có 9 nghiên cứu lấy thông tin từ 2128 bệnh nhân đã được đưa vào phân tích tổng hợp PORT và chỉ ra xạ trị sau mổ cho kết quả không tốt, thời gian sống thêm ngắn.

#### **- Xạ trị cho bệnh nhân UTPKTBN còn chỉ định nhưng không phẫu thuật được do những vấn đề y học khác**

Phẫu thuật cắt bỏ là điều trị chuẩn cho những bệnh nhân UTP giai đoạn I.

UTP thông thường là bệnh ở người có tuổi với hàng loạt tình trạng bệnh kèm theo thật nặng nề, nhiều bệnh nhân với những UTP giai đoạn sớm, khối u của họ thích hợp với phẫu thuật nhưng vẫn không là đối tượng cho phẫu thuật. Một số bệnh nhân kiên quyết từ chối phẫu thuật.

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo kết quả xạ trị triệt căn cho UTPKTBN có thể thực hiện được. Một số kết quả cho thấy XT phổi cho kết quả tốt như phẫu thuật. Xạ trị triệt căn những bệnh nhân UTP giai đoạn I cho sống thêm toàn bộ 5 năm là 40%.

- **Hóa xạ trị đồng thời:** Sử dụng đồng thời Cisplatin hàng tuần trong thời gian xạ trị đã được báo cáo là cải thiện kiểm soát tại vùng và tăng thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển cho bệnh nhân.

- **Tổn thương phổi liên quan đến điều trị**

Xạ trị là một vũ khí quan trọng trong kiểm soát ung thư phổi. Hơn 50% số bệnh nhân ung thư phổi được xạ trị, tuy nhiên phương pháp này thường để lại biến chứng muộn vì những bệnh nhân này thường cần tia xạ liều cao trên thể tích phổi lớn. Hai tổn thương phổi như viêm thành phế nang và xơ hóa do xạ trị là những biến chứng hay gặp.

- Tổn thương phổi do bức xạ gồm 4 giai đoạn: pha viêm phổi cấp, pha bán cấp, pha mãn có đặc điểm là xơ hóa phổi, pha muộn. Hai trong 4 pha này là tổn thương phổi khá riêng biệt về mặt thời gian, viêm phổi diễn ra trong 3 đến 6 tháng sau khi điều trị, trong khi xơ hóa xảy ra sau 1 năm trở ra.

**1.4.1.3. Hóa trị**

- Là phương pháp điều trị có tính chất toàn thân, chỉ định cho giai đoạn ung thư phổi tiên xa, điều trị hỗ trợ cho giai đoạn sớm hoặc điều trị duy trì.

- Có thể điều trị đơn chất hay phối hợp đa hóa trị, hoặc phối hợp với các thuốc nhắm trúng đích phân tử

- Hóa trị phối hợp xạ trị: bao gồm hóa xạ lần lượt hay hóa xạ đồng thời.

- Có thể chỉ định trước mổ hay sau mổ.

**1.4.1.4. Điều trị nhắm trúng đích**

Đây là hướng phát triển và 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 tiên xa và di căn, có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, đem lại hiệu quả cao, ngấm qua hàng rào máu não, bao gồm:

Erlotinib, Gefitinib

Afatinib: là chất ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào của EGFR (ErbB1), HER2 (erbB2) và ER4 (ErbB4).

Osimertinib: hiệu quả trên đột biến T790 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 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 đột biến ALK [37],[38].

**\* *Kháng thể đơn dòng***

+ Bevacizumab: là một kháng thể đơn dòng gắn chọn lọc và trung hòa hoạt tính sinh học của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF), cho tới nay đã có nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của Bevacizumab trong điều trị bước 1, điều trị duy trì với ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến triển [39].

+ Cetuximab: là kháng thể đơn dòng ức chế EGFR, phối hợp với vinorelbin/cisplatin điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, hiệu quả trên nhóm bệnh nhân có bộc lộ EGFR cao [40].

**\* *Các hướng nghiên cứu mới:***

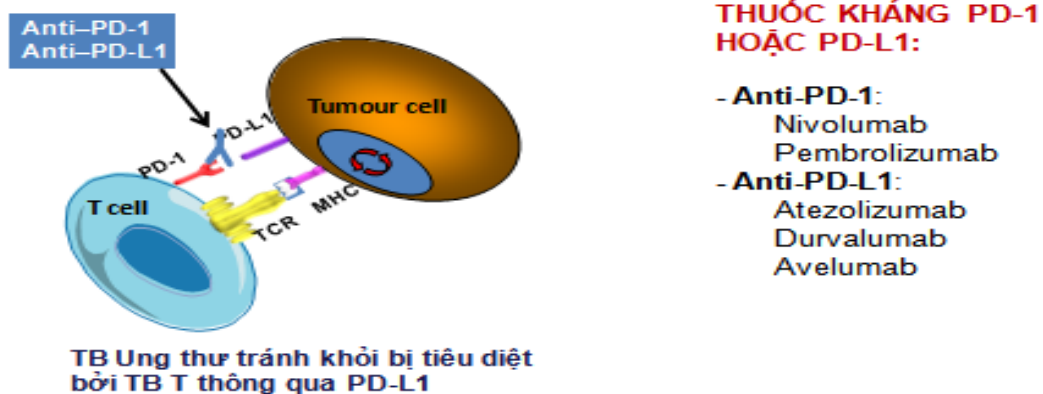
- Thuốc ức chế MET là một đích phân tử mới trong điều trị UTPKTBN. Khuếch đại gen MET thường đi đôi với kháng EGFR TKIs. Ức chế cả MET và EGFR đã chứng minh tiền lâm sàng và có thể hứa hẹn ngăn ngừa sự phát triển khối u có cả đột biến EGFR và khuếch đại MET.

- Một số con đường khác: PI3K/mTOR, IGF1R, MEK, liệu pháp nhắm trúng đích trên sửa chữa AND là những đích đang hướng tới [41].

#### 1.4.1.5. Miễn dịch liệu pháp:

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 [42].

### Kháng PD-1/PD-L1 và đích nhắm trong ung thư



Novel Treatment for Lung Cancer by David R. Gandara, MD

- PD-1 là một loại protein nằm trên tế bào lympho T, được gắn với PD-L1, một protein xuyên màng khác có trên các tế bào bình thường.

- Khi PD-1 gắn với PD-L1, lympho T sẽ nhận định không có mối nguy hại. Các TB K thường chứa số lượng lớn PD-L1. Điều trị miễn dịch nhắm đến đích PD-1 hoặc PD-L1, ngăn chặn sự gắn kết này.

Thuốc ức chế PD-1: pembrolizumab, nivolumab

Thuốc ức chế PD-L1: atezolizumab, avelumab, durvalumab

Pembrolizumab và atezolizumab được chỉ định điều trị:

+ Bước 1: khi PDL1  $\geq$  50%, đơn trị hoặc phối hợp với hóa chất  
PDL1  $<$  50%, điều trị phối hợp với hóa chất.

+ Bước 2: Atezolizumab có thể điều trị bước 2 mà không cần xét nghiệm PDL1. Nghiên cứu pha III OAK trên các bệnh nhân UTPKTBN tiến xa, đã điều trị ít nhất một phác đồ hóa chất có platin và bất cứ tình trạng PDL1 nào, nghiên cứu cho thấy lợi ích về sống thêm toàn bộ bất kể mức biểu hiện PDL1, lợi ích cả trên nhóm bệnh nhân tế bào vẩy hoặc không phải tế bào vẩy. Trung vị OS của nhóm bệnh nhân điều trị Atezolizumab là 12,6 tháng, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị Docetaxel là 8,9 tháng [43].

Durvalumab: chỉ định cho những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn III, u không phẫu thuật được, đã điều trị hóa chất platinuim trên 2 chu kỳ mà bệnh không thuyên giảm. Hiệu quả của thuốc được đưa ra từ nghiên cứu Pacific, nghiên cứu pha 3, mù đôi. Tỷ lệ đáp ứng của nhóm dùng Durvalumab là 28%, sống thêm không tiến triển là 16,8 tháng [44].

- CTLA-4: là một protein tìm thấy trên bề mặt tế bào T cell. Khi được kích hoạt, CTLA-4 có thể ức chế đáp ứng miễn dịch, vì vậy các nhà nghiên cứu sử dụng một kháng thể kháng CTLA-4 gắn với protein này cho phép tế bào T tiếp tục tiêu diệt tế bào ung thư.

Thuốc ức chế CTLA-4 là Ipilimumab, Tremelimumab [45]

#### **1.4.2. Điều trị theo giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ [3],[4],[36]**

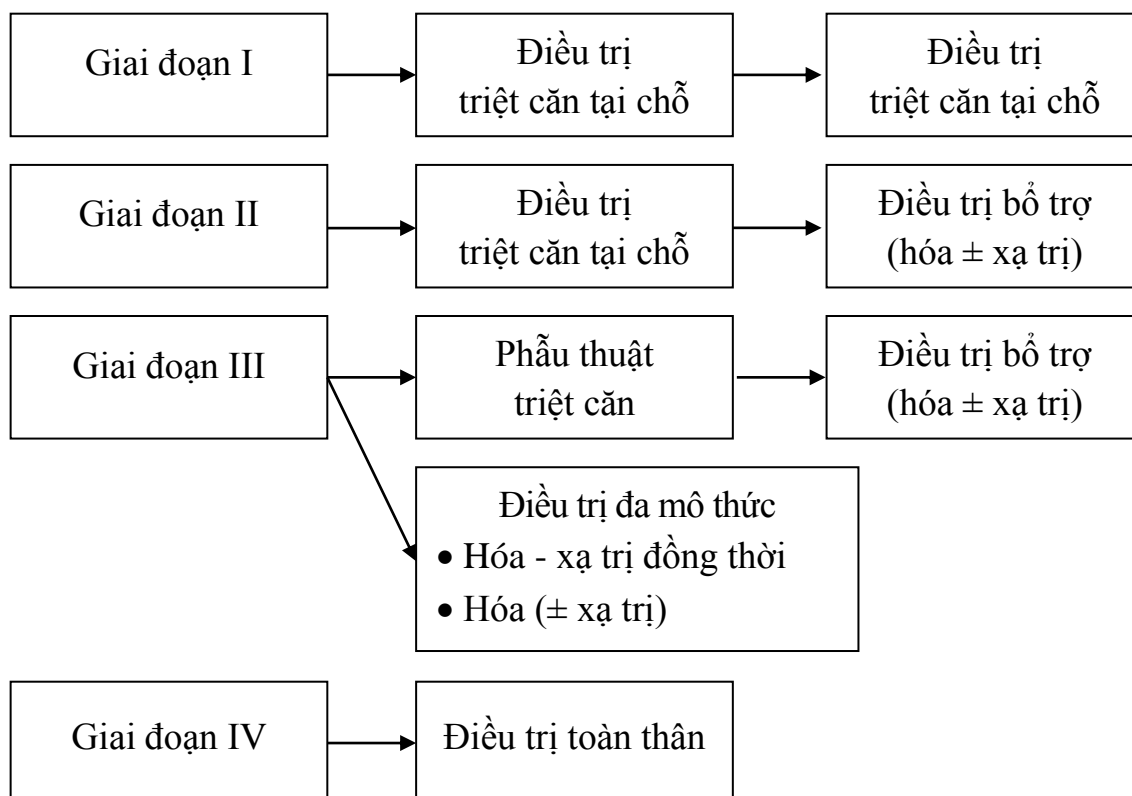
##### ***1.4.2.1. Mục tiêu điều trị: phân theo giai đoạn:***

- Điều trị triệt căn nhằm mục tiêu chữa khỏi: giai đoạn sớm khu trú tại chỗ tại vùng (giai đoạn I, II, IIIA).

- Điều trị mang tính giảm nhẹ, tăng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn áp dụng cho giai đoạn tiến triển tại chỗ-tại vùng hoặc tái phát di căn (giai đoạn IIIB, IIIC, IV).



Đối với giai đoạn còn khu trú, phẫu thuật và xạ trị là phương pháp điều trị mang tính triệt căn. Giai đoạn tiến triển (tái phát di căn) việc điều trị chủ yếu mang tính làm dịu triệu chứng và kéo dài thời gian sống còn. Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng hiện đang nghiên cứu áp dụng phương cách điều trị đa mô thức, trong đó phương thức hóa-xạ trị đồng thời được áp dụng nhiều nơi.



**Sơ đồ 1.1: Sơ đồ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn [46]**

#### 1.4.2.2. Điều trị giai đoạn khu trú

Giai đoạn khu trú: được xem như khi tổn thương còn mang tính khu trú tại chỗ, tại vùng gồm giai đoạn I và II. Phẫu thuật và xạ trị mang tính cách triệt để, vai trò của hóa trị hỗ trợ trước và sau điều trị triệt để còn khiêm tốn.

**a) Phẫu thuật:** yêu cầu của phẫu thuật triệt để bao gồm việc cắt trọn thùy phổi mang khối u đạt diện cắt âm tính (không có tế bào bướu), lấy đi từ 16 - 20 hạch thuộc ít nhất 3 nhóm hạch (2 từ trung thất cùng và đối bên) và

rửa màng phổi cùng bên. Đôi khi cần thiết phải cắt hai thùy kế cận hoặc một bên phổi. Nguy cơ tử vong vào khoảng 3% sau phẫu thuật cắt thùy và 7% sau cắt một bên phổi.

Đối với các tổn thương nhỏ < 3 cm ở ngoại biên với mô học là ung thư biểu mô tại chỗ (AIS) hoặc xâm lấn ít (MIA), phẫu thuật cắt hình chêm (wedge resection) với bờ diện cắt âm tính cũng cho kết quả sống còn lâu dài. Phẫu thuật cắt hình chêm cho các tổn thương trung tâm thường có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn từ 3 đến 5 lần phẫu thuật cắt thùy.

Kỹ thuật phẫu thuật lồng ngực dưới sự trợ giúp của video (VATS) và cắt qua rôbốt: thường được áp dụng cho các tổn thương nhỏ và vừa ở ngoại biên, không hoặc ít hạch vùng. Đây là các kỹ thuật can thiệp ít xâm lấn với các ưu điểm thời gian nằm viện ngắn, ít đau sau mổ, bệnh nhân hồi phục nhanh nhưng cần chọn lọc bệnh nhân kỹ lưỡng hơn. VATS cho các kết quả sống còn và tỉ lệ tái phát thấp tương đương như phẫu thuật cắt thùy mở. Bệnh nhân có kết quả sống 5 năm từ 70 - 80% cho giai đoạn bệnh lý IA, 60% cho giai đoạn IB và 40 - 50% cho giai đoạn II. Bệnh nhân N2 (giai đoạn IIIA) khu trú một nhóm hạch cũng đạt tỷ lệ 25 - 30% sống 5 năm sau VATS. Tỉ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm cũng rất thấp với 5% cho giai đoạn T1 và 9% cho giai đoạn T2.

Kỹ thuật cắt qua rôbốt đang được nghiên cứu và cũng cho kết quả ban đầu hứa hẹn với ít di chứng và kết quả lâu dài về mặt ung bướu học tương đương.

• **Hóa trị tân bổ trợ:** hóa trị trước mổ cho các ung thư phổi giai đoạn còn khu trú nhằm hai mục đích: tiêu diệt các di căn vi thể đã có và giảm kích thước tổn thương tạo thuận lợi cho phẫu thuật tiếp theo. Hóa trị tân bổ trợ là lựa chọn tiêu chuẩn trong điều trị giai đoạn IIIA, vai trò chưa được xác định rõ trong các giai đoạn sớm hơn.

• **Hóa trị bổ trợ:** sau mổ đã được nghiên cứu nhiều và các nghiên cứu cho kết quả khác nhau. Hóa trị bổ trợ hiện được chỉ định sau phẫu thuật cho các trường hợp có giai đoạn từ IB trở lên. Hóa trị hỗ trợ thường được thực hiện 4 chu kỳ với phối hợp thuốc có platin (cisplatin được ưu tiên chọn lựa so với carboplatin).

• **Xạ trị bổ trợ:** xạ trị bổ trợ sau mổ các trường hợp ung thư phổi giai đoạn sớm cũng đã được nghiên cứu và cũng còn nhiều bàn cãi. Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật giai đoạn I và II không được xác nhận có ích lợi. Trong thực hành lâm sàng, xạ trị bổ trợ thường được chỉ định sau mổ cho một số trường hợp có yếu tố nguy cơ cao tái phát tại chỗ tại vùng như:

- Xâm lấn trung thất
- Di căn nhiều hạch hay nhiều nhóm hạch
- Xâm lấn vỡ vỏ bao hạch
- Hạch di căn có kích thước lớn
- Bờ diện cắt xâm lấn đại thể
- Bờ diện cắt còn tế bào ung thư

Liều xạ trị thường dùng 54Gy phân bố qua 27 - 30 phân liều. Trong trường hợp điều trị bổ trợ bao gồm cả hóa và xạ trị thì xạ trị được tiến hành sau hóa trị.

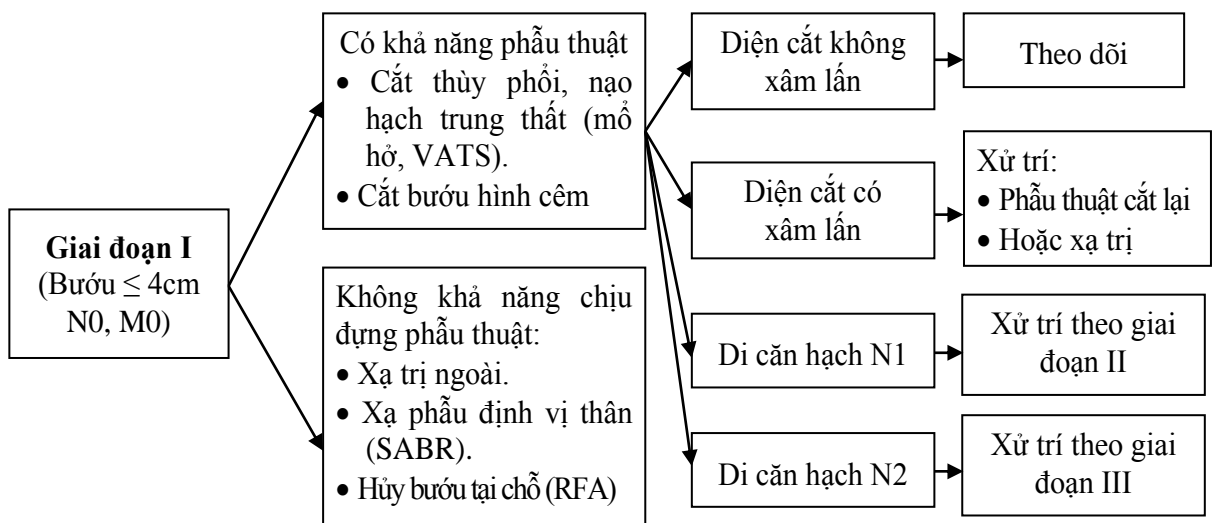
**b) Điều trị các trường hợp không phẫu thuật được:** một số trường hợp bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn khu trú nhưng không thể tiến hành phẫu thuật triệt căn do nguy cơ phẫu thuật cao, có thể cân nhắc áp dụng một số biện pháp điều trị khác.

• **Xạ trị triệt căn:** xạ trị triệt căn là một lựa chọn thay thế cho các tổn thương còn khu trú và có thể tiến hành theo kỹ thuật xạ trị quy ước hoặc xạ trị định vị thân (SBRT: stereostatic body radiotherapy).

- Xạ trị quy ước: thường với liều xạ trị mỗi ngày (2Gy cho mỗi phân liều) trong 5 ngày mỗi tuần, với tổng liều ít khi vượt quá 70Gy. Tỷ lệ kiểm soát bướu vào khoảng 50%.

- Xạ trị định vị thân SBRT mới được phát triển nghiên cứu và chưa phải là khuyến cáo thường quy. Kỹ thuật xạ trị nhằm đưa một liều chiếu xạ cao vào vị trí chính xác qua một số ít phân liều (3 -5 lần chiếu xạ) nhằm đạt liều tương đương sinh học (biologically equivalent doses -BEDs) cao hơn 100 Gy trong thời gian ngắn 1 - 2 tuần, hiệu quả kiểm soát bướu tại chỗ lên tới 85% - 90%.

Kỹ thuật SBRT với liều 18 - 20Gy mỗi phân liều an toàn và hiệu quả cho các tổn thương ngoại biên nhưng thường kèm theo tác dụng phụ nặng độ 3 khi dùng cho các tổn thương trung tâm. Liều thích hợp hay được khuyến cáo sử dụng là 10 - 12Gy mỗi lần trong 3 hoặc 4 phân liều.



**Sơ đồ 1.2. Tóm tắt xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I [46]**



**Sơ đồ 1.3: Tóm tắt xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II [46]**

Điều trị giai đoạn này thường được cá thể hóa theo từng trường hợp bệnh nhân cụ thể với nhiều mô thức áp dụng lần lượt hoặc đồng thời.

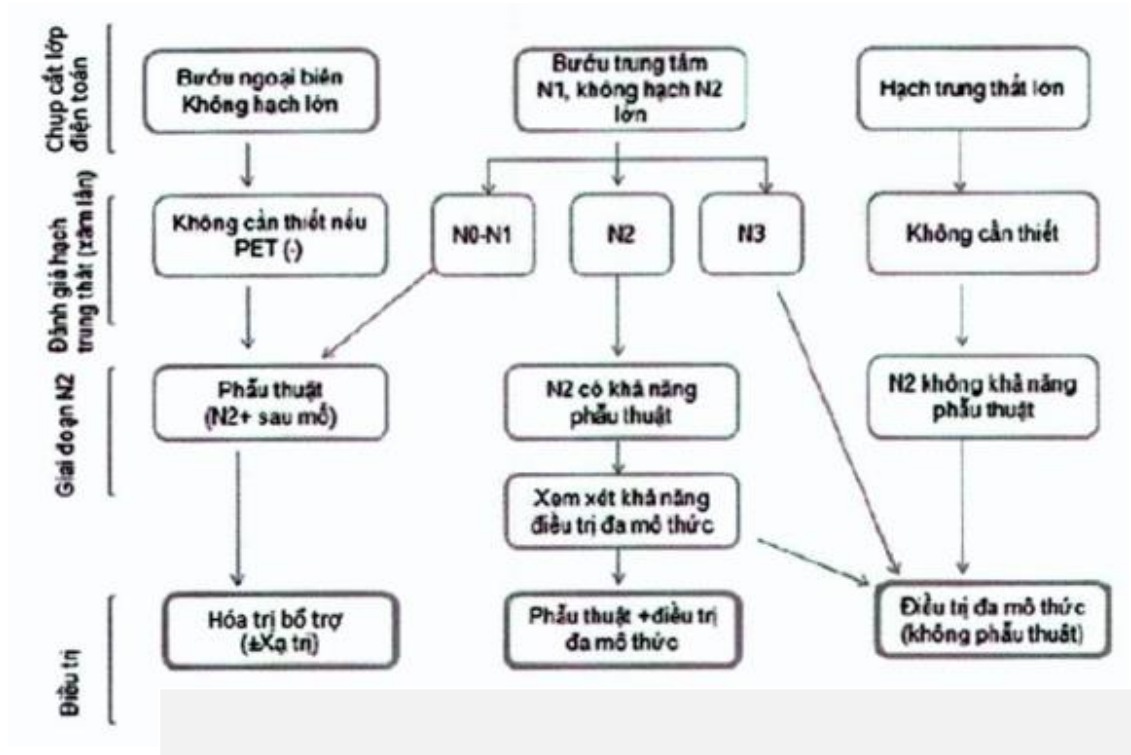
**a) Xạ trị:** xạ trị có thời được coi là mô thức điều trị chuẩn cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa tại chỗ (IIIA/IIIB) nhưng kết quả kiểm soát tại chỗ thường kém và tỷ lệ sống còn thấp.

Xạ trị tăng phân liều (CHART) có vẻ cải thiện kết quả sống còn, nhất là khi phối hợp với hóa trị. Nhiều nghiên cứu cải tiến kỹ thuật nhằm tăng liều xạ vào bướu đồng thời giảm độc tính mô chung quanh.

#### **b) Phối hợp hóa và xạ trị đồng thời:**

- Hiện tại, hóa-xạ trị đồng thời được khuyến cáo như một xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III (không phẫu thuật được) có chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0/1 và không bị giảm hơn 5% trọng lượng cơ thể. Kỹ thuật xạ trị bao gồm xạ trị một phân liều mỗi ngày, tổng liều 74Gy thường kèm theo kết quả sống còn thấp hơn 60Gy. Hóa trị kèm theo thường là platin hoặc bộ đôi platin với các thuốc thế hệ III như taxane, vinorelbine... Các thuốc nhắm trúng đích mới (cetuximab, gefitinib...) hiện chưa xác định được vai trò trong phối hợp với xạ trị [36],[46].

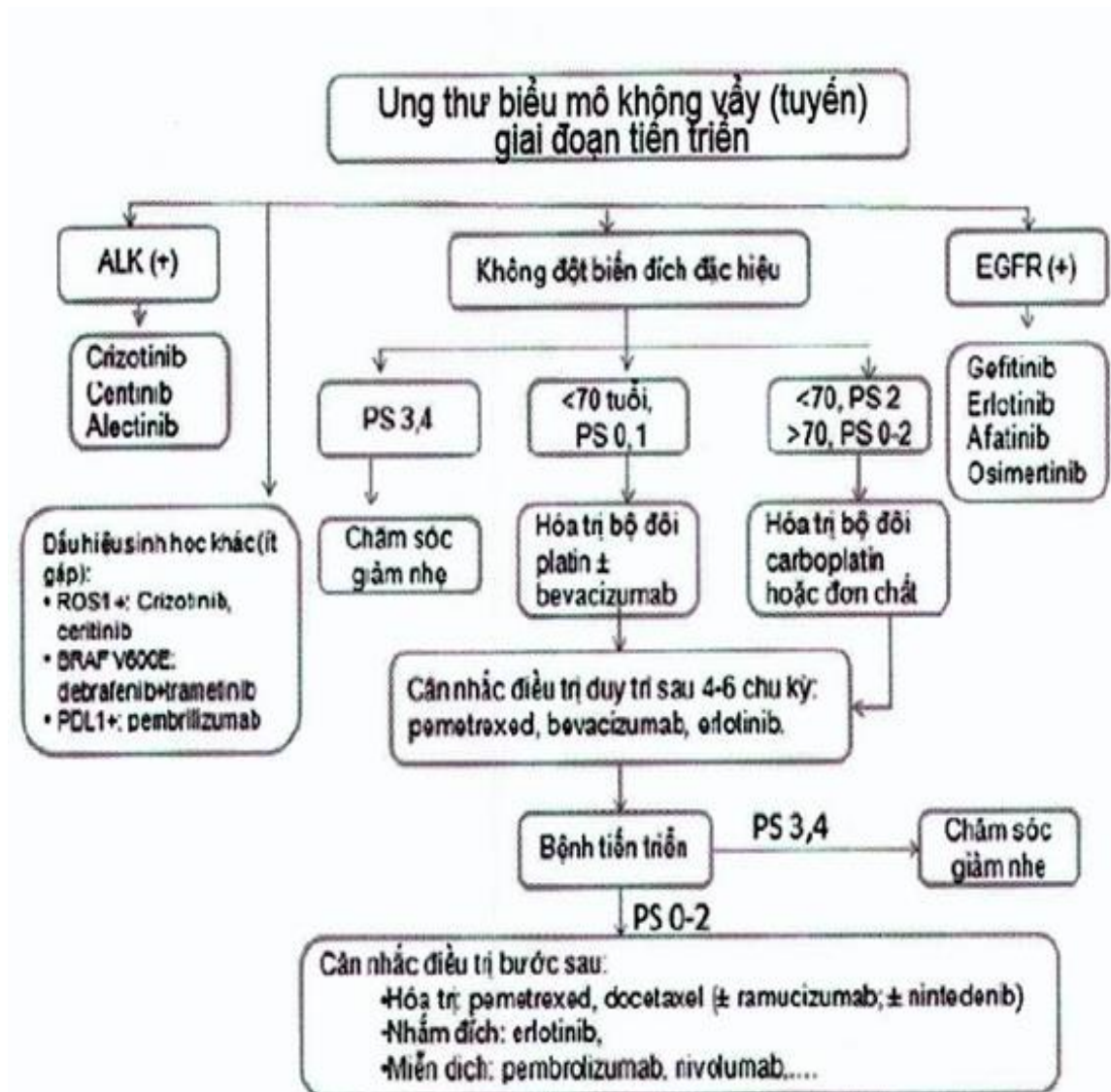
• Một phân tích gộp cho thấy hóa-xạ trị đồng thời có hiệu quả cải thiện kết quả sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa tại chỗ chủ yếu nhờ vào việc giảm tỷ lệ tiến triển tại chỗ tại vùng. Ích lợi sống còn tuyệt đối trong 3 năm là 6%. Tuy nhiên hóa-xạ trị đồng thời tăng nguy cơ độc tính viêm thực quản, viêm phổi...



**Sơ đồ 1.4: Sơ đồ xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ - tại vùng**

**1.4.2.4. Điều trị giai đoạn tiến triển (tái phát/di căn) [36],[46]**

Trong giai đoạn tiến xa, mục đích điều trị là để giảm thiểu triệu chứng liên quan bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Phương pháp điều trị đặc hiệu chủ yếu dùng trong giai đoạn này là các biện pháp điều trị mang tính toàn thân bao gồm hóa trị bằng các thuốc gây độc tế bào, điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch... Các biện pháp xử trí tại chỗ tại vùng như phẫu thuật, xạ trị cũng được cân nhắc áp dụng tùy tình hình cụ thể của từng bệnh nhân.



**Sơ đồ 1.5. Sơ đồ điều trị giai đoạn tiến triển [46]**

Lựa chọn phương pháp điều trị tùy thuộc loại mô bệnh học, tình trạng đột biến và thể trạng của bệnh nhân [47].

Nếu ung thư biểu mô tuyến, không đột biến: điều trị thuốc kháng sinh mạch, kết hợp hóa chất.

Nếu có đột biến: tùy thuộc gen đột biến.

Điều trị miễn dịch: Pembrolizumab là thuốc ức chế PD-1 được chấp thuận điều trị bước 1 ung thư.

**Bảng 1.3. Một số thuốc điều trị nhắm trúng đích tương ứng loại đột biến gen**

<b>Đột biến gen</b>	<b>Các thuốc điều trị</b>
EGFR đột biến, không đột biến T790	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib
EML4-ALK chuyển đoạn	Crizotinib, Ceritinib
ROS1 kết hợp gen	Crizotinib
BRAF đột biến	Vemurafenib, Dabrafenib
MET khuếch đại	Crizotinib
Đột biến T790	Osimetinib
ERBB 2 đột biến	Trastuzumab, Afatinib

\* Điều trị triệu chứng tùy theo vị trí di căn [48],[49]

a) Di căn xương: xử trí bao gồm:

- Điều trị đặc hiệu toàn thân
- Điều trị triệu chứng di căn xương: acid zoledronic 4mg truyền tĩnh mạch mỗi 2-4 tuần.
- Điều trị tăng cường tại chỗ: xạ trị tại chỗ hoặc dược chất phóng xạ toàn thân.
- Các biện pháp phẫu thuật thần kinh, chỉnh hình nhằm cố định xương hoặc giải áp chèn ép tủy...

b) Di căn não: xử trí bao gồm:

- Điều trị đặc hiệu toàn thân
- Điều trị triệu chứng: chống phù não, chống động kinh...
- Điều trị tăng cường tại chỗ: xạ phẫu (dao gamma quay) có hoặc không phối hợp xạ trị toàn bộ não (20Gy/5 phân liều hoặc 30Gy/ 10 phân liều), trong đó xạ trị toàn bộ não là quan trọng trong tình huống di căn não nhiều ổ. [36],[46].



#### **1.4.2.5. Điều trị duy trì**

Là phương pháp điều trị đến khi bệnh ổn định thì điều trị tiếp đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được tác dụng phụ của hóa trị [50].

#### **1.4.2.6. Điều trị bước 2, bước 3 bệnh nhân UTPKTBN tái phát, di căn** [36],[46].

Bệnh nhân UTP gđ IIIb, IV hoặc tái phát, di căn tiến triển sau điều trị bước 1 sẽ được điều trị bước 2 và bước 3. Mục tiêu 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 BN UTP.

Khái niệm điều trị bước 2, bước 3 phụ thuộc vào việc bệnh nhân có điều trị trúng đích trước đó hay không, loại đột biến gen, thể mô học dưới typ, triệu chứng bệnh có hay không.

\* Nếu bệnh nhân có đột biến đã điều trị với thuốc nhắm trúng đích phân tử.

- Bệnh nhân tiến triển không có triệu chứng: điều trị tiếp với các thuốc nhắm trúng đích đang sử dụng.

- Bệnh nhân có triệu chứng: có thể kết hợp với điều trị tại chỗ.

- Bệnh nhân tiến triển sau điều trị với TKIs lần 2 hoặc di căn nhiều vị trí, có triệu chứng lâm sàng: chuyển hóa trị, có thể dùng Pemetrexed/cisplatin hay gemcitabin/cisplatin tùy loại ung thư tuyến hay vảy.

- Xét nghiệm T790M xét điều trị Osimetinib, điều trị bằng crizotinib nếu bệnh nhân có đột biến ALK.

\* Trường hợp không có đột biến và điều trị hóa trị bước 1 bệnh tiến triển: điều trị docetaxel, gemcitabin và erlotinib. Điều trị các thuốc ức chế PD-L1, PD-1 cũng được chỉ định cho các trường hợp này.

## **1.5. EGFR TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ ĐIỀU TRỊ UTPKTBN**

### **1.5.1. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô EGFR**

Là một nhóm protein có chức năng thụ thể nằm trên màng tế bào có nguồn gốc biểu mô, trung mô, thần kinh, có chức năng truyền thông tin, điều hòa quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất, sinh lý của tế bào. Nhóm này bao gồm 4 thành viên HER-1, HER-2, HER-3, HER-4. Protein EGFR là phân tử gồm 3 phần: phần ngoại bào, phần xuyên màng, phần nội bào có chứa hoạt tính tyrosin kinase, là nơi xảy ra phản ứng phosphorin hóa của EGFR [51].

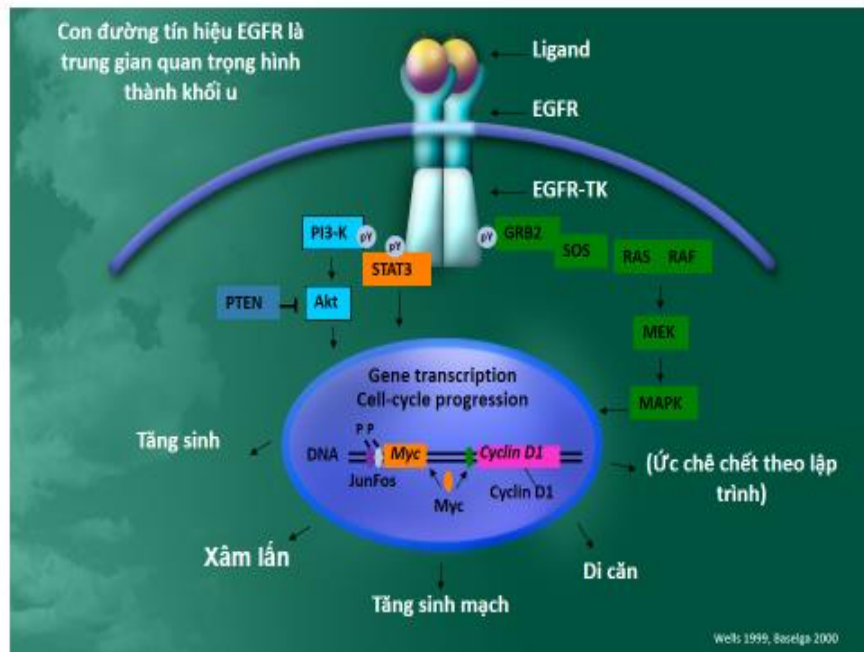
Khi tác nhân kích thích gắn vào vùng ngoài màng tế bào sẽ gây nên hiện tượng Phosphorin hóa chuỗi kinase trong tế bào gây khởi phát dòng tín hiệu qua nhiều con đường, trong đó có hai con đường chính là

+ Con đường dẫn truyền tín hiệu RAF-MEK-MAPK: hoạt hóa các yếu tố sao chép dẫn tới phân chia tế bào.

+ Con đường PI3K-AKT-mTOR: kích hoạt sự tăng sinh mạch máu, di căn, ức chế quá trình chết theo chương trình, kích thích phân bào [52].

Hoạt động bất thường của EGFR (bộc lộ quá mức thụ thể, khuếch đại gen hay đột biến gen) sẽ dẫn đến tăng sinh bất thường hay ác tính hóa tế bào.

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, xuất hiện khoảng 40-80% trong ung thư phổi. Ức chế con đường EGFR là một trong những đích của điều trị ung thư [53].



**Vai trò của đột biến EGFR trong sự hình thành khối u [54]**

**1.5.2. Cơ chế tác dụng của thuốc EGFR TKIs**

Các EGFR TKIs tranh chấp vị trí gắn ATP vào vùng tyrosin kinase dẫn tới ngăn sự phosphoryl hóa gây ức chế dẫn truyền nội bào, từ đó giảm tăng sinh, giảm bám dính, xâm lấn di căn, tăng quá trình chết theo chu trình của tế bào [55].

**Cơ chế ức chế EGFR bởi Gefitinib**

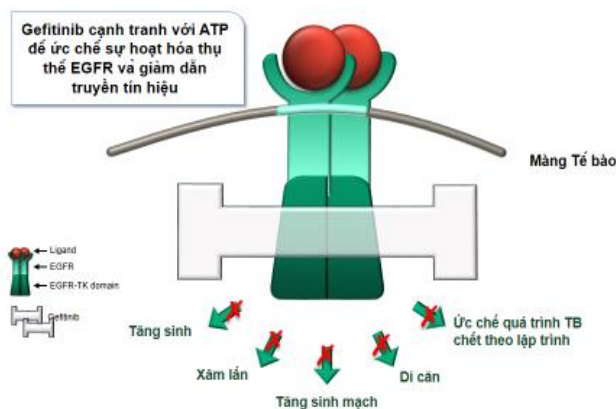


Figure adapted from Herbst, et al. Expert Opin Invest Drugs 2002;11:837-849  
Rukazenkov, et al. Anti-Cancer Drugs 2009;20:856-866; Herbst, et al. Expert Opin Invest

**Cơ chế tác dụng của thuốc EGFR TKIs [56]**

### **1.5.3. Các thế hệ của thuốc EGFR TKIs**

#### ***1.5.3.1. Thuốc EGFR TKIs thế hệ 1: Erlotinib, Gefitinib***

Gefitinib và Erlotinib ức chế tyrosine kinase của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) bằng cách liên kết với vị trí gắn kết adenosine triphosphate (ATP) của enzyme. Do đó, chức năng của tyrosine kinase của EGFR trong việc kích hoạt tầng tải tín hiệu Ras và PI3K bị ức chế; và các tế bào ác tính bị ức chế. Gefitinib và Erlotinib là chất ức chế chọn lọc đầu tiên của EGFR tyrosine kinase, còn được gọi là Her1 hoặc ErbB-1.

#### ***1.5.3.2. Thuốc EGFR TKIs thế hệ 2: Afatinib***

Là một chất ức chế nhóm ErbB có tác dụng mạnh, chọn lọc và không hồi phục, thuốc liên kết cộng hóa trị và ức chế không hồi phục các tín hiệu từ homo và heterodimer hình thành bởi các thành viên thuộc nhóm ErbB: EGFR (Her 1, Her 2, Her 3, Her 4).

#### ***1.5.3.3. Thuốc EGFR TKIs thế hệ 3: Osimertinib***

Osimertinib được sử dụng để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) xâm lấn tại chỗ hoặc di căn, nếu các tế bào ung thư dương tính với đột biến T790M ở gen mã hóa cho EGFR. Các T790M đột biến có thể là tự phát hoặc thứ phát sau điều trị bước một với các ức chế tyrosine kinase khác (TKIs), như gefitinib và afatinib.

Trong những người điều trị với osimertinib, tình trạng kháng thường phát triển sau khoảng 10 tháng. Kháng qua trung đột biến exon 20 C797S chiếm phần lớn các trường hợp kháng.

### **1.5.4. Đột biến EGFR**

Đột biến EGFR có tỷ lệ khoảng 50% bệnh nhân UTP ở Châu Á, khoảng 10% trên bệnh nhân da trắng. Tại Việt Nam tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR là 64,2%.

Gen EGFR là một tiền gen sinh u, nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 7, vị trí 7p12, chia thành 28 exon.

Tất cả các đột biến EGFR đều gặp ở vùng gắn ATP trên thụ thể tyrosin kinase, tương ứng với exon 18,19,20,21. Đột biến trên các exon này chia 3 nhóm [57],[58].

Nhóm I: hay gặp nhất (45%): gồm các đột biến exon 19, đột biến mất đoạn, làm tăng tính nhạy cảm của các thuốc ức chế tyrosin kinase của EGFR.

Nhóm II: bao gồm các đột biến điểm, thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin trên exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất trên exon 21, thay arginine bằng leucine. Ngoài ra đột biến này còn tìm thấy trên exon 21 (L861Q) và exon 18 (G719X) [59],[60].

Nhóm III: gồm đột biến lặp đoạn, thêm đoạn trên exon 20, chứa hầu hết các đột biến kháng thuốc. Đột biến EGFR T790 là nguyên nhân bệnh tiến triển sau đáp ứng với Gefitinib [61].

Đột biến nhạy cảm thuốc EGFR TKIs chủ yếu ở nhóm I và II, trong đó đột biến exon 19 và exon 21 chiếm đến 90% các đột biến. Mức độ nhạy cảm 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 [62].

### 1.5.5. Các phương pháp phát hiện đột biến hiện nay

**Kỹ thuật giải trình tự gen:** Đoạn ADN cần giải trình tự gen được sử dụng như trình tự mẫu cho phản ứng giải trình tự bắt đầu từ vị trí gắn mồi. Đây là kỹ thuật tốt nhất để đánh giá các đột biến trên EGFR do tính đa dạng của đột biến.

**Kỹ thuật Real-time PCR:** kỹ thuật này kết hợp được kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu alen đột biến (Amplification Refractory mutation system) và công nghệ scorpion trong phản ứng realtime PCR để phát hiện đột biến gen, có thể khuếch đại một trình tự đột biến ngay cả khi alen đột biến đó có tỷ lệ rất nhỏ.

**Digital PCR:** chi phí rất cao

**Trip assay:** độ nhạy kém.

## 1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GEFITINIB

EGFR bộc lộ quá mức trong rất nhiều khối u đặc và đặc biệt trong KTBN, có khoảng 40-80% có bộc lộ EGFR. Khi bị kích thích, các thụ thể xuyên màng này khởi động một loạt các tín hiệu nội bào ảnh hưởng tới tăng sinh và chết theo chu trình của tế bào. Các chiến lược nhằm vào EGFR bao gồm việc sử dụng ức chế Tyrosin kinase, các kháng thể đơn dòng, các chất gắn miễn dịch.

Trong nhiều thử nghiệm pha I Gefitinib đã chứng minh được tính dung nạp tốt và hoạt tính cao khi sử dụng đơn độc ở những bệnh nhân đã sử dụng nhiều thuốc trước đó. Độc tính hay gặp nhất là buồn nôn, ỉa chảy, ban, trướng cá độ 1,2. Các độc tính này liên quan đến liều sử dụng [63].

Các thử nghiệm IDEAL (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) là nghiên cứu pha II đánh giá hiệu quả của Gefitinib khi điều trị đơn chất với bệnh nhân KTBN giai đoạn muộn đã điều trị hóa chất có Platin trước đó. 200 bệnh nhân được bắt thăm điều trị Gefitinib 250mg hoặc 500mg hàng ngày. Hiệu quả không liên quan đến mức liều, nhưng người ta thấy độc tính nhiều hơn ở nhóm 500mg/ngày. Với liều 250mg và 500mg, tỉ lệ đáp ứng lần lượt là 18,4% và 19%, trung vị TGS là 7,6 và 8,0 tháng, TGS thêm 1 năm là 35% và 29%. Phân tích các nhóm nhỏ cho thấy các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có khả năng đáp ứng gấp 3 lần với Gefitinib (tỉ suất chênh là 3,45;  $p=0,02$ ). Phụ nữ có khả năng đáp ứng nhiều hơn với tỉ suất chênh là 3,45 ( $p=0,21$ ) [64].

Một nghiên cứu ở Trung Quốc từ tháng 11/2003 đến tháng 5/2005, Yang L tiến hành trên 91 bệnh nhân KTBN tái phát, di căn sau khi đã điều trị hóa chất, những bệnh nhân này được chỉ định dùng Gefitinib liều 250mg/ngày, dùng thuốc đến khi bệnh tiến triển hoặc khi các độc tính nghiêm trọng của thuốc xuất hiện. Kết quả tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 20,9%. Các triệu chứng của bệnh được cải thiện 72,7%. Tỉ lệ sống thêm 1 năm là 56,4%. Độc tính chính của Gefitinib là nổi ban, trướng cá độ I, II [65].

Kim ES và cộng sự tiến hành thử nghiệm pha III từ tháng 3/2004 đến tháng 2/2006, có 1466 bệnh nhân KTBN tái phát, di căn được chia ngẫu nhiên 2 nhóm, 1 nhóm điều trị Gefitinib, nhóm kia điều trị Docetaxel. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm của 2 nhóm là như nhau. Trung vị TGS cả 2 nhóm lần lượt là 7,6 và 8 tháng. Độc tính của thuốc nhẹ nhàng hơn ở nhóm dùng Gefitinib như nổi ban, trướng cá. Độc tính trên nhóm dùng Docetaxel hay gặp là hạ bạch cầu, rụng tóc [66].

Maemondo M nghiên cứu trên 230 bệnh nhân KTBN tái phát, di căn, có đột biến gen EGFR, được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm. Một nhóm điều trị Gefitinib, nhóm kia điều trị Carboplatin và paclitaxel. Tỷ lệ sống thêm không bệnh của nhóm dùng Gefitinib cao hơn với  $p < 0,001$ . TGS không bệnh của nhóm dùng Gefitinib 10,8 tháng, nhóm dùng hóa chất là 5,4 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 30,5 tháng ở nhóm Gefitinib, 23,6 tháng ở nhóm dùng hóa chất. Độc tính hay gặp ở nhóm dùng Gefitinib là nổi ban 71,1%. Nhóm điều trị hóa chất hay gặp hạ bạch cầu 77%, hạ hồng cầu 64,6%, suy thận 54,9%. Một bệnh nhân trong nhóm dùng Gefitinib chết do viêm phổi kẽ [67].

Nghiên cứu IPASS, là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, so sánh giữa Gefitinib và Carboplatin kết hợp Paclitaxel, đối tượng lựa chọn là 1217 bệnh nhân giai đoạn III, IV từ 87 trung tâm tại Trung Quốc, Nhật Bản, Malaysia, Philippines, Singapore, Đài Loan, Thái Lan. Kết quả cho thấy: thời gian điều trị trung bình là 6,4 tháng đối với Gefitinib, 3,4 tháng với Carboplatin - Paclitaxel. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 5,7 tháng với nhóm Gefitinib và 5,8 tháng với nhóm dùng Carboplatin - Paclitaxel. Tỷ lệ sống sau 12 tháng là 24,9% với Gefitinib và 6,7% với Carboplatin - Paclitaxel. Nghiên cứu này cho thấy sự vượt trội của Gefitinib so với Carboplatin- Paclitaxel đối với thời gian sống thêm không bệnh ( $p < 0,001$ ) [68].

Nghiên cứu cũng cho thấy có 437 bệnh nhân được xét nghiệm đột biến EGFR, 261 mẫu (59,7%) đột biến EGFR, 140 mẫu (53,6%) đột biến exon 19.

Có 111 mẫu (42,5%) đột biến exon 21, có 11 mẫu (4,2%) đột biến exon 20 và 10. Đột biến vị trí khác 11 bệnh nhân. Thời gian sống thêm toàn bộ cao so với nhóm dùng hóa chất (ở nhóm có đột biến gen),  $p < 0,001$ . Đánh giá về cải thiện lâm sàng liên quan đến chất lượng sống (thang điểm FACT -L), các bệnh nhân trong nhóm dùng Gefitinib cải thiện đáng kể hơn,  $p = 0,01$ .

Về các tác dụng phụ, Gefitinib so với nhóm dùng hóa chất, nhóm dùng Gefitinib ít gặp những tác dụng phụ ở cấp 3,4 hơn, với tỷ lệ lần lượt là 28,7%, và 61%. Các tác dụng phụ dẫn đến tử vong xảy ra ở 3,8% bệnh nhân dùng Gefitinib và 2,7% bệnh nhân dùng hóa chất. Các bệnh liên quan đến phổi (viêm phổi kẽ, hội chứng suy hô hấp cấp tính, viêm phổi) xảy ra ở 16 bệnh nhân điều trị Gefitinib và 8 bệnh nhân điều trị bằng hóa chất TC [69].

Nghiên cứu của X-T.Zhang, trung vị tuổi là 58 tuổi, thấp nhất là 28, cao nhất là 85 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ 59,2%, nữ giới chiếm tỷ lệ 40,8% [8].

Nghiên cứu của Tony S.Mok, tỷ lệ đáp ứng của cả nhóm nghiên cứu với Gefitinib là 43%, trong đó với phân nhóm có đột biến EGFR, tỷ lệ đáp ứng với Gefitinib cao hơn hẳn là 71,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng của 2 phân nhóm này có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Nhóm không có đột biến EGFR, tỷ lệ đáp ứng chỉ là 1,1% [70].

Nghiên cứu của Lynch cho thấy đột biến EGFR liên quan mật thiết đến sự đáp ứng của khối u với Gefitinib [69]. Nghiên cứu ISEL, tỷ lệ đáp ứng của Gefitinib trên nhóm đột biến EGFR là 37,5% còn nhóm không có đột biến thì tỷ lệ đáp ứng là 2,6% [71].

**\* Vai trò của thuốc TKIs trong điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt u phổi**

Nghiên cứu pha III của Zhong WZ trên 222 bệnh nhân UTPKTBN gđ II và IIIA đã phẫu thuật cắt u, xét nghiệm có đột biến EGFR, các BN được điều trị Gefitinib 24 tháng, kết quả là trung vị sống thêm không bệnh của bệnh nhân cao hơn các bệnh nhân điều trị hỗ trợ bằng hóa chất Vinorelbine và Cisplatin (29 tháng so với 18 tháng, HR 0,6). Nghiên cứu này chưa rõ kết quả về sống thêm toàn bộ của các bệnh nhân [72].



Một nghiên cứu khác, nghiên cứu RADIANT, bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng TKIs, tuy nhiên trong 973 BN, chỉ có 17% BN có đột biến EGFR, trung vị sống thêm của các BN được điều trị hỗ trợ bằng TKIs cao hơn nhóm điều trị hóa chất (46 so với 29 tháng, HR 0.61). Thời gian sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị TKIs và nhóm điều trị hóa chất [73].

Nghiên cứu của Goss GD, 503 bệnh nhân sau khi được phẫu thuật cắt u phổi, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị Gefitinib hoặc placebo, kết quả sau 4 năm theo dõi là thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh lại cao hơn ở nhóm dùng placebo. Kết quả trên được giải thích là vì tỷ lệ BN trong nhóm nghiên cứu chỉ có 4% đột biến EGFR [74].

**\* Một số nghiên cứu điều trị Gefitinib bước 1**

**Bảng 1.4. Một số nghiên cứu điều trị Gefitinib bước 1 [67],[69],[75],[76]**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>N</b>	<b>EGFR</b>	<b>PFS (tháng)</b>	<b>OS (tháng)</b>	<b>ORR (%)</b>
IPASS (Mok và cộng sự)	1217		5,7	18,8	43,0
	261	+	9,6	21,6	71,2
	176	-	1,6	11,2	1,1
First- SIGNAL (Lee và cộng sự)	309		6,1	21,3	53,5
	42	+	8,4	30,6	84,6
	54	-	2,1	18,4	25,9
WJTOG 3405 (Mitsudomi)	172	+	9,2	30,9	62,1
NEJGSG002 (Maemondo)	228	+	10,8	30,5	73,7

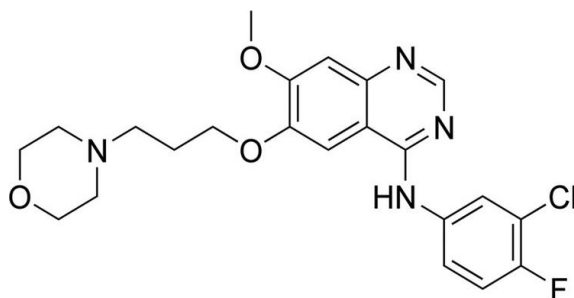
Nghiên cứu của Mitsudomi (WJTOG3405), nghiên cứu pha 3 tiến hành ở 36 trung tâm của Nhật, có 2 nhóm bệnh nhân, mỗi nhóm là 172 người, một nhóm điều trị Gefitinib, nhóm kia điều trị hóa chất Docetaxel kết hợp Cisplatin. Kết quả: thời gian sống thêm không tiến triển trên nhóm dùng Gefitinib cao hơn có ý nghĩa thống kê hơn so với nhóm hóa chất lần lượt là 9,2 tháng và 6,3 tháng. Các tác dụng không mong muốn như suy tủy, rụng tóc, mệt mỏi gặp nhiều ở nhóm hóa chất. Trong nghiên cứu này có 2 bệnh nhân điều trị Gefitinib bị viêm phổi kẽ. Phân tích về thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân cũng cho thấy nhóm tái phát u sau phẫu thuật cắt u sẽ có tiên lượng tốt hơn nhóm BN được chẩn đoán giai đoạn III, IV. Nhóm đột biến gen trên exon 19 và nhóm đột biến trên exon 21 không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng của nhóm Gefitinib là 62,1%, cao hơn nhóm hóa chất là 32,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$  [69].

Nghiên cứu của Jackman DM, kết quả điều trị TKI cho thấy có sự khác biệt về STKTT và STTB ở 2 nhóm, nhóm đột biến trên exon 19 có STKTT và STTB cao hơn nhóm đột biến trên exon 21 (lần lượt là 30,8 tháng và 14,8 tháng,  $p < 0,0001$ ) [77].

Nghiên cứu I-CAMP lại không thấy sự khác biệt về STKTT và STTB ở 2 nhóm đột biến exon 21 và đột biến exon 19 [78].

Năm 2018, một nghiên cứu của Zhong WZ trên 220 bệnh nhân UTPKTBN gđ II- IIIa, đã phẫu thuật cắt bỏ khối u, có đột biến EGFR trên exon 18 và exon 21, kết quả cho thấy các bệnh nhân được điều trị Gefitinib hỗ trợ có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 30,8 tháng cao hơn nhóm hỗ trợ bằng Vinorelbine phối hợp Cisplatin là 19,8 tháng [79].

## 1.7. THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU: GEFITINIB

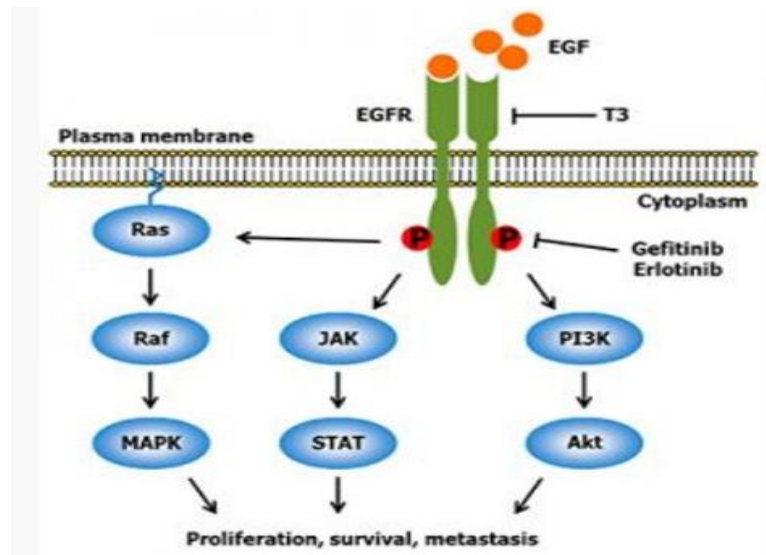


### 1.7.1. Công thức hóa học: **C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**

### 1.7.2. Cơ chế hoạt động

Gefitinib là chất ức chế chọn lọc đầu tiên của miền tyrosine kinase của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Do đó gefitinib là một chất ức chế EGFR. Protein mục tiêu (EGFR) là thành viên của một họ thụ thể (ErbB) bao gồm Her1 (EGFR), Her2 (erb-B2), Her3 (erb-B3) và Her4 (Erb-B4). EGFR được biểu hiện quá mức trong các tế bào của một số loại ung thư biểu mô ở người - ví dụ như trong ung thư phổi và ung thư vú. Điều này dẫn đến việc kích hoạt không phù hợp của tăng tín hiệu Ras chống apoptotic, cuối cùng dẫn đến sự tăng sinh tế bào không kiểm soát được. Nghiên cứu về ung thư phổi không tế bào nhỏ nhạy cảm với gefitinib đã chỉ ra rằng một đột biến trong miền EGFR tyrosine kinase chịu trách nhiệm kích hoạt các con đường chống apoptotic. Những đột biến này có xu hướng làm tăng độ nhạy cảm với các thuốc ức chế tyrosine kinase như gefitinib và erlotinib. Trong số các loại mô học ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến là loại thường xuyên nhất chứa chấp những đột biến này. Những đột biến này thường thấy ở người châu Á, phụ nữ và những người không hút thuốc (những người cũng có xu hướng thường mắc ung thư tuyến).

Gefitinib ức chế EGFR tyrosine kinase bằng cách liên kết với vị trí gắn adenosine triphosphate (ATP) của enzyme. Do đó, chức năng của EGFR tyrosine kinase trong việc kích hoạt tăng tải tín hiệu Ras chống apoptotic bị ức chế, và các tế bào ác tính bị ức chế.



*Cơ chế hoạt động của Iressa [54]*

### 1.7.3. Chỉ định của thuốc Iressa

Thuốc Iressa 250mg được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ (Non Small Cell Lung Cancer-NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà trước đây đã dùng hóa trị liệu hoặc không thích hợp để hóa trị liệu.

### 1.7.4. Cách dùng

Thuốc Iressa 250mg được sử dụng trước ăn hoặc sau ăn. Có thể hòa tan thuốc Iressa vào 4-8ml nước.

Sau đầy uống và tráng lại cốc và uống hết thuốc.

## 1.8. NHỮNG CỘT MỐC TRÊN CON ĐƯỜNG PHÁT TRIỂN CỦA CÁC THUỐC ỨC CHẾ TYROSIN KINASE EGFR

Năm 1978 EGFR được phát hiện ra, năm 2003, 2004 Gefitinib và Erlotinib được đưa vào sử dụng. Năm 2004, thử nghiệm lâm sàng pha III của viện Ung Thư quốc gia Canada (Nghiên cứu BR21) trên 731 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III, IV hoặc tái phát, đã thất bại với 1-2 phác đồ hóa trị trước đó, PS= 0-3. Bệnh nhân chia ngẫu nhiên 2 nhóm, nhóm A: Erlotinib 150mg/ngày, uống hàng ngày. Nhóm B: giả dược. Kết quả có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê về trung vị sống thêm không tiến triển (9,7 tuần so với 8,0 tuần,  $p < 0,001$ ), trung vị sống thêm toàn bộ (6,7 tháng so với 4,7 tháng,  $p = 0,001$ ). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (8,9% so với dưới 1%,  $p < 0,001$ ). Thời gian đáp ứng (7,9 tháng so với 3,7 tháng). Các tác dụng phụ thường gặp ở nhóm điều trị Erlotinib là: nổi mẩn (75%), tiêu chảy (54%), viêm miêng (17%) [80].

Năm 2011, thử nghiệm OPTIMAL pha III ngẫu nhiên ở Trung Quốc của Zhou C và cộng sự, trên 165 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, có đột biến EGFR, chưa điều trị gì trước đó, chia ngẫu nhiên 2 nhóm bệnh nhân, nhóm 1: Erlotinib 150mg, uống hàng ngày, nhóm 2: hóa chất phác đồ Gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup>, Carboplatin AUC=5, chu kỳ 3 tuần, điều trị 4 chu kỳ. Kết quả: Erlotinib làm tăng tỷ lệ đáp ứng (83% so với 36%,  $p < 0,0001$ ), tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh (96% so với 82%,  $p = 0,002$ ), kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển (13,1 tháng so với 4,6 tháng,  $p < 0,0001$ ). Trên nhóm bệnh nhân dùng Erlotinib, tỷ lệ có tác dụng phụ độ 3,4 là 17%. Nhóm điều trị hóa chất, tỷ lệ này là 65%. Tóm lại Erlotinib được chỉ định trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, đột biến gen EGFR dương tính ở exon 19,21, hoặc sau thất bại với điều trị hóa chất [81].

Gefitinib cũng đã được chứng minh hiệu quả điều trị qua nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu IPASS (2009) của Mok T và cộng sự trên 1217 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến, giai đoạn IIIB, IV, PS=0-2. Các bệnh nhân chưa điều trị gì trước đó. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm, nhóm 1: Gefitinib 250mg/ngày, nhóm 2: Paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> truyền TM ngày 1, Carboplatin AUC =5 hoặc 6, truyền TM ngày 1. Kết quả cho thấy Gefitinib có lợi ích rõ ở nhóm đột biến gen EGFR, cải thiện đáp ứng khách quan (71% so với 47,3%,  $p = 0,001$ ), STKTT (9,5 tháng so với 6,3 tháng,  $p < 0,001$ ). Nhóm không đột biến EGFR thì điều trị hóa chất mang lại nhiều lợi ích hơn với tỷ lệ đáp ứng cao hơn (23,5% so với 1,1%,  $p = 0,0013$ ) [70].

Gefitinib được chỉ định trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, có đột biến EGFR ở exon 19, 21, điều trị bước 1 hoặc điều trị duy trì, hoặc sau điều trị thất bại với hóa chất.

Ngày 13 tháng 7 năm 2015 thuốc gefitinib 250mg được FDA xem như một phương pháp điều trị đầu tiên ở những bệnh nhân ung thư phổi tế bào không di căn nhỏ (NSCLC) có khối u có thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) exon 19 xóa hoặc exon 21 (L858R).

Gefitinib 250 mg được chấp thuận ở 91 quốc gia để điều trị bệnh nhân người lớn với NSCLC đột biến EGFR đột biến di căn.

Năm 2018, một nghiên cứu của Zhong WZ trên 220 bệnh nhân UTPKTBN gđ II- IIIa, đã phẫu thuật cắt bỏ khối u, có đột biến EGFR trên exon 18 và exon 21, kết quả cho thấy các bệnh nhân được điều trị Gefitinib hỗ trợ có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 30,8 tháng cao hơn nhóm hỗ trợ bằng Vinorelbine phối hợp Cisplatin là 19,8 tháng [79].

Afatinib: là chất ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào của EGFR, HER2, ER4. Năm 2013, thử nghiệm lâm sàng LUX LUNG pha 3 của Sequist L.V trên 345 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, có đột biến EGFR, bệnh nhân giai đoạn IIIB- IV, chia 2 nhóm: Nhóm 1: Afatinib 40mg/ngày, nhóm 2: Pemetrexed + Cisplatin. Kết quả: nhóm dùng Afatinib cải thiện rõ các triệu chứng cơ năng như ho ( $p=0,007$ ), khó thở ( $p=0,015$ ), đau ( $p=0,19$ ). Lợi ích về thời gian SKTT (11,1 tháng so với 6,9 tháng,  $p=0,001$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ [82].

Nghiên cứu LUXLUNG 6, thử nghiệm lâm sàng pha III, trên 364 bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR, PS=0-1, chưa điều trị hóa chất trước đó, so sánh giữa 2 nhóm, nhóm 1: điều trị Afatinib, nhóm 2: điều trị Gemcitabine và Cisplatin. Kết quả nghiên cứu cho thấy Afatinib cải thiện các triệu chứng ho, đau, khó thở, cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm điều trị hóa chất về thời gian sống thêm toàn bộ. Phân tích dưới nhóm cho thấy afatinib có hiệu quả cao

hơn ở nhóm đột biến mất đoạn exon 19 về STTB (31,4 tháng so với 18,4 tháng,  $p=0,00229$ ). Nhóm đột biến L858R ở exon 21, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [82].

Qua thử nghiệm LUXLUNG 8, Afatinib trong điều trị bước 2 UTPKTBN biểu mô vảy, kết quả cho thấy thuốc làm giảm các triệu chứng ho, khó thở, đau, thời gian dùng thuốc kéo dài đến 18,7 tháng. Thuốc đã được bộ y tế phê duyệt chỉ định điều trị bước 2 cho UTPKTBN biểu mô vảy tiến triển tại chỗ hoặc di căn [83].

Thuốc ức chế ALK: Crizotinib, là thuốc ức chế gen ALK ở những bệnh nhân có đột biến gen ALK dẫn đến ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu nội bào qua con đường ALK. Thử nghiệm lâm sàng Profile năm 2014 trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển có đột biến ALK, điều trị Crizotinib, và hóa chất, kết quả: tỷ lệ đáp ứng là 74%, STKTT là 10,9 tháng, sống thêm 1 năm là 84% ở nhóm điều trị Crizotinib còn trên nhóm điều trị hóa chất, tỷ lệ này lần lượt là 45%, 7 tháng và 79%. Độc tính bao gồm: rối loạn thị lực, buồn nôn, tiêu chảy [84].

Năm 2013, Shaw A.T thử nghiệm pha 3 trên 347 bệnh nhân UTP giai đoạn tiến triển có đột biến ALK, đã điều trị 1 phác đồ hóa chất trước đó. Kết quả: Crizotinib cải thiện STKTT so với hóa chất (7,7 tháng so với 3,0 tháng). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (65% so với 20%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm [85].

Năm 2017, nghiên cứu Flaura, Osimertinib cải thiện sống thêm không tiến triển cho bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR, kết quả cho thấy STKTT trung vị vượt trội so với nhóm điều trị TKIs thế hệ 1 (18,9 tháng so với 10,2 tháng). Lợi ích của Osimertinib thể hiện rõ ở nhóm bệnh nhân di căn não [86]. Năm 2018, Osimertinib đã được FDA chấp thuận điều trị bước 1 trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến EGFR.

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Bao gồm các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tái phát, di căn, đã thất bại với ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó, được lựa chọn để điều trị Gefitinib từ 1/1/2012 đến 1/12/2017 tại Bệnh viện K, Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Bạch Mai.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Tuổi  $\geq 18$ .
- Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.
- Chẩn đoán tái phát hoặc di căn sau điều trị hóa chất trước đó bằng tế bào, mô bệnh học, cắt lớp vi tính.
- Có đột biến gen EGFR trên exon 19 hoặc 21.
- Đã được điều trị ít nhất một phác đồ hóa chất trước đó.
- Được điều trị bằng Gefitinib ít nhất 2 tháng
- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.
- Có đầy đủ thông tin nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án.

##### **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 Gefitinib kết hợp hóa chất
- Suy gan Child 2,3, suy thận
- Mắc ung thư thứ 2
- Bệnh nhân dị ứng với thuốc gefitinib
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (như không có tác dụng phụ của thuốc, bệnh chưa tiến triển), từ chối hợp tác, không theo dõi được.



## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

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

**N:** cỡ mẫu cần cho nghiên cứu.

**$\alpha$ :** xác suất sai lầm loại I.

**Z<sub>(1- $\alpha$ /2)</sub>:** Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha = 0,05$  (Z= 1,96).

**p:** Tỷ lệ sống thêm 1 năm sau điều trị Gefitinib trong điều trị UTPKTBN tái phát, di căn đã thất bại với hóa chất (p= 0,564) [65].

**$\varepsilon$ :** Hệ số chính xác tương đối được chọn là 0,3.

Cỡ mẫu tính được là: 33 bệnh nhân.

### 2.2.3. Thu thập thông tin

- Các thông tin được thu thập vào bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn.
- Phương pháp thu thập thông tin:
  - + Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị và 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.
  - + Đánh giá đáp ứng cơ năng qua bộ câu hỏi đánh giá chất lượng sống tại các thời điểm đánh giá.
- Thư mời đến khám lại được gửi cho gia đình bệnh nhân theo địa chỉ liên hệ trong bệnh án với những trường hợp bệnh nhân không lên theo hẹn. Nếu qua 3 lần gửi thư, mỗi lần cách nhau 2 tuần mà không có thư trả lời thì sẽ gửi một mẫu thư khác tới trạm y tế địa phương. Nếu sau 5 lần gửi thư mà vẫn không nhận được thư trả lời được coi là mất thông tin.

## 2.3. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

### 2.3.1. Thu thập thông tin về tiền sử và điều trị hóa chất trước đó:

- Chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn ban đầu.
- Chẩn đoán loại mô bệnh học.
- Tiền sử hút thuốc.
- Phác đồ hóa chất đã điều trị.
- Tình trạng bệnh nhân sau kết thúc điều trị ở lần điều trị trước.

### 2.3.2. Thu thập thông tin trước điều trị Gefitinib

\* *Lâm sàng:*

- Tuổi, giới.
- Toàn trạng: Đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG.
- Triệu chứng cơ năng: Ho, khó thở, đau...
- Triệu chứng thực thể: Hạch ngoại biên, triệu chứng toàn thân, hội chứng hô hấp, hội chứng chèn ép, hội chứng cận u, các triệu chứng di căn...

\* *Cận lâm sàng:*

- 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:
  - + X quang thường, siêu âm ổ bụng.
  - + Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực.
  - + PET- CT nếu có điều kiện.
  - + Xạ hình xương, MRI...
- Các xét nghiệm thường quy trước điều trị: Công thức máu, hóa sinh máu trước mỗi đợt điều trị.
- Xét nghiệm chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21-1 trước mỗi đợt điều trị góp phần theo dõi điều trị.

- Xét nghiệm đánh giá tình trạng đột biến EGFR:
- + Vị trí lấy bệnh phẩm: lấy từ khối u, hạch hoặc cơ quan di căn
- + Xét nghiệm tìm đột biến EGFR của bệnh nhân được làm tại trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử: bệnh viện K, bệnh viện Bạch Mai, trung tâm gen và Protein trường đại học Y Hà Nội.

### **2.3.3. Điều trị với Gefitinib**

Gefitinib 250mg/ ngày. Dùng đường uống, uống liên tục, ngày 1 lần.

Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn, cùng một thời gian trong ngày. Thuốc có thể được nuốt nguyên viên, trong trường hợp bệnh nhân không nuốt được viên thuốc thì có thể phân tán viên thuốc trong nước. Nên thả viên thuốc trong nửa ly nước uống (không chứa carbonat), không dùng chung với các thức uống khác, không được nghiền viên thuốc, khuấy đều cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn. Dịch thuốc phân tán có thể dùng qua ống thông mũi, dạ dày, hoặc ống thông dạ dày.

Nếu quên dùng một liều, nên cho bn uống ngày khi nhớ ra, nếu việc quên uống thuốc dưới 12 giờ tính đến thời điểm dùng liều kế tiếp, bệnh nhân không nên dùng liều thuốc đã lỡ quên. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên uống.

Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại, đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng, các tác dụng không mong muốn để có thể điều chỉnh liều thuốc cho thích hợp. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu sau mỗi 2 đợt (2 tháng) điều trị đều được đánh giá đáp ứng, nếu bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không chịu được tác dụng phụ của thuốc ở bất cứ thời điểm nào sẽ chuyển phương pháp khác, còn lại sẽ điều trị đến khi bệnh tiến triển nặng hơn.

Tại thời điểm khám lại bệnh nhân sẽ trả lời theo bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống, đánh giá các triệu chứng cơ năng như: đau, khó thở, ho, thể chất.

### **Xử lý một số triệu chứng trong quá trình dùng thuốc:**

+ Đi ngoài phân lỏng: Độ II, độ III dùng loperamid, nếu không đỡ thì tạm dùng thuốc. Độ IV, tạm dùng thuốc để điều trị tiêu chảy đến khi kiểm soát được (có thể tạm dùng thuốc  $\leq 14$  ngày theo khuyến cáo của nhà sản xuất), sau đó dùng thuốc trở lại 250 mg/ ngày. Đối với bệnh nhân vẫn không dung nạp thuốc sau một đợt ngắt quãng điều trị, nên ngưng sử dụng thuốc và đổi hướng điều trị khác.

+ Ban trên da độ III, độ IV: điều trị triệu chứng, bôi mỡ corticoid, mỡ kháng sinh nếu có mụn mủ. Tạm dùng điều trị  $\leq 14$  ngày, sau đó dùng trở lại.

+ Tăng bilirubin hay men gan gấp 3 lần bình thường: ngừng điều trị, điều trị nội khoa. Nếu tăng dưới 3 lần bình thường: điều trị nội khoa và tiếp tục dùng gefitinib.

+ Thuốc phối hợp: thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, kháng sinh, chống viêm nếu có nhiễm trùng kèm theo.

### **Xạ trị nếu có di căn não**

+ Đối với nhóm di căn não 1 - 3 ổ: U có kích thước lớn gây hiệu ứng khối, cần mổ lấy bỏ khối u giải phóng chèn ép. U có kích thước nhỏ: ưu tiên điều trị xạ phẫu Gamma Knife, đây là phương pháp hiện đại, làm giảm tỷ lệ sa sút trí tuệ so với xạ toàn não.

+ Đối với nhóm di căn não đa ổ: Số ổ di căn không phải là chống chỉ định của xạ phẫu. Chỉ định xạ phẫu phụ thuộc tổng thể tích của khối u: tổng thể tích  $\leq 25 \text{ cm}^3$ : ưu tiên xạ phẫu. Tổng thể tích khối u  $> 25 \text{ cm}^3$ : xạ toàn não hoặc xạ phẫu 2 - 5 phân liều.

Sử dụng các thuốc ức chế hủy xương (zoledronic acid), xạ trị giảm đau.

Nếu bệnh tiến triển hoặc tăng số lượng, kích thước các ổ di căn, chuyển hóa trị một trong phác đồ có docetaxel, gemcitabin, vinorelbin...

### **2.3.4. Đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn**

#### **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 hóa bộ câu hỏi EORTC QOL-C30 cho bệnh nhân ung thư phổi [87],[88].

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

- Cách đánh giá: với từng triệu chứng, tại bất cứ thời điểm đánh giá nào, giá trị tính được sẽ so sánh với lần đánh giá trước hay so với ban đầu.

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

Cải thiện: giảm ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu.

Ổn định: thay đổi dưới 10 điểm.

Xấu đi: tăng từ 10 điểm trở lên.

Đánh giá bệnh nặng lên: 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, xấu đi.

+ Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng.

+ Thời gian dẫn tới triệu chứng nặng lên: khoảng thời gian tính từ thời điểm đánh giá là có đáp ứng tới ngày đầu tiên xuất hiện triệu chứng nặng hơn. Những trường hợp không có dấu hiệu bệnh nặng lên thì sẽ lấy điểm đánh giá vào thời điểm đánh giá sau cùng.

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

+ Tính điểm thô (RawScore): ký hiệu RS

$RS = (\text{tổng số điểm của tiêu chí}) / \text{số câu hỏi của tiêu chí}$

+ Tính điểm số đánh giá: S (Score)

Đối với tiêu chí triệu chứng

$\text{Score} = [(\text{RS} - 1) / \text{số khoảng cách mức độ}] \times 100$

**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-LC13
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

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 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. Gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ.

Đánh giá dựa vào hình ảnh chụp cắt lớp lồng ngực

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1 - WHO (2009): chia làm 4 mức độ [89].

- Đáp ứng hoàn toàn: Biến mất hoàn toàn các tổn thương đích.

- Đáp ứng một phần: Giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu, không xuất hiện tổn thương di căn mới, không có tổn thương tiến triển ở bất kỳ vị trí nào.

- Bệnh giữ nguyên: Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần, và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.

- Bệnh tiến triển: Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị, hoặc xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới.

- Lợi ích lâm sàng: Được tính là tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên.

- Thời gian duy trì đáp ứng: Là khoảng thời gian tính từ thời điểm đánh giá là có đáp ứng tới ngày đầu tiên ghi nhận bệnh tiến triển hay tái phát.

**\* Một số quy ước:**

- Ung thư phổi tái phát: là sự xuất hiện trở lại khối u sau một thời gian thuyên giảm. Có 3 dạng tái phát [33].
  - Tái phát cục bộ: Tế bào ác tính xuất hiện trở lại ngay tại vị trí đầu tiên phát hiện ung thư. Bệnh chưa lan đến các hạch bạch huyết hoặc các cơ quan khác của cơ thể;
  - Tái phát khu vực: Tế bào ung thư xuất hiện trong các hạch bạch huyết và các mô xung quanh nơi phát hiện ung thư ban đầu;

- Tái phát xạ: Ung thư di căn đến các cơ quan xa, gần như không liên quan đến vị trí đầu tiên xuất hiện.
- Di căn là sự lây lan của các tế bào ung thư đến các khu vực mới của cơ thể, các tế bào ung thư thường di chuyển thông qua hệ thống bạch huyết hoặc mạch máu [34].
- Tổn thương đo được: là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10$  mm bằng chụp CT.
- Tổn thương không đo được: là các tổn thương khác các tổn thương trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất  $< 20$ mm theo 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  $\geq 20$ mm bằng phương pháp thông thường hoặc trên 10mm bằng chụp CT xoắn ốc. Mỗi cơ quan lấy tối đa 5 tổn thương là đích. Lấy tổng đường kính các tổn thương để làm cơ sở đánh giá đáp ứng. Tổn thương đã được xạ trị trước đó không được xem là tổn thương đích.
- Tổn thương không phải đích: tất cả các tổn thương còn lại. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong quá trình theo dõi.

**\* *Đánh giá các tổn thương không phải đích***

- Đáp ứng hoàn toàn: biến mất tất cả các tổn thương không phải đích và các chất chỉ điểm u trở về bình thường.

- Đáp ứng một phần/Bệnh giữ nguyên: vẫn còn một hoặc nhiều tổn thương không phải đích hoặc/và các chất chỉ điểm u vẫn cao hơn giới hạn bình thường.



- Bệnh tiến triển: Xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới hoặc/và các tổn thương không phải đích trước đó tiến triển rõ ràng.

#### **2.3.4.3. Đánh giá đáp ứng tổng thể**

Tổn thương đích	Các tổn thương không phải đích	Tổn thương mới	Đáp ứng tổng thể
ĐƯHT	ĐƯHT	Không	ĐƯHT
ĐƯHT	ĐƯMP/BGN	Không	ĐƯMP
ĐƯMP	BGN	Không	ĐƯMP
BGN	BGN	Không	BGN
BTT	Bất kỳ	Không	BTT
Bất kỳ	BTT	Không	BTT
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	BTT

#### **2.3.4.4. Phương pháp đánh giá sống thêm**

Bệnh nhân được điều trị liên tục có bệnh án theo dõi định kì tại khoa về lâm sàng, cận lâm sàng, các tác dụng phụ. Nếu không có tác dụng phụ buộc phải ngừng điều trị, bệnh nhân được hẹn đến khám lại 1 tháng 1 lần để đánh giá tổng thể và cấp thuốc cho lần sau. Bệnh nhân dừng điều trị sẽ được khám định kì tại phòng khám. Những bệnh nhân không đến khám lại sẽ được theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại hoặc qua thư có phiếu điều tra.

\* Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): Được tính từ ngày bắt đầu điều trị Gefitinib đến ngày bệnh tiến triển.

\* Sống thêm toàn bộ: Tính từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu. Ngày chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, ngày chết do nguyên nhân khác.

### ***Xác định các mốc thời gian***

- + Ngày bắt đầu điều trị với Gefitinib
- + 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 là 1/12/2017

- Đánh giá sống thêm theo 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,

Phân tích đa biến: sử dụng mô hình hồi quy Cox với độ tin cậy 95%.

- **Sống thêm bệnh không tiến triển (SKTT)**: là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị Gefitinib đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan.

Công thức = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển - ngày bắt đầu điều trị Gefitinib)/30,42.

- Xác định các giá trị trung vị, SKTT tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 1 năm sau điều trị.

- Phân tích mối liên quan SKTT với một số yếu tố: giới, tuổi, toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR.

- **Sống thêm toàn bộ (STTB)**: khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị Gefitinib đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu

Công thức = (ngày có thông tin cuối, ngày chết - ngày bắt đầu điều trị)/30,42.

Xác định giá trị trung vị, xác suất STTB tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng sau điều trị.

Phân tích mối liên quan STTB với giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, đột biến gen EGFR, đáp ứng với thuốc.

#### **2.3.4.5 Đánh giá độc tính**

Đánh giá tác dụng phụ dựa vào phân độ độc tính thuốc theo WHO năm 2009.

Đánh giá độc tính trên da theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính và tác dụng phụ của hóa chất theo Viện ung thư quốc gia Mỹ, phiên bản 2.0 năm 2009. NCI- CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) [90].

##### **\* Các thông tin cần đánh giá:**

- Độc tính trên huyết học
- Độc tính trên gan
- Độc tính trên thận
- Độc tính trên da: sẩn mụn, ban đỏ, khô da, viêm kẽ móng
- Độc tính trên hệ tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, nôn, buồn nôn, viêm dạ dày, viêm niêm mạc miệng.
- Mệt mỏi, chán ăn, rụng tóc
- Viêm phổi kẽ

#### **2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU**

- \* Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.
- \* Phân tích đa biến bằng phần mềm Stata 8.0.
- \* Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan- Meier.

\* Các thuật toán thống kê:

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

- Kiểm định so sánh:

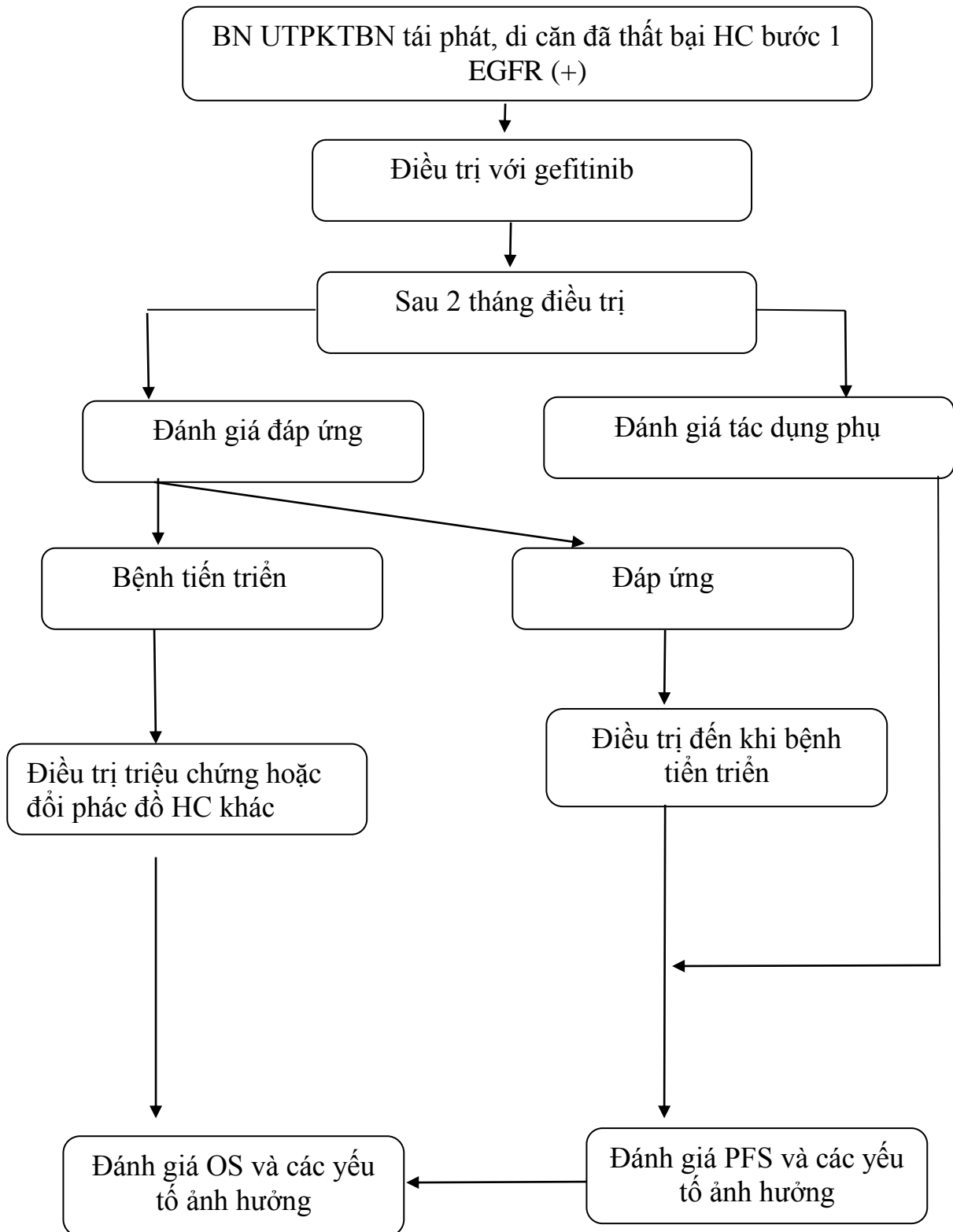
+ Đối với biến định tính: Sử dụng test so sánh  $\chi^2$ , các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5, sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher.

+ 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 tỉ suất nguy cơ Cox (trong phân tích đa biến) nhằm khảo sát các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (OS và PFS).

## **2.5. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Thuốc sử dụng trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm nghiên cứu trên thế giới và áp dụng rộng rãi. Trước khi đưa vào nhóm nghiên cứu bệnh nhân đã được giải thích đầy đủ, tỉ mỉ về mục đích, yêu cầu và nội dung nghiên cứu, ưu nhược điểm của thuốc. Bệnh nhân nào tự nguyện tham gia sẽ có cam kết đưa vào nghiên cứu. Các thông tin về tình trạng bệnh và thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh.

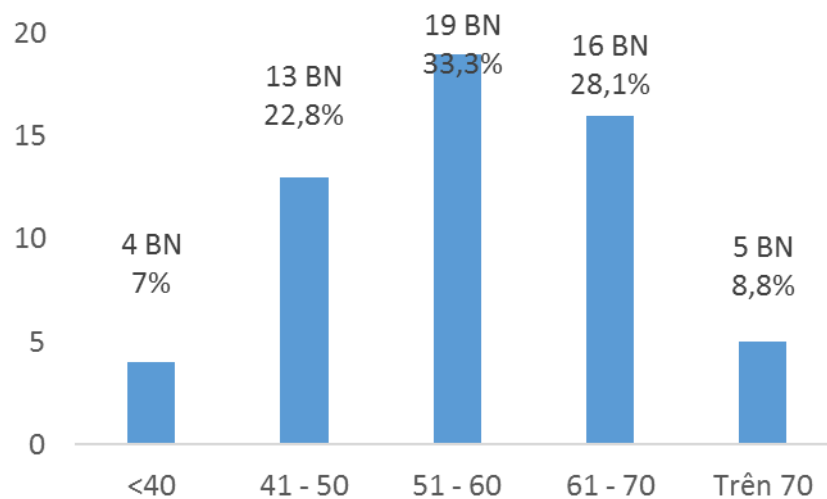
**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

## CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 1/1/2012 đến 1/12/2017 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi lựa chọn được 57 BN đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NHÓM NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Tuổi

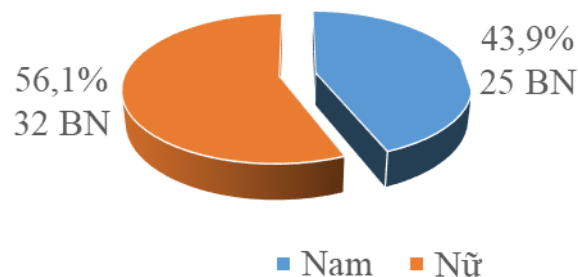


***Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi***

*Nhận xét:* Tuổi trung bình là  $55,5 \pm 10,6$ . Cao nhất 76, thấp nhất 28.

Độ tuổi gặp nhiều nhất là 51-60 tuổi, chiếm tỷ lệ 33,3%, tuổi trên 70 và dưới 40 ít gặp (7% và 8,8%).

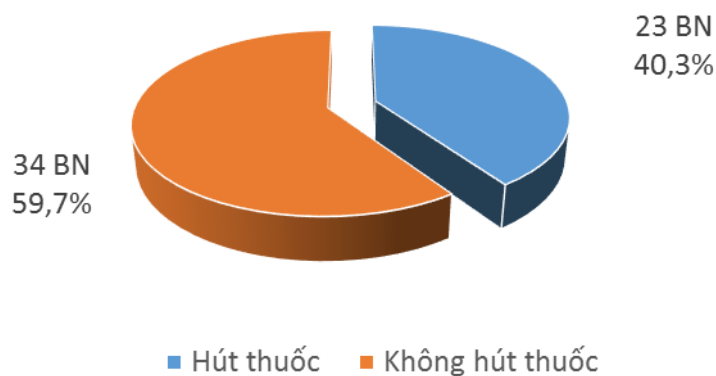
#### 3.1.2. Giới



***Biểu đồ 3.2. Phân bố giới***

*Nhận xét:* bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 43,9%, nữ chiếm 56,1%.

### 3.1.3. Tiền sử hút thuốc



**Biểu đồ 3.3. Đặc điểm tiền sử hút thuốc**

*Nhận xét:* tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc chiếm 40,3%, ít hơn số bệnh nhân không hút thuốc với tỷ lệ là 59,7%.

### 3.1.4. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

**Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị**

TRIỆU CHỨNG		N	%
Hội chứng hô hấp	Ho	55	96,5
	Khó thở	8	14,0
Hội chứng do chèn ép, xâm lấn	Đau ngực	39	68,4
	Khàn tiếng	5	8,77
Hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	7	12,28
	Hội chứng thần kinh khu trú	3	5,26
Toàn thân	Sốt	5	8,8
	Sút cân	51	89,5
	Chán ăn	49	86
Đau do di căn xương và di căn các tạng khác	Đau	35	61,4

*Nhận xét:* Các triệu chứng ho, sút cân, chán ăn, đau ngực là các triệu chứng hay gặp nhất, chiếm lần lượt là 96,5%, 89,5%, 86% và 68,4%.

### 3.1.5. Chỉ số toàn trạng cơ thể

**Bảng 3.2. Chỉ số toàn trạng cơ thể**

<b>PS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
PS 0	6	10,5
PS 1	17	29,8
PS 2	30	52,6
PS 3	4	7,1
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Chỉ số toàn trạng PS=2 và PS=1 chiếm tỷ lệ lần lượt là 52,6% và 29,8%.

### 3.1.6. Chỉ số khối cơ thể BMI

**Bảng 3.3. Chỉ số khối cơ thể BMI**

<b>Chỉ số khối cơ thể</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
< 19	8	14,0
19 - 23	48	84,2
> 23	1	1,8
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Chỉ số BMI trung bình là  $21,3 \pm 2$ . Có 14% bệnh nhân nhẹ cân (BMI <19).



### 3.1.7. Đặc điểm di căn

**Bảng 3.4. Đặc điểm di căn**

Vị trí di căn	n	%
Hạch thượng đòn	9	15,8
Màng phổi	9	15,8
Phổi đối bên	7	12,3
Não	10	17,5
Xương	32	56,1
Thượng thận, thận	6	10,5
Gan	2	3,5

*Nhận xét:* Trong các vị trí di căn, di căn xương, di căn não, di căn màng phổi và hạch là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 56,1%, 17,5%, 15,8%.

### 3.1.8. Số lượng cơ quan di căn

**Bảng 3.5. Số lượng cơ quan di căn**

Số lượng cơ quan di căn	n	%
Một	26	45,6
Hai	13	22,8
Ba	4	7
Không di căn	14	24,6
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* di căn từ 2 cơ quan trở lên chiếm tỷ lệ 29,8%.

### 3.1.9. Số lượng phác đồ đã dùng

**Bảng 3.6. Số lượng phác đồ đã dùng**

<b>Số lượng</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Một phác đồ	17	29,8
Hai phác đồ	32	56,1
Trên hai phác đồ	8	14,1
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Đa số bệnh nhân được điều trị với hơn 2 phác đồ hóa chất chiếm tỷ lệ 70,2%.

**Bảng 3.7. Phân bố các phác đồ đã sử dụng**

<b>Các phác đồ hóa chất đã sử dụng</b>	<b>Tổng số phác đồ N=89</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phác đồ đơn trị	11	12,4
Phác đồ kết hợp bộ đôi platinum	78	87,6
Phác đồ gemcitabin-cisplatin	25	28
Phác đồ có Bevacizumab	8	9

*Nhận xét:* Phác đồ kết hợp bộ đôi platinum là phác đồ chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm 87,6%.

### 3.1.10. Đáp ứng với hóa trị trước đó

**Bảng 3.8. Đáp ứng với hóa trị trước đó**

Đáp ứng với phác đồ HC trước đó	n	%
Có đáp ứng	36	63,2
Không đáp ứng	21	36,8
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* 36,8% bệnh nhân tiến triển với phác đồ hóa chất đã sử dụng.

**Bảng 3.9. Thời gian SKTT với các phác đồ hóa trị đã sử dụng.**

Phác đồ hóa chất trước	Trung vị SKTT (tháng)
Bước 1	11,3 ± 1,5
Bước 2	8,4 ± 1,5
Bước 3	6 ± 0,6

*Nhận xét:* thời gian SKTT giảm dần qua các bước điều trị.

### 3.1.11. Xét nghiệm đột biến

**Bảng 3.10. Xét nghiệm đột biến**

Vị trí	n	%
Tại u	46	80,7
Tại hạch	9	15,8
Tại cơ quan di căn	2	3,5
<b>Tình trạng đột biến EGFR</b>	<b>57</b>	<b>100</b>
Đột biến exon 19	34	59,6
Đột biến exon 21	23	40,4
Đột biến cả 2 exon	0	0

*Nhận xét:* bệnh nhân được xét nghiệm đột biến gen trên khối u chiếm tỷ lệ cao là 80,7%. Đột biến trên exon19 chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,6%.

## 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 3.2.1. Số tháng sử dụng thuốc gefitinib

**Bảng 3.11. Số tháng sử dụng thuốc gefitinib**

Số tháng sử dụng thuốc Gefitinib	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
516,5	9,06 ± 5,25	2,25	23,5

*Nhận xét:* Số tháng điều trị trung bình là 9,06 tháng, dài nhất là 23,5 tháng.

**Bảng 3.12. Các phương pháp điều trị phối hợp**

Điều trị phối hợp	N	%
Giảm đau bằng thuốc	40	70,2
Xạ trị toàn não	7	12,2
Thuốc chống hủy xương	32	56,1

*Nhận xét:* Nhận xét: xạ trị toàn não 7 bệnh nhân trên tổng số 10 BN di căn não, chiếm tổng số 12,2%. Có 70,2% bệnh nhân điều trị giảm đau bằng thuốc.

### 3.2.2. Đáp ứng điều trị

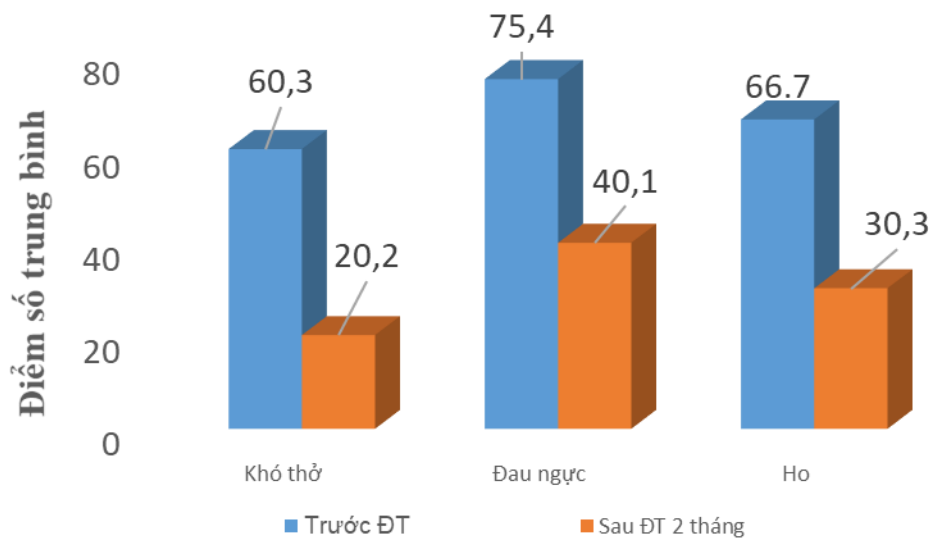
#### 3.2.2.1. Đáp ứng chủ quan

\* Thời gian xuất hiện đáp ứng

**Bảng 3.13. Thời gian xuất hiện đáp ứng**

Thời gian	N	%
< 2 tuần	5	8,8
2- 4 tuần	49	85,9
> 4 tuần	3	5,3

*Nhận xét:* Thời gian ghi nhận đáp ứng với gefitinib trung bình:  $2,4 \pm 1$  tuần, sớm nhất là 1 tuần, muộn nhất là 6 tuần.



**Biểu đồ 3.4. Cải thiện triệu chứng cơ năng, lượng hóa bằng bộ câu hỏi EORTC QOL-C30, sau 2 tháng dùng Gefitinib**

*Nhận xét:* Sau 2 tháng điều trị Gefitinib, điểm số trung bình đánh giá các triệu chứng khó thở, đau ngực, ho đều cải thiện so với trước điều trị.

*\* So sánh trước và sau điều trị 2 tháng*

**Bảng 3.14. Đánh giá cải thiện triệu chứng**

Triệu chứng	Cải thiện		Không cải thiện	
	n	%	n	%
Đau ngực (n=39)	35	<b>89,7</b>	4	10,3
Ho (n=55)	45	<b>81,8</b>	10	18,2
Khó thở (n=8)	7	<b>87,5</b>	1	12,5

*Nhận xét:* Cải thiện hầu hết các triệu chứng với tỷ lệ giảm đau ngực 89,7%; giảm ho 81,8% và giảm khó thở 87,5%.

*\* Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng*

**Bảng 3.15. Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng**

Triệu chứng	Trung vị	Trung bình	Min	Max
Đau ngực	7,5	7,9 ± 4,7	1,5	19
Ho	8,0	7,9 ± 4,4	2,5	20
Khó thở	10,0	8,3 ± 4,8	1,4	19,5
Đau xương	9,5	8,4 ± 3,6	1,5	16

*Nhận xét:* Thời gian ổn định triệu chứng cơ năng trung vị: đau ngực 7,5 tháng, ho 8,0 tháng, khó thở 10 tháng, đau xương 9,5 tháng.

### 3.2.2.2. Đáp ứng khách quan

**Bảng 3.16. Đáp ứng khách quan**

<b>Đáp ứng</b>	<b>Số bn</b>	<b>%</b>
Hoàn toàn	1	1,8
Một phần	34	59,6
Giữ nguyên	16	28,1
Tiến triển	6	10,5
<b>Tổng</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (1,8%), 59,6% bệnh nhân đáp ứng 1 phần. bệnh tiến triển 10,5%.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 89,5%.

### 3.2.2.3. Đáp ứng tổn thương não

**Bảng 3.17. Đáp ứng tổn thương não**

<b>Tổn thương não</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
Có đáp ứng	6	60
Giữ nguyên	2	20
Tiến triển	2	20
<b>Tổng</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* tỷ lệ đáp ứng tổn thương trên não là 60%.

### 3.2.2.4. Liên quan đáp ứng khách quan và giới

**Bảng 3.18. Liên quan đáp ứng khách quan và giới**

Giới \ Đáp ứng	Có đáp ứng		Không đáp ứng	
	n	%	n	%
Nam	13	52,0	12	48,0
Nữ	22	68,8	10	31,2
p	<b>p = 0,197</b>			

*Nhận xét:* tỷ lệ đáp ứng trên giới nam là 52%, tỷ lệ đáp ứng trên nữ là 68,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trên 2 giới.

### 3.2.2.5. Liên quan đáp ứng khách quan và đột biến gen

**Bảng 3.19. Liên quan đáp ứng khách quan và đột biến gen**

Tình trạng đột biến	Đáp ứng		Không đáp ứng	
	n	%	n	%
Đột biến Exon 19	25	73,5	9	26,5
Đột biến Exon 21	10	43,5	13	56,5
p	<b>p = 0,022</b>			

*Nhận xét:* tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân đột biến exon 19 là 73,5% cao hơn tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân đột biến exon 21 là 43,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,022$ .



### 3.2.2.6. Liên quan đáp ứng và tình trạng hút thuốc

**Bảng 3.20. Liên quan đáp ứng và tình trạng hút thuốc**

Tình trạng hút thuốc	Đáp ứng		Không đáp ứng	
	n	%	n	%
Có	12	21%	11	19,3%
Không	23	40,4%	11	19,3%
<b>p = 0,054</b>				

*Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng của nhóm không hút thuốc cao hơn nhóm có hút thuốc. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.2.7. Liên quan đáp ứng khách quan và tác dụng không mong muốn trên da

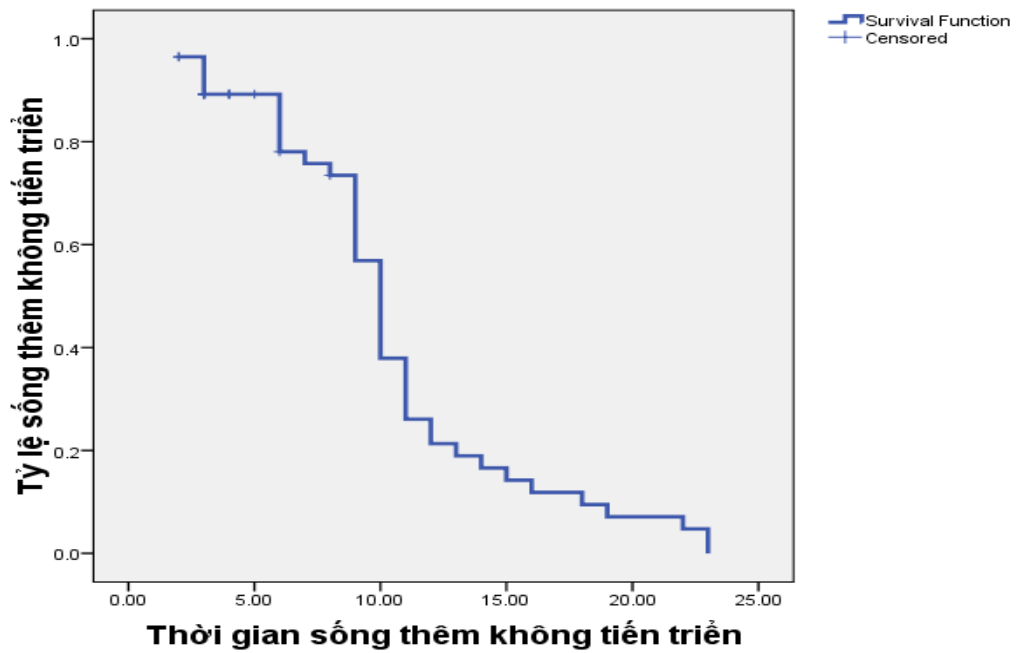
**Bảng 3.21. Liên quan đáp ứng khách quan và tác dụng không mong muốn trên da**

Tác dụng không mong muốn trên da	Đáp ứng		Không đáp ứng	
	n	%	n	%
Có	26	45,6%	9	15,8%
Không	9	15,8%	13	22,8%
<b>p = 0,014</b>				

*Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có tác dụng không mong muốn trên da cao hơn nhóm không có tác dụng không mong muốn trên da. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ .

### 3.2.3. Thời gian sống thêm

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



*Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không tiến triển*

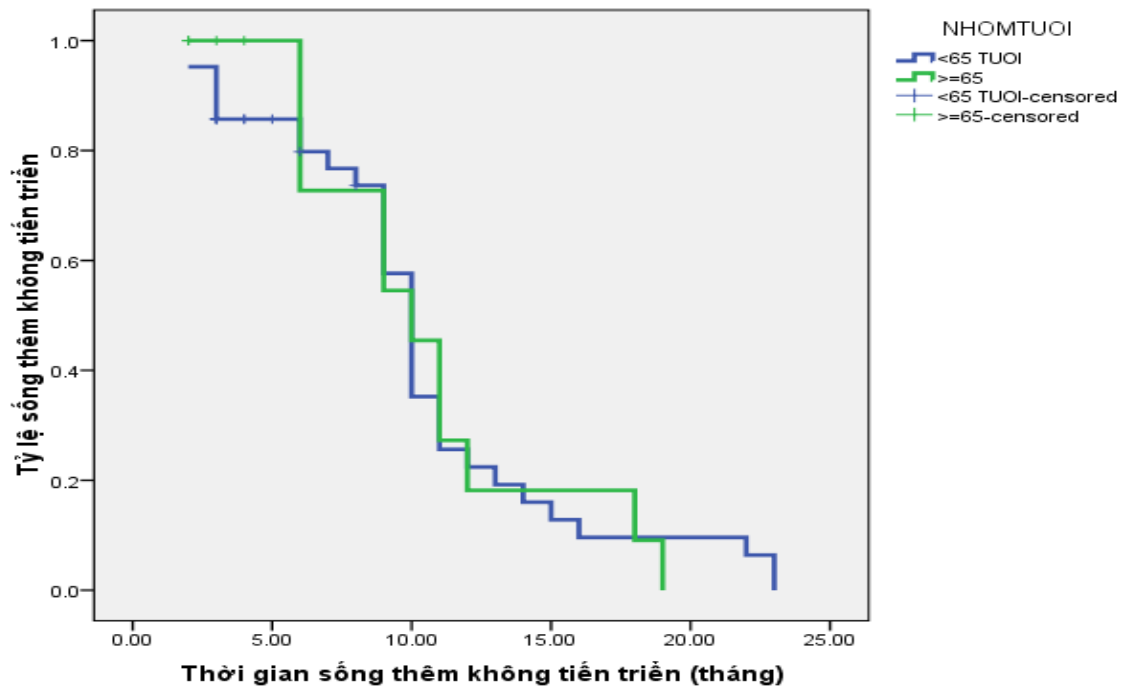
*Bảng 3.22. Sống thêm không tiến triển*

Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
10	2	23	95%	85%	30%

*Nhận xét:* Thời gian STKTT trung bình là  $10,4 \pm 0,7$  tháng. Trung vị là 10 tháng, ngắn nhất là 2 tháng, cao nhất là 23 tháng. STKTT 3 tháng là 95%, 6 tháng là 85%, 1 năm là 30%.

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

### Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi



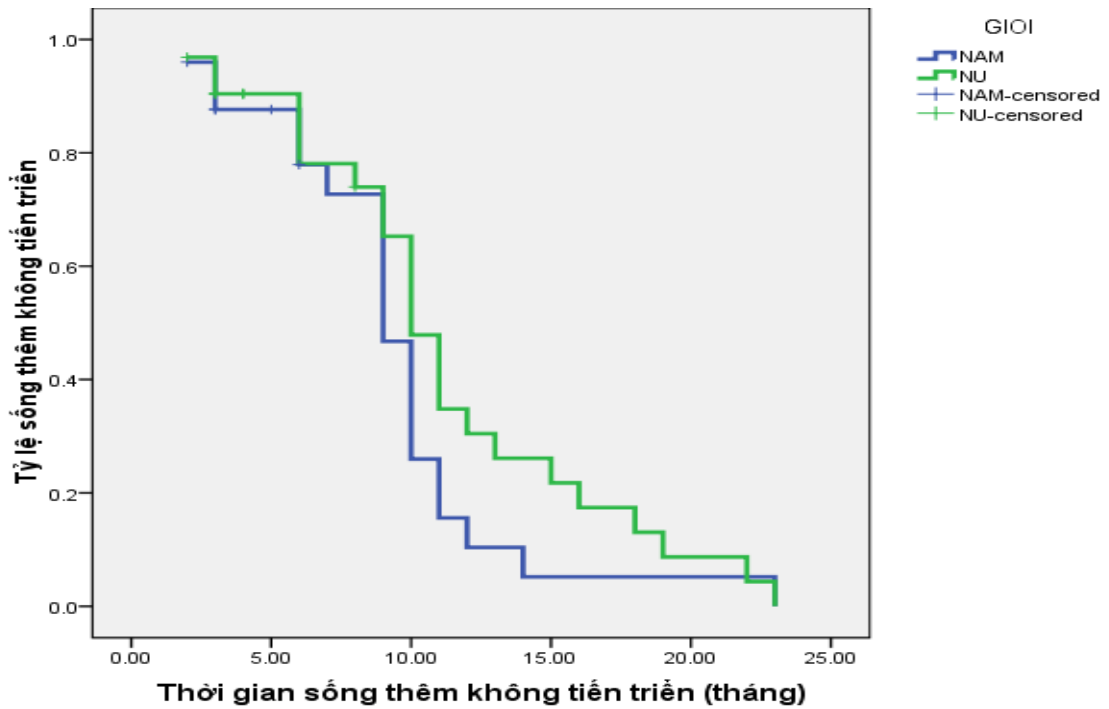
**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tuổi**

**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	16	3	30	85	80	20	0,799
≥ 65 tuổi	14	6	32	90	70	17	

*Nhận xét:* Nhóm < 65 tuổi, trung vị STKTT là 16 tháng cao hơn so với 14 tháng ở nhóm ≥ 65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới**



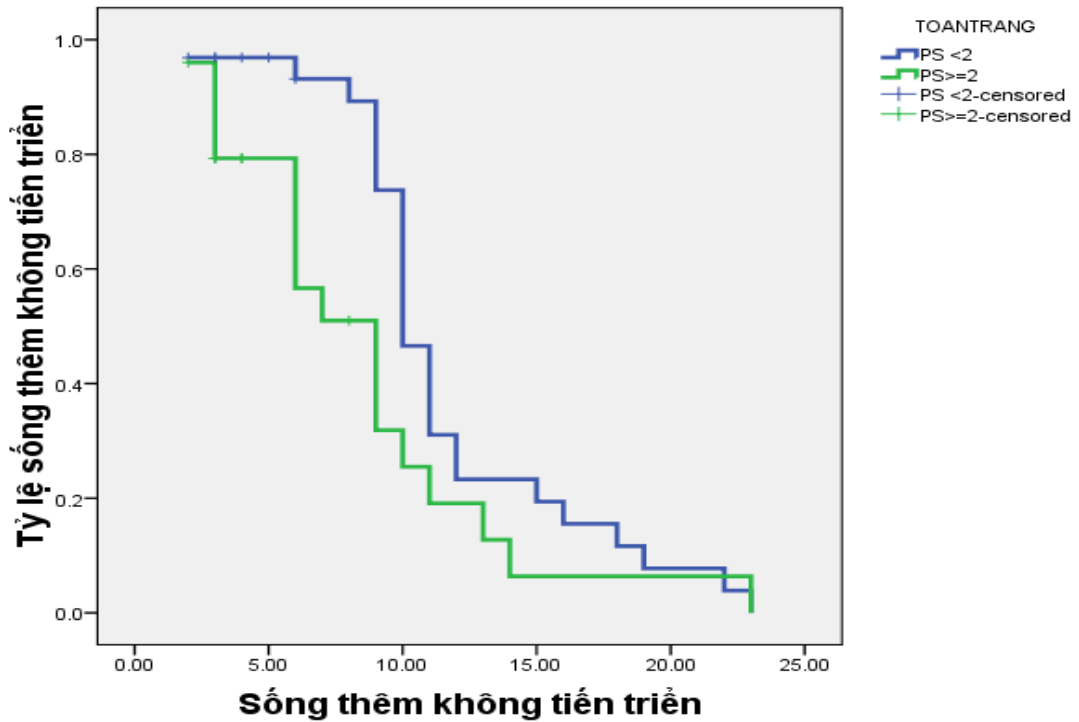
**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới**

**Bảng 3.24. Thời gian sống thêm không tiến triển theo giới**

Loại đột biến	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
<b>Nam</b> N=25	9	2	23	90	77	19	0,225
<b>Nữ</b> N=32	10	2	23	92	79	33	

*Nhận xét:* Nữ giới có trung vị STKTT là 10 tháng, STKTT 6 tháng là 79% cao hơn so với 77% tương ứng ở nam giới. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,225$ ).

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



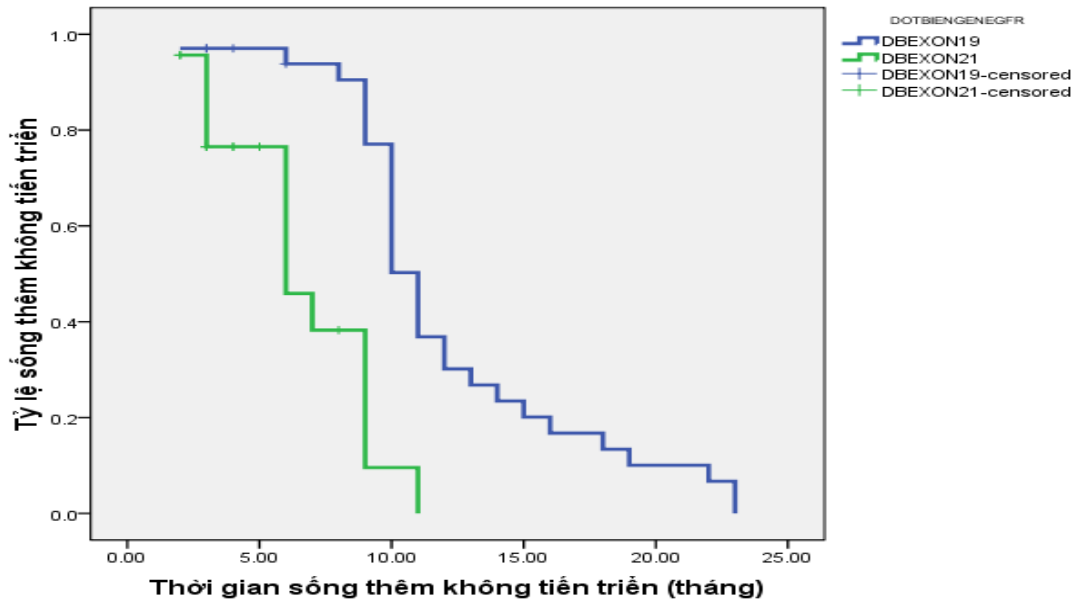
**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng**

**Bảng 3.25. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng**

Toàn trạng	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
<b>PS &lt;2</b> <b>N=32</b>	10	2	23	90	90	30	0.052
<b>PS ≥2</b> <b>N=25</b>	9	2	23	87	58	20	

*Nhận xét:* nhóm bệnh nhân PS <2 có trung vị thời gian SKTT 10 tháng, thời gian SKTT 6 tháng có tỷ lệ 90% cao hơn so với 9 tháng và 58% tương ứng ở nhóm PS ≥2. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

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



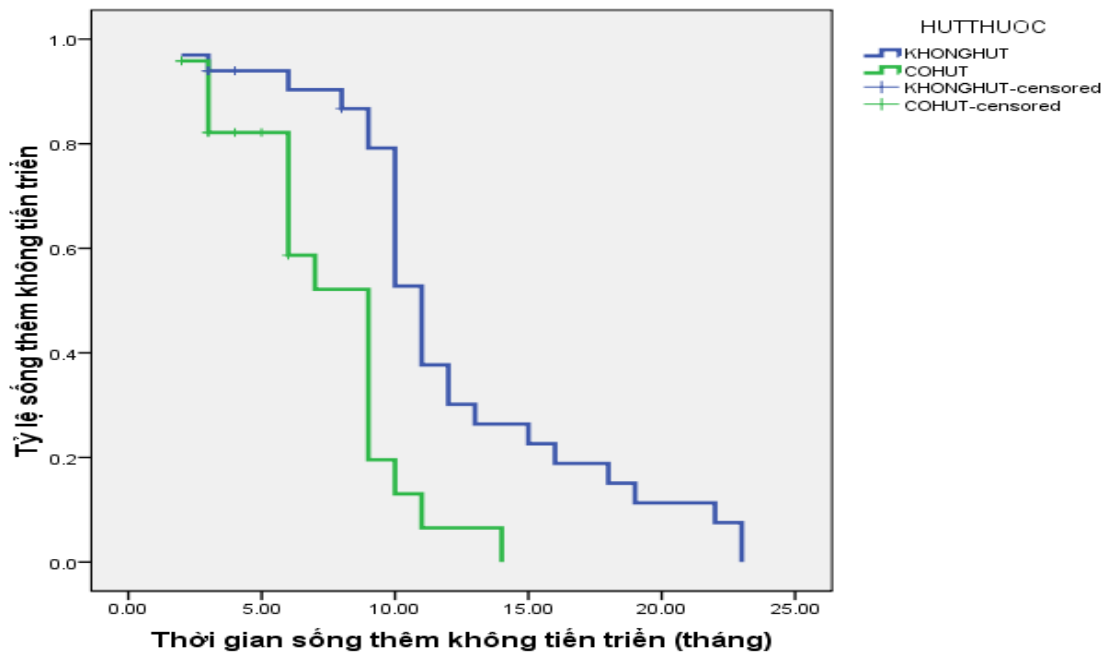
**Biểu đồ 3.9. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon đột biến của EGFR**

**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 (%)	
<b>Exon 19</b> <b>N=34</b>	11	2	23	97,1	93,2	32	0.0003
<b>Exon 21</b> <b>N=23</b>	6	2	11	91,3	43,2	0	

*Nhận xét:* Thời gian STKTT ở nhóm có đột biến exon 19 cao hơn nhóm có đột biến exon 21 (11 tháng và 6 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**



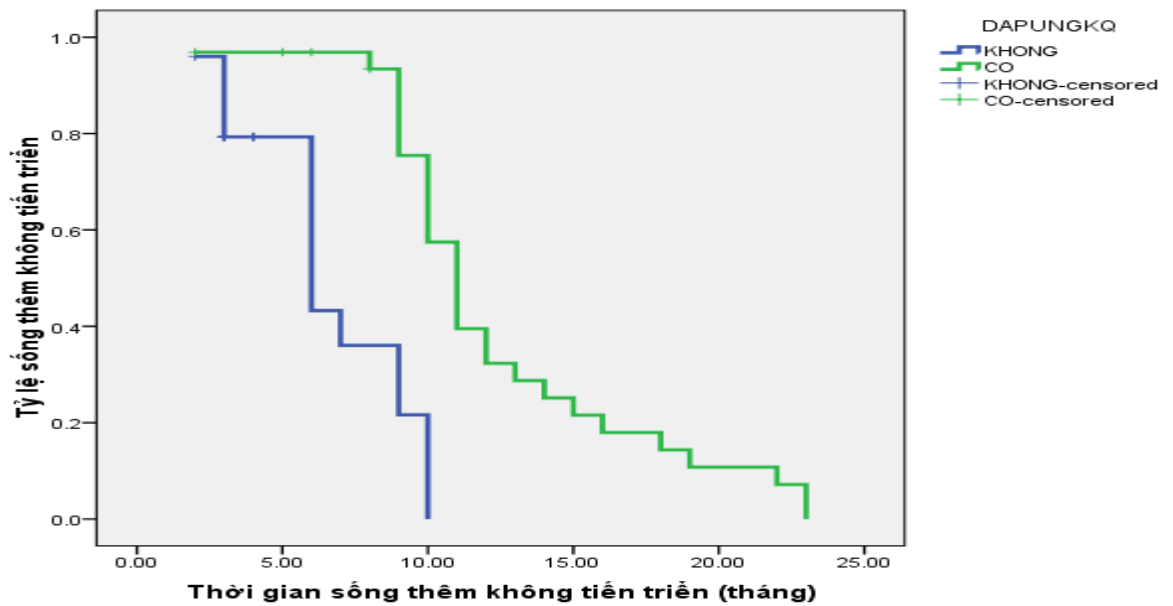
**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tiền sử hút thuốc**

**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 (%)	
<b>Có</b> N=23	9	2	24	80	60	17	0,0001
<b>Không</b> N=34	11	2	23	90	87	38	

*Nhận xét:* Nhóm không hút thuốc có trung vị STKTT là 11 tháng, STKTT 6 tháng là 90%, cao hơn có ý nghĩa so với 9 tháng và 80% tương ứng ở nhóm có hút thuốc.

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



**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng**

**Bảng 3.28. Liên quan thời gian sống thêm không tiến triển theo đáp ứng**

Đáp ứng Gefitinib	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)	
<b>Có</b> N=35	11	2	23	95	94	42	0,0001
<b>Không</b> N=22	6	2	10	94	80	0	

*Nhận xét:* Nhóm đáp ứng với điều trị Gefitinib, trung vị sống thêm là 11 tháng, tỷ lệ STKTT sau 1 năm là 42%, cao hơn so với nhóm không đáp ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

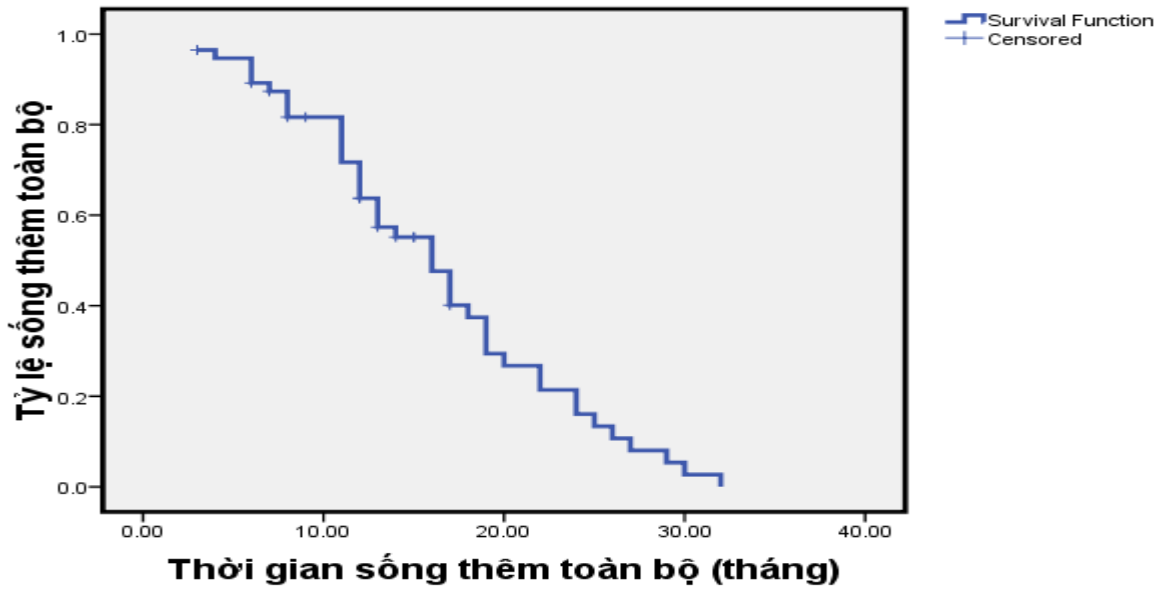


**Bảng 3.29. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT**

Yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số Chuẩn	p	Tỷ suất Nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Đột biến EGFR	1,115	0,732	0,127	3,05	0,727-12,798
Nhóm tuổi	0,473	0,423	0,263	1,605	0,701- 3,678
Giới	-0,075	0,398	0,85	0,928	0,425-2,023
PS	-0,782	0,584	0,18	0,458	0,146-1,436
Hút thuốc	1,135	0,536	0,034	3,112	1,088-8,898
Đáp ứng	1,352	0,341	0,0001	3,866	1,982-7,543
Độc tính trên da	-0,235	0,413	0,57	0,791	0,352-1,777

*Nhận xét:* tình trạng hút thuốc hay không hút thuốc, đáp ứng với điều trị Gefitinib là các yếu tố có ảnh hưởng đến STKTT. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3.2. Sống thêm toàn bộ



*Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ*

*Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ*

<b>Trung vị (tháng)</b>	<b>Min (tháng)</b>	<b>Max (tháng)</b>	<b>6 tháng (%)</b>	<b>1 năm (%)</b>	<b>2 năm (%)</b>
16	3	32	89,2	70	20

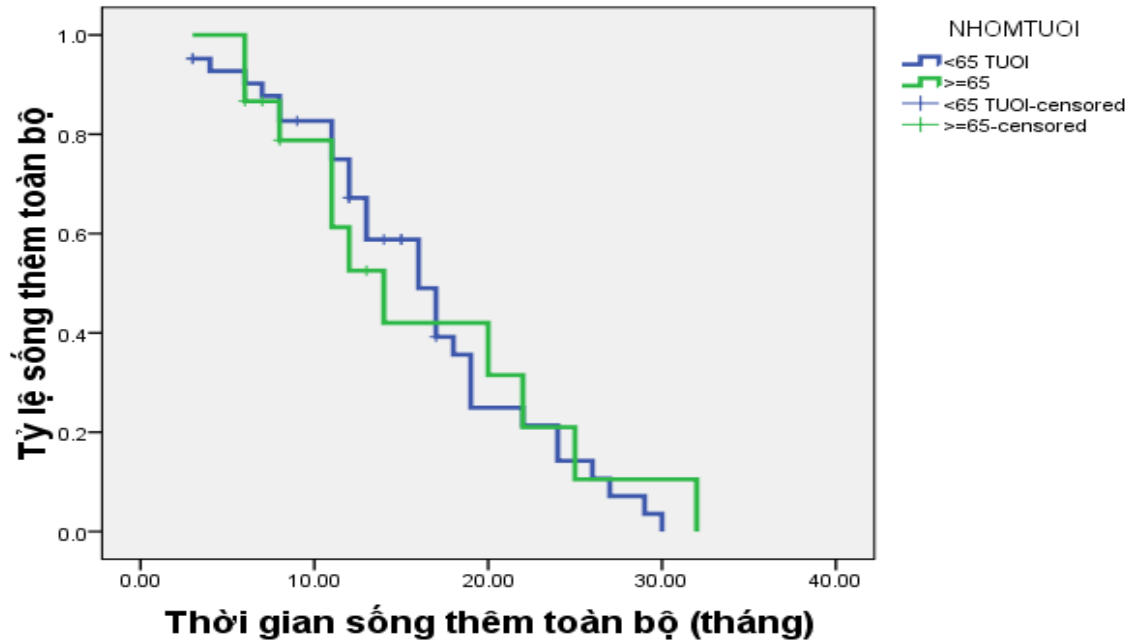
*Nhận xét:* Thời gian STTB trung bình là:  $16,3 \pm 1$  (tháng), trung vị là: 16 (tháng).

Ngắn nhất: 3 tháng; dài nhất: 32 tháng.

STTB 6 tháng: 89,2%; 1 năm: 70% và 2 năm: 20%

## Sống thêm toàn bộ theo một số yếu tố

### Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi



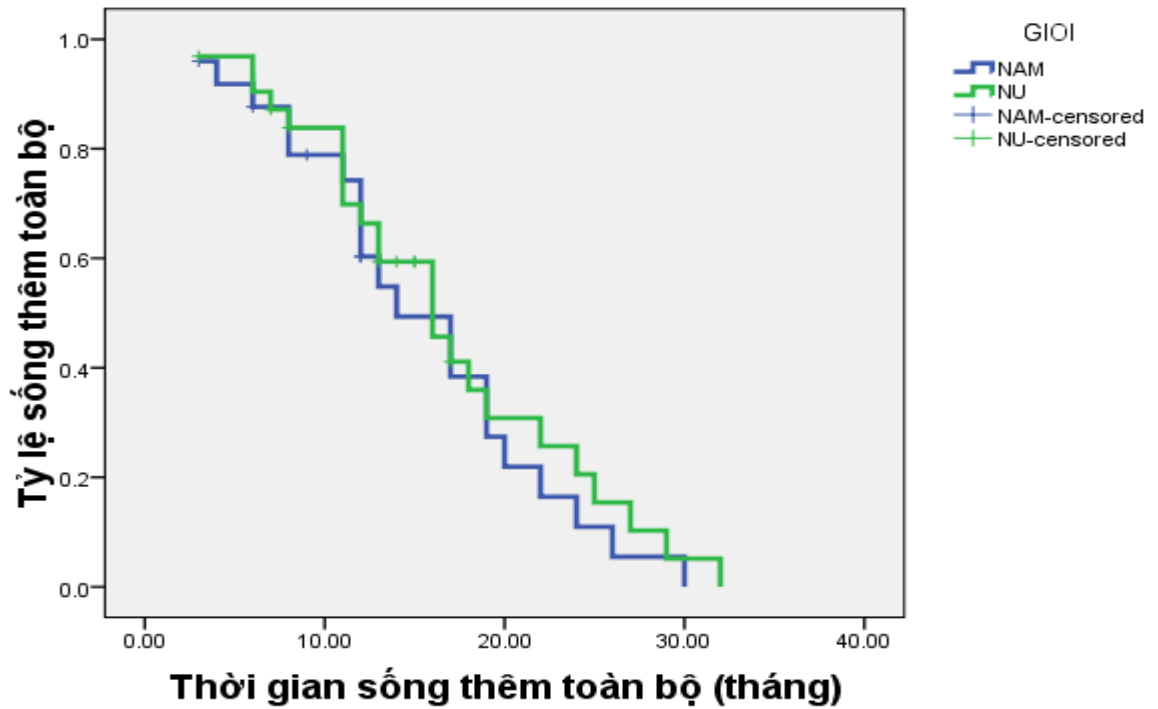
**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi**

**Bảng 3.31. 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	16	3	30	90	45	22,1	0,799
≥ 65 tuổi	14	6	32	78	31	20	

*Nhận xét:* Nhóm ≥ 65 tuổi, trung vị sống thêm toàn bộ là 14 tháng thấp hơn so với nhóm < 65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,799$ .

### Sống thêm toàn bộ theo giới



**Biểu đồ 3.14. Sống thêm toàn bộ theo giới**

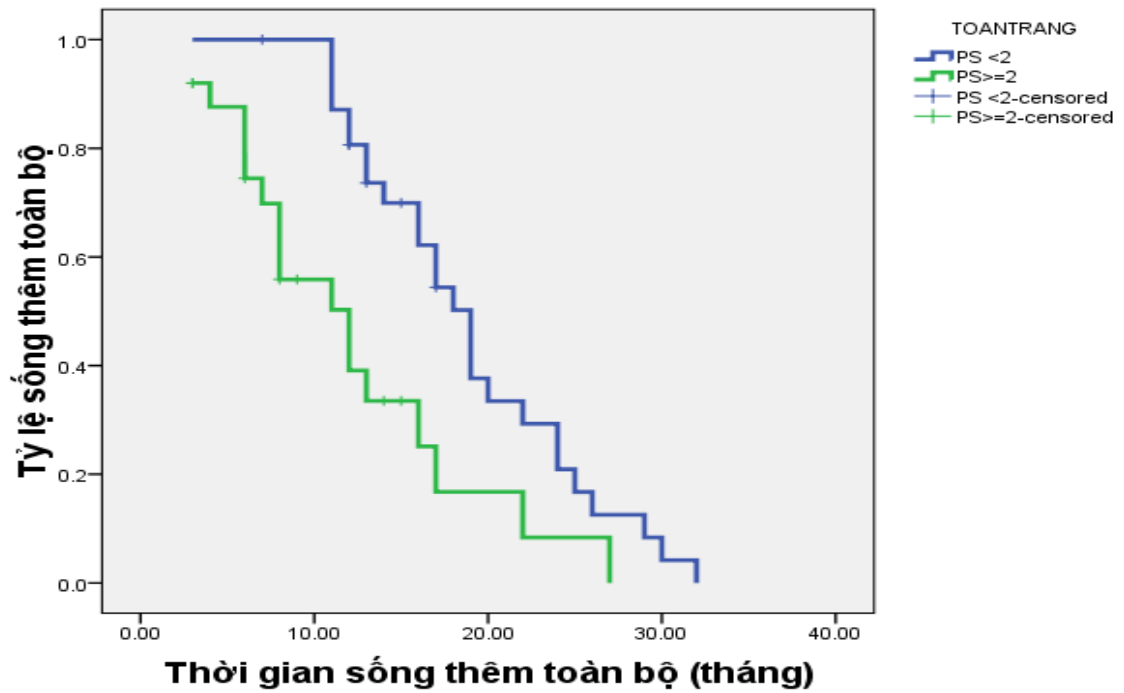
**Bảng 3.32. Sống thêm toàn bộ theo giới**

Giới	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Nam N=25	14	3	30	85	60	18	0,5
Nữ N=32	16	3	32	85	69	22	

#### Nhận xét:

Trung vị STTB ở nam là 14 tháng, ở nữ là 16 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,5$ .

**Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng**



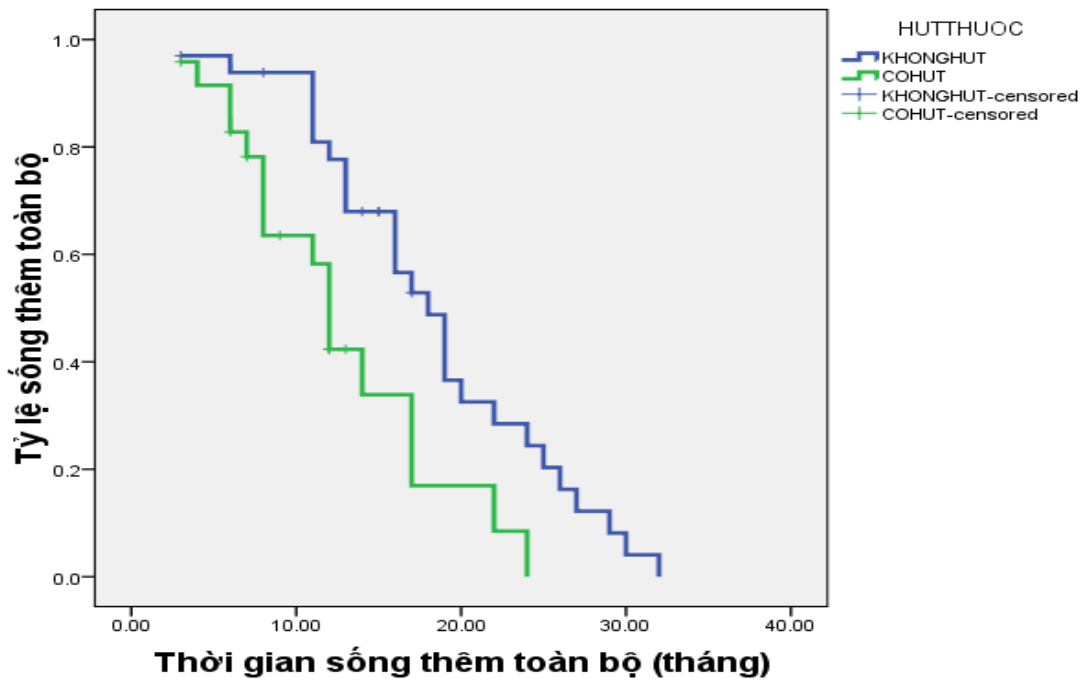
**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng**

**Bảng 3.33. Sống thêm toàn bộ theo toàn trạng**

Toàn trạng	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
<b>PS &lt; 2</b> <b>N=32</b>	19	11	32	80,6	70	29	0,002
<b>PS ≥ 2</b> <b>N=25</b>	12	3	27	80	60	10	

*Nhận xét:* trung vị STTB ở nhóm PS < 2 là 19 tháng, PS ≥ 2 là 12 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,002.

**Sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc**



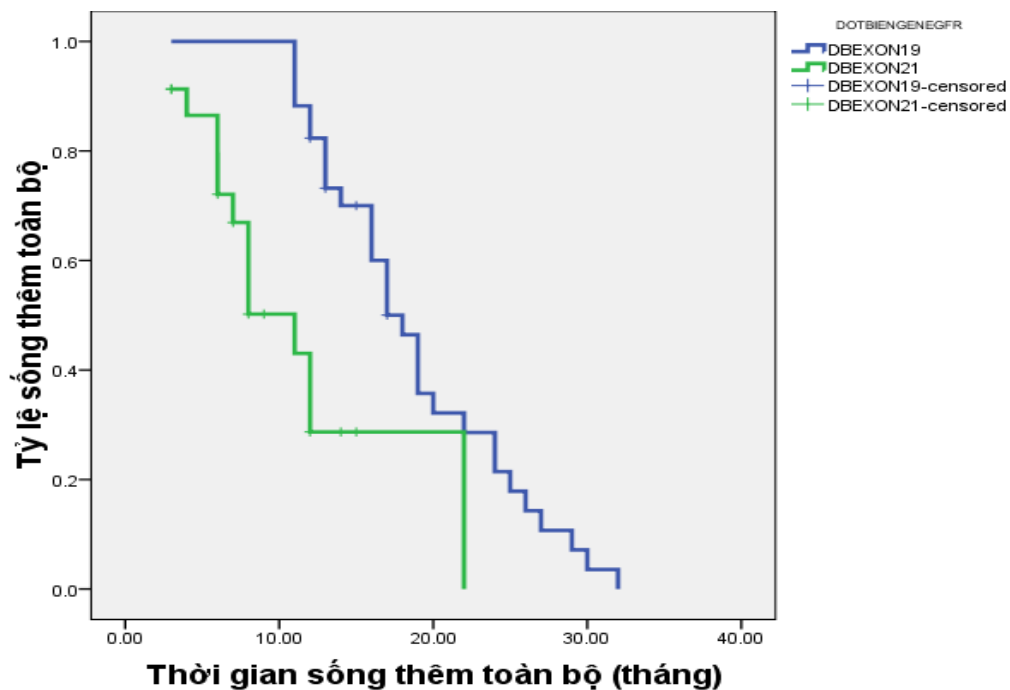
**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc**

**Bảng 3.34. 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=23	12	3	24	80	56	10	0,006
Không N=34	18	3	32	90	79	30	

*Nhận xét:* nhóm không hút thuốc: trung vị STTB là 18 tháng. STTB 6 tháng là 90%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 12 tháng và 80% tương ứng ở nhóm có hút thuốc.

**Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại exon đột biến EGFR**



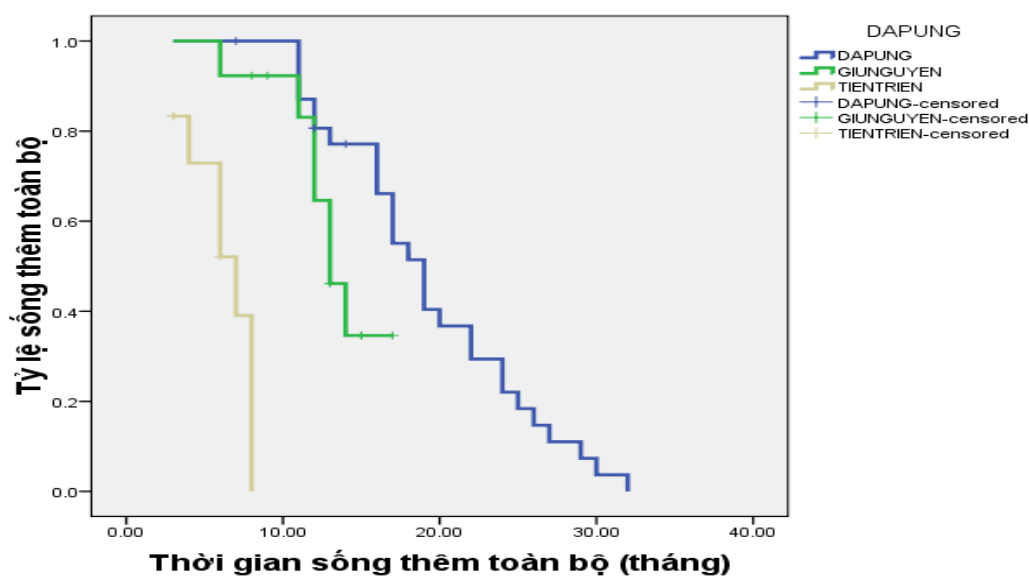
**Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại exon đột biến EGFR**

**Bảng 3.35. Liên quan Thời gian sống thêm toàn bộ theo loại exon đột biến EGFR**

Loại ĐB	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Exon 19 N= 34	18	11	32	85	70	25	0,006
Exon 21 N= 23	11	3	22	70	25	0	

*Nhận xét:* trung vị STTB ở nhóm BN có đột biến ở exon 19 là 18 tháng, cao hơn nhóm đột biến trên exon 21 (11 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,006$ .

### Sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị



**Biểu đồ 3.18. Sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị**

**Bảng 3.36. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng điều trị**

Đáp ứng Gefitinib	Sống thêm toàn bộ						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)	
Đáp ứng N=35	19	11	32	98	80	23	<0,0001
Giữ nguyên N=16	13	6	17	90	65	4	
Tiến triển N= 6	7	3	8	80	0	0	

*Nhận xét:* nhóm có đáp ứng với gefitinib, trung vị STTB là 19 tháng, STTB 6 tháng là 98% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh giữ nguyên và nhóm bệnh tiến triển.



**Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB****Bảng 3.37. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB**

Yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số Chuẩn	p	Tỷ suất Nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Tuổi	-0,049	0,414	0,907	0,953	0,423- 2,145
Đột biến EGFR	0,156	0,658	0,813	1,169	0,322- 4,24
Giới	-0,059	0,423	0,889	0,943	0,411- 2,161
PS	0,544	0,561	0,332	1,723	0,574-5,169
Hút thuốc	0,386	0,495	0,435	1,471	0,558-3,88
Đáp ứng	1,559	0,378	0,0001	4,752	2,266-9,966
Độc tính trên da	-0,183	0,396	0,645	0,833	0,383- 1,811

*Nhận xét:* Đáp ứng với điều trị gefitinib là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB của bệnh nhân khi phân tích đa biến.

**3.3. ĐỘC TÍNH****3.3.1. Độc tính trên huyết học****Bảng 3.38. Độc tính trên huyết học**

Độc tính huyết học	Hồng cầu		Hemoglobin		Bạch cầu	
	n	%	n	%	n	%
Độ 1	<b>4</b>	<b>7,0</b>	<b>8</b>	<b>14,0</b>	<b>4</b>	<b>7,0</b>
Độ 2	1	1,8	4	7,0	0	0
Độ 3+Độ 4	0	0	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>5</b>	<b>8,8</b>	<b>12</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

*Nhận xét:* các độc tính trên hệ huyết học đều dưới 10%. Đa phần độc tính ở mức độ 1.

### 3.3.2. Độ tính trên gan, thận

**Bảng 3.39. Độ tính trên gan**

Độ tính trên gan	GOT		GPT	
	n	%	n	%
<b>Độ 1</b>	<b>2</b>	<b>3,5</b>	<b>2</b>	<b>3,5</b>
Độ 2	1	1,8	1	1,8
Độ 3 + Độ 4	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>3</b>	<b>5,3</b>	<b>3</b>	<b>5,3</b>

*Nhận xét:* Tỷ lệ tăng men gan thấp là 5,3%. Chủ yếu ở độ 1 và 2.

**Bảng 3.40. Độ tính trên thận**

Độ tính trên thận	Creatinin		Urê	
	n	%	n	%
<b>Độ 1</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>
Độ 2+Độ 3+Độ 4	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>

*Nhận xét:* Chỉ có một bệnh nhân tăng Creatinin và ure với tỷ lệ 1,8%. Các bệnh nhân này chỉ tăng ở mức độ 1.

### 3.3.3. Độc tính trên da

**Bảng 3.41. Độc tính trên da**

Độc tính trên da	Sẩn mụn		Ban đỏ		Khô da		Viêm kẽ móng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ I	<b>23</b>	40,3	<b>5</b>	8,8	<b>10</b>	3,5	<b>1</b>	1,8
Độ II	<b>7</b>	12,2	<b>4</b>	7	<b>3</b>	0	<b>3</b>	5,2
Độ III	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Độ IV	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Tỷ lệ	32	56,1	9	15,8	13	22,8	4	7

*Nhận xét:* Có 35 bệnh nhân biểu hiện độc tính nổi ban trên da với tỷ lệ 61,4%. Chủ yếu ở mức độ I và II (32 BN) chiếm tỷ lệ 91,4%. Có 2 bệnh nhân nổi ban ở mức độ III, IV (tỷ lệ 8,6%). Một số bệnh nhân có cả ban đỏ và sẩn mụn, một số có cả viêm kẽ móng và ban đỏ.

Khô da gặp 13 trường hợp, chiếm tỷ lệ 22,8%, viêm kẽ móng gặp 4 trường hợp, chiếm tỷ lệ 7%. Không gặp độc tính khô da và viêm kẽ móng độ III, IV.

### 3.3.4. Độc tính trên hệ tiêu hóa

**Bảng 3.42. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

Độc tính	RLTH		Nôn, buồn nôn		Viêm dạ dày		Viêm niêm mạc miệng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 1	<b>2</b>	<b>3,6</b>	<b>3</b>	<b>5,4</b>	<b>2</b>	<b>3,6</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>
Độ 2	1	1,8	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>1,8</b>
Độ 3+Độ 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	<b>3</b>	<b>5,4</b>	<b>3</b>	<b>5,4</b>	<b>2</b>	<b>3,6</b>	<b>2</b>	<b>3,6</b>

*Nhận xét:* Tiêu chảy gặp 3 trường hợp, có tỷ lệ 5,4%. Nôn và buồn nôn chiếm tỷ lệ 5,4%. Viêm niêm mạc miệng có tỷ lệ 3,6%. Viêm dạ dày ít gặp hơn.

### 3.3.5. Các độc tính khác

**Bảng 3.43. Các độc tính khác**

Độc tính	Mệt mỏi		Chán ăn		Rụng tóc		Dị ứng		Viêm phổi	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 1	2	3,6	3	5,2	4	7	0	0	0	0
Độ 2	4	7	5	8,7	0	0	0	0	2	3,6
Độ 3+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng	6	10,5	8	14	4	7	0	0	2	3,6

*Nhận xét:* tỷ lệ bệnh nhân mệt mỏi khi dùng thuốc là 10,5%, chán ăn là 14%, rụng tóc là 7%. Các tác dụng phụ đa phần ở độ 1 và độ 2. Viêm phổi độ 2 có 2 bệnh nhân với tỷ lệ 3,6%.

### 3.3.6. Bảng phân bố độc tính

**Bảng 3.44. Các độc tính khác**

Tác dụng phụ	n	%
Tiêu chảy	3	5,4
Tác dụng trên da	35	61,4
Hạ bạch cầu	4	7
Hạ hemoglobin	12	21
Hạ hồng cầu	5	8,8
Tăng men gan	3	5,3
Tăng creatinin	1	1,75
Viêm phổi kẽ	2	3,6

*Nhận xét:* tác dụng không mong muốn trên da và hạ hemoglobin là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 61,4% và 21%. Tăng men gan gặp 5,3% các trường hợp, viêm phổi kẽ gặp 3,6%.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

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

##### 4.1.1. Tuổi và giới

Nghiên cứu của chúng tôi có 57 bệnh nhân, phần lớn bệnh nhân ở nhóm tuổi 51 - 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 33,3%. Tuổi trung bình là  $55,5 \pm 10,6$ . Nhóm tuổi thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như trong các nghiên cứu khác như INTEREST, tuổi trung bình là 60 [66]. Nghiên cứu của Tony S, tuổi trung bình cũng là 57 tuổi [70]. Tuy nhiên trong nghiên cứu WJOG, tuổi trung bình trong nhóm đối tượng nghiên cứu cao hơn là 68 tuổi, bệnh nhân có thể gặp từ 34- 91 tuổi [69]. Nghiên cứu của Satoshi, nhóm điều trị Gefitinib tuổi trung bình là 63 tuổi, bệnh nhân trong nghiên cứu này có thể gặp từ 43 đến 75 tuổi cũng giống trong nghiên cứu của chúng tôi [91].

Khi so sánh với các nghiên cứu khác về điều trị hóa chất cũng cho kết quả tương đồng, nhóm tuổi 51 - 60 là gặp nhiều nhất [92]. Nghiên cứu của Phạm Văn Trường (2013), độ tuổi trung bình là  $56,12 \pm 8,6$ . Nhóm tuổi có tỷ lệ gặp cao nhất là 51-60 [93].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam chiếm tỷ lệ 43,9%, nữ chiếm tỷ lệ 56,1%.

Tỷ lệ nam/nữ là 0,78. Theo các nghiên cứu trên thế giới, nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ giao động khoảng 2,5 - 4. Các nghiên cứu khác về ung thư phổi như của Phạm Văn Trường, tỷ lệ nam/nữ là 2,42 [93]. Nghiên cứu của Trần Nguyên Bảo, tỷ lệ nam/nữ là 2,8/1 [92]. Tuy nhiên, ở các nghiên cứu khác trên đối tượng bệnh nhân được điều trị nhắm trúng đích, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ nam/nữ  $>1$ . Nghiên cứu của

Nguyễn Minh Hà trên đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân điều trị liệu pháp nhắm trúng đích, nữ mắc nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ là 53,5%, nam là 47,5% [92]. Nghiên cứu của Yoshico cũng cho tỷ lệ nam/nữ ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng Erlotinib và Gefitinib lần lượt là 0,84 và 0,83 [94]. Điều này có thể giải thích do bệnh nhân nữ có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn bệnh nhân nam, đặc biệt trong nhóm nữ không hút thuốc, do vậy mà tỷ lệ nữ được điều trị bằng thuốc ức chế EGFR cao hơn so với nam. Ngoài ra còn một số nghiên cứu khác như của Satoshi, tỷ lệ nam là 33%, nữ là 67% [95].

Nghiên cứu của X-T.Zhang, trung vị tuổi là 58 tuổi, thấp nhất là 28, cao nhất là 85 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ 59,2%, nữ giới chiếm tỷ lệ 40,8% [8]. Nghiên cứu của Jean -Charles trên 2 nhóm bệnh nhân, một nhóm điều trị Gefitinib phối hợp hóa chất, nhóm kia điều trị placebo phối hợp hóa chất, lô nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nữ có tỷ lệ 70%, nam 80% [96].

#### **4.1.2. Tiền sử hút thuốc**

Hút thuốc là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ung thư phổi [97]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc chiếm 43,8% ít hơn số bệnh nhân không hút thuốc với tỷ lệ 59,7%. 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, tỷ lệ hút thuốc trên các bệnh nhân ung thư phổi là 90,2% [98]. Tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp có thể giải thích là do số bệnh nhân nữ đông hơn nam, bệnh nhân nữ hầu như không hút thuốc, hơn nữa đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân có đột biến EGFR. Theo Trần Nguyên Bảo nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân điều trị Docetaxel, nhóm bệnh nhân hút thuốc chiếm tỷ lệ cao với 70,5%, nhóm không hút thuốc chiếm tỷ lệ 25,5% [92]. Nghiên cứu của Phạm Văn Trường trên nhóm bệnh nhân được điều trị Vinorelbine, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc là 60,9%, nhóm không hút thuốc là 39,1% [93]. Tuy nhiên kết quả

của Nguyễn Minh Hà trên các bệnh nhân được điều trị Erlotinib cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc cao hơn có hút thuốc với tỷ lệ 60,6% và 39,4% [99]. Nghiên cứu PIONEER thực hiện trên một số nước châu Á, trong đó có Việt Nam, tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn trên nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc [100], đó là lý do vì sao tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hầu hết các nghiên cứu về ung thư phổi khác và trong nghiên cứu này 100% bệnh nhân đột biến EGFR. Nghiên cứu của Dae Ho Lee, tỷ lệ không hút thuốc là 20,3%, có hút thuốc là 79,7% [101]. Theo Tanja Cufer, tỷ lệ không hút thuốc là 26,5% [102]. Nghiên cứu của Satoshi, tỷ lệ hút thuốc là 29%, không hút thuốc là 71% [95]. Nghiên cứu của X-T.Zhang, tỷ lệ không hút thuốc là 61,2%, có hút thuốc chiếm tỷ lệ 38,8% [8]. Nghiên cứu IMPRESS, tỷ lệ hút thuốc là 34%, không hút thuốc là 66% [103].

#### **4.1.3. Triệu chứng lâm sàng**

Chúng tôi chia các triệu chứng lâm sàng thành 4 nhóm bao gồm: Triệu chứng hô hấp, triệu chứng thần kinh, triệu chứng chèn ép, triệu chứng toàn thân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng hay gặp nhất là ho, chiếm tỷ lệ 96,5%, đau ngực chiếm tỷ lệ 68,4%, khó thở là 14%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về ung thư phổi, ho là triệu chứng hay gặp nhất [104],[105]. Theo Nguyễn Bá Đức, ho trong ung thư phổi liên quan đến nhiều yếu tố, có thể do tràn dịch màng phổi, khối u trung tâm, hoặc bệnh có kèm theo viêm phổi, bệnh phổi tắc nghẽn [104].

Đau ngực cũng hay gặp, chiếm tỷ lệ 68,4%, đây cũng chính là lý do khiến bệnh nhân đi khám bệnh, là triệu chứng làm cho bệnh nhân khó chịu và lo lắng nhất và thường xuất hiện khi khối u có kích thước to, hoặc u xâm lấn màng phổi, xâm lấn thành ngực. Theo Lê Thu Hà, đau ngực cũng là triệu chứng chủ quan thường gặp nhất (79,9%). Tác giả Vũ Văn Vũ, đau ngực

chiếm tỷ lệ 82,5% [106]. Nghiên cứu của Phạm Văn Trường, đau ngực có tỷ lệ 48,8% [93]. Theo Trần Nguyên Bảo, triệu chứng này chiếm 60,7% [92].

Triệu chứng khàn tiếng cũng là một trong những nguyên nhân bệnh nhân đi khám, trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ 8,77%. Các bệnh nhân này đa phần đi khám tại phòng khám tai mũi họng, sau đó chụp phổi phát hiện tổn thương tại phổi. Các tổn thương này thường đã chèn ép dây thần kinh thanh quản quặt ngược.

### **Triệu chứng thần kinh**

Di căn não có thể biểu hiện lâm sàng như hội chứng tăng áp lực nội sọ, hội chứng thần kinh khu trú như liệt  $\frac{1}{2}$  người hoặc liệt mặt. Nghiên cứu của chúng tôi có 10 bệnh nhân (17,5%) di căn não, trong đó 12,28% bệnh nhân biểu hiện tăng áp lực nội sọ, 5,26% bệnh nhân có hội chứng thần kinh khu trú. Tỷ lệ di căn não trên bệnh nhân ung thư phổi trong các nghiên cứu dao động 20-30% [107],[108]. Não cũng là một trong những vị trí di căn hay gặp trong bệnh ung thư phổi.

### **Triệu chứng toàn thân**

Ung thư là bệnh có ảnh hưởng đến toàn thân của bệnh nhân, nghiên cứu của chúng tôi có 86% bệnh nhân có biểu hiện chán ăn. Theo Trần Văn Thuận, chán ăn là do tế bào khối u và tế bào miễn dịch của cơ thể tiết ra các yếu tố ức chế ngon miệng.

Ngoài do chán ăn còn do người bệnh quá lo lắng về bệnh tật của mình dẫn đến cảm giác không muốn ăn [109].

Sút cân chiếm tỷ lệ 89,5% các bệnh nhân trong nghiên cứu, được tính khi cân nặng giảm đi 10% trọng lượng của cơ thể trong 3 tháng. Điều này có



thể giải thích do bệnh nhân của chúng tôi là bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn, các bệnh nhân điều đã trải qua quá trình điều trị hóa chất trước đó.

#### **4.1.4. Chỉ số toàn trạng**

Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có chỉ số toàn trạng PS=1 (chiếm tỷ lệ 29,8%), PS  $\geq$  2 chiếm tỷ lệ 59,7%. Đối với các bệnh nhân có PS  $\geq$  2, điều trị hóa chất ít được đề cập đến, hầu hết những bệnh nhân này chăm sóc giảm nhẹ là một lựa chọn tốt nhất cho bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân được điều trị TKIs đa phần có PS 1,2. Nghiên cứu của Dae Ho Lee, các bệnh nhân được điều trị Gefitinib, PS=1 chiếm 90,2%, PS=2 chiếm tỷ lệ 7,3% [101]. Theo Tanja, nhóm bệnh nhân điều trị Gefitinib có PS =1 và PS=2 chiếm tỷ lệ cao là 80,9%, PS=2 chiếm tỷ lệ 36,8% [101]. Nghiên cứu của X-T.Zhang, tỷ lệ bệnh nhân PS 0,1 chiếm tỷ lệ cao nhất 69,4%, PS 2 chiếm tỷ lệ 22,4%, PS 3,4 có tỷ lệ 8,1% [8].

Nghiên cứu IMPRESS, vì là điều trị bước 1 nên không có bệnh nhân nào PS 3,4, PS 0 là 41%, PS 1 là 59% [103].

#### **4.1.5. Đặc điểm di căn**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn xương hay gặp nhất với tỷ lệ 56,1%, tiếp đến di căn não, di căn màng phổi với tỷ lệ 15,8%, di căn phổi đối bên và thượng thận cũng hay gặp là 12,3% và 10,5%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn, có di căn nhiều vị trí, bệnh nhân di căn một vị trí chiếm tỷ lệ 45,6%, di căn hai và ba vị trí là 29,8%. Kết quả này cũng có thể được giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều điều trị bước hai trở đi, nghĩa là tiến triển, tái phát sau hóa trị. Bệnh nhân đã được điều trị một thời gian dài bằng thuốc khác.

Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu của Trần Nguyên Bảo, di căn xương cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,9% tiếp đó là di căn phổi đối

bên và di căn thượng thận. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân di căn một vị trí trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ khá cao là 62,3% [92]. Nghiên cứu của Phạm Văn Trường, vị trí di căn hay gặp nhất là phổi, tiếp đó là màng phổi (19,5% và 17,1%) [93]. Nghiên cứu của Lê Thu Hà, vị trí di căn hay gặp nhất là di căn xương (49,4%), tiếp đến là màng phổi (46,5%), rồi đến di căn phổi đối bên (43%) [105]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả Hàn Thị Thanh Bình, Trần Đình Thanh về ung thư phổi [110],[111]. Các nghiên cứu khác trên thế giới như Tsim M, Travit WD cũng cho kết quả di căn xương, phổi, màng phổi là hay gặp nhất [112],[113].

#### **4.1.6. Đặc điểm điều trị hóa chất trước đó**

Có 70,2% bệnh nhân được điều trị hai phác đồ hóa chất trở lên, 29,8% bệnh nhân dùng một phác đồ hóa chất. Trong đó bệnh nhân dùng phác đồ đơn trị chiếm tỷ lệ 12,4%, dùng phác đồ kết hợp nền tảng platinum là 87,64%. Về tình trạng đáp ứng với các phác đồ hóa chất, chỉ có 63,2% là có đáp ứng. Nghiên cứu của X-T.Zhang, số bệnh nhân đã được điều trị qua một phác đồ hóa chất là 59,2%, qua 2 phác đồ hóa chất là 30,6%, dùng từ 3 phác đồ hóa chất trở lên là 10,2% [8].

Khi đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân, kết quả cho thấy STKTT giảm dần qua các bước điều trị hóa chất với bước 1 là  $6,2 \pm 2$ , bước 2 là  $4,4 \pm 1,5$ , bước 3 là  $3,1 \pm 0,6$ . Như vậy nếu điều trị hóa chất các bước tiếp theo thì thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân còn giảm nữa. Điều đó đặt ra bác sĩ phải lựa chọn cho người bệnh một hướng đi khác để tăng thời gian sống và tăng chất lượng sống tốt hơn cho bệnh nhân.

#### 4.1.7. Xét nghiệm đột biến gen

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân được xét nghiệm đột biến gen trên khối u nguyên phát với tỷ lệ 80,7%, xét nghiệm trên hạch chiếm tỷ lệ 15,8%.

Kết quả phân tích đột biến gen cho thấy đột biến gen trên exon 19 có tỷ lệ cao là 59,6%. Nghiên cứu PIONEER cũng cho kết quả đột biến trên exon 19 chiếm tỷ lệ cao 58,4%, cao hơn tỷ lệ của các đột biến khác [100]. Kết quả nghiên cứu của Mai Trọng Khoa, tỷ lệ đột biến trên exon 19 là cao nhất với tỷ lệ 56,4%, đột biến exon 21 là 37,4% [28]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh (2014) cho thấy, tỷ lệ đột biến trên exon 19 là cao nhất với tỷ lệ 53,2% [93]. Nghiên cứu của Jean-Charles (IMPRESS), tỷ lệ đột biến gen trên exon 19 là 76%, trên exon 21 là 70% [96]. Nghiên cứu của Tetsuya, tỷ lệ đột biến gen trên exon 19 là 58%, đột biến trên exon 21 là 42% [75]. Nghiên cứu của một số tác giả khác như Mitsudomi T, Schmid K đều cho thấy tỷ lệ đột biến EGFR trên exon 19 chiếm tỷ lệ cao [114],[115],[116].

Theo Tony S, có sự liên quan chặt chẽ giữa kết quả điều trị kháng TKIs với tình trạng đột biến gen [70]. Ở các bệnh nhân có đột biến gen EGFR, thời gian sống thêm không bệnh trên nhóm điều trị TKIs cao hơn so với nhóm điều trị hóa chất [70].

Kết quả xét nghiệm EGFR rất quan trọng vì nó giúp cho các bác sĩ lựa chọn phương pháp điều trị đúng cho người bệnh. Tuy nhiên vẫn có một tỷ lệ nhỏ âm tính giả hoặc dương tính giả. Nguyên nhân có thể do mẫu mô u phổi sinh thiết bằng kim lõi hoặc sinh thiết qua nội soi phế quản quá nhỏ nên xét nghiệm không chính xác, đôi khi có thể do quá trình cố định bệnh phẩm, bảo quản bệnh phẩm không đúng nên kết quả chưa chính xác. Để khắc phục điều

đó, có thể sinh thiết lại để lấy mô u làm xét nghiệm, hoặc có thể xét nghiệm EGFR trong máu bệnh nhân (sinh thiết lỏng) để đối chiếu lại kết quả.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân đột biến exon 19 và 21 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó đột biến trên exon 19 cho tỷ lệ đáp ứng với gefitinib cao hơn so với đột biến exon 21. Một số nghiên cứu cũng cho thấy loại đột biến EGFR cũng tiên đoán khả năng đáp ứng với TKIs của người bệnh [117],[118].

Nghiên cứu của Zhen Zheng trên các bệnh nhân UTPKTBN tràn dịch màng phổi ác tính đột biến EGFR được điều trị TKIs, sau khi sử dụng kiểm định Log-rank, phương trình hồi quy tỷ suất nguy cơ Cox, tác giả kết luận kiểu gen đột biến là yếu tố tiên lượng độc lập đến PFS và OS. Bệnh nhân có đột biến trên exon 19 có PFS là 9,4 tháng cao hơn so với 7,1 tháng ở nhóm đột biến exon 21. Sống thêm toàn bộ ở nhóm đột biến exon 19 là 16,8 tháng cao hơn so với 13,8 tháng ở nhóm đột biến exon 21 [117]. Một số nghiên cứu khác, Li H, Zhang X, trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi di căn não, cũng kết luận, loại đột biến EGFR (exon 19, exon 21), PS, đáp ứng là những yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm của bệnh nhân [118].

## **4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

### **4.2.1. Đặc điểm các phương pháp điều trị**

Số tháng điều trị Gefitinib: Tổng số tháng điều trị là 516,5 tháng, thời gian điều trị trung bình là  $9,06 \pm 5,25$  tháng, cao nhất là 23,5 tháng, thấp nhất là 2,25 tháng. Triệu chứng cơ năng giảm đầu tiên là giảm ho, thường giảm sau khi dùng thuốc từ 1 đến 2 tuần. Tiếp đến là triệu chứng đau ngực, thường giảm sau dùng thuốc từ 2 đến 4 tuần. Người bệnh đang uống thuốc giảm đau, khi bệnh thuyên giảm, bệnh nhân không phải uống thuốc giảm đau nữa. Các trường hợp di căn não thì giảm các triệu chứng đau đầu, tăng áp lực nội sọ.

Nghiên cứu của chúng tôi có 10 bệnh nhân di căn não, chiếm tỷ lệ 17,5%. 7 bệnh nhân được xạ trị toàn não, 3 bệnh nhân không đồng ý xạ trị. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị phối hợp bằng các phương pháp theo đúng chỉ định. Có 70,2% bệnh nhân được điều trị giảm đau bằng thuốc, 56,1% bệnh nhân điều trị phối hợp thuốc chống phá hủy xương.

#### **4.2.2. Đáp ứng chủ quan**

Mục tiêu của bác sĩ điều trị bệnh nhân ung thư phổi tái phát, di căn là cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh, vậy nên đánh giá đáp ứng chủ quan hay cải thiện triệu chứng trên bệnh nhân rất quan trọng.

Các triệu chứng chủ quan chúng tôi đánh giá là những triệu chứng hay gặp nhất, có liên quan đến sống còn của bệnh nhân, bao gồm: ho, khó thở, đau ngực. Chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC QOL - C30-LC13 của hiệp hội ung thư Châu Âu để lượng hóa thông tin [87],[88].

Tại thời điểm sau 2 tháng đầu tiên bệnh nhân được điều trị Gefitinib, kết quả đánh giá cho thấy các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đã giảm xuống, triệu chứng khó thở là triệu chứng gây khó chịu nhất cho bệnh nhân đã cải thiện 87,5%, đau ngực giảm được 89,7%, triệu chứng ho giảm 81,8%.

Một số nghiên cứu của Dea Ho Lee cũng cho kết quả tương tự khi so sánh cải thiện triệu chứng giữa Docetaxel và Gefitinib, kết quả cho thấy cải thiện triệu chứng trên bệnh nhân lần lượt là 13,6% và 26,5% [101]. Một nghiên cứu khác của Masahiro trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị Gefitinib cải thiện được 69,2% triệu chứng khi dùng với liều 250 mg/d và 85,7% với liều 500mg/d [119].

Nghiên cứu của Edward S Kim trên 1433 bệnh nhân so sánh giữa 2 nhóm bệnh nhân, 1 nhóm dùng Docetaxel, nhóm còn lại dùng Gefitinib, kết quả cải thiện triệu chứng của bệnh lần lượt là 10,3% và 17,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0026$  [9].

Chính vì vậy Gefitinib được chấp thuận cho sử dụng điều trị bước 2 nhằm cải thiện triệu chứng, nâng chất lượng sống của người bệnh, tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Một nguyên nhân khác dẫn đến sự hài lòng của bệnh nhân là thuốc được sử dụng đường uống, người bệnh không phải tiêm truyền, có thể sử dụng tại nhà.

### **Thời gian xuất hiện đáp ứng chủ quan**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian ghi nhận đáp ứng với Gefitinib trung bình là:  $2,45 \pm 1$  tuần, sớm nhất là 1 tuần, muộn nhất là 6 tuần điều trị. Thời gian xuất hiện đáp ứng 2 -4 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 85,9%. Triệu chứng đau ngực cải thiện sớm hơn cả. Nghiên cứu của Fukuoka M, khoảng 40% bệnh nhân xuất hiện đáp ứng trong vòng 1 tháng, nhanh nhất là đáp ứng sau 8 ngày người bệnh dùng thuốc [119].

Nghiên cứu của chúng tôi sau 2 tháng điều trị, các triệu chứng gây khó chịu và ảnh hưởng đến sống còn của người bệnh đều giảm như đau ngực giảm được 35 ca (89,7%); 45 trường hợp cải thiện triệu chứng ho với tỷ lệ 81,8% và khó thở giảm được 7 ca (87,5%).

Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng như đau ngực là 7,5 tháng, giảm ho duy trì được 8 tháng, khó thở duy trì được 10 tháng, giảm đau xương duy trì được 9,5 tháng.

Nghiên cứu của tác giả Riichiroh, hầu hết các bệnh sẽ thuyên giảm triệu chứng sau khi dùng thuốc 8 ngày. Thời gian duy trì đáp ứng chủ quan trung vị là 5,1 tháng [120].

Một nghiên cứu về chất lượng cuộc sống của Satoshi của 2 nhóm bệnh nhân, một nhóm điều trị gefitinib, nhóm kia điều trị hóa chất, kết quả là chất lượng sống và tỷ lệ bệnh nhân giảm triệu chứng chủ quan ở nhóm điều trị Gefitinib cao hơn nhóm điều trị hóa chất. Ở nghiên cứu này thể chất của bệnh nhân tăng lên và cải thiện 60% trong nhóm điều trị Gefitinib, còn với nhóm điều trị hóa chất Carboplatin-Paclitaxel thì thể chất của bệnh nhân giảm đi 70% [95]. Chất lượng sống của bệnh nhân tăng lên sẽ giúp họ duy trì được hoạt động xã hội, làm việc, sử dụng thời gian cho gia đình. Nghiên cứu IPASS cũng cho kết quả nhóm người bệnh được điều trị Gefitinib có tỷ lệ bệnh nhân giảm các triệu chứng cơ năng cao hơn nhóm điều trị hóa chất (với các bệnh nhân có đột biến EGFR) [70].

Nghiên cứu của Tony S.Mok cho kết quả trung bình thời gian duy trì đáp ứng cơ năng là 6,4 tháng. Những người bệnh được điều trị trong nhóm Gefitinib được tăng lên về thể chất, các triệu chứng chủ quan như khó thở, ho, đau ngực được giảm nhanh chóng, và điều đó cũng có mối liên quan với đáp ứng của khối u và sống thêm. Nghiên cứu này cũng cho thấy có 36,8% triệu chứng cơ năng được giảm còn nhóm điều trị hóa chất chỉ được giảm 26% [70]. Nghiên cứu IDEAL cũng cho kết quả các triệu chứng cơ năng được giảm 21,5% [119].

Nghiên cứu của Riichiroh, chất lượng sống của bệnh nhân (theo FACT-L) nhóm điều trị Gefitinib được cải thiện 23,4%, nhóm dùng Docetaxel cải thiện 13,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,023$  [120].

### 4.2.3. Đáp ứng khách quan

Điều trị bệnh ung thư giai đoạn muộn nói chung hay ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn thì việc điều trị bệnh không chỉ nhằm giảm kích thước khối u mà sự ổn định của bệnh cũng góp phần tăng thời gian sống thêm không bệnh cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng là 61,4%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (được tính tổng tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ bệnh giữ nguyên) là 89,5%.

Theo hướng dẫn của NCCN, Gefitinib được chỉ định điều trị first-line với bệnh nhân có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc (exon 19 và 21) ngay bước 1 với tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ cao hơn hẳn hóa trị. Nghiên cứu của Dea Ho Lee, tỷ lệ đáp ứng khi điều trị bước 2 của Gefitinib trên BN KTBN là 28,1% so với 7,6% trên nhóm bệnh nhân điều trị Docetaxel, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0007$  [101]. Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này thấp hơn so với tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ do các bệnh nhân trong nghiên cứu bao gồm cả tế bào vẩy, cả không đột biến gen EGFR. Nghiên cứu của Yoshiko trên 561 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó có 71,7% bệnh nhân đột biến EGFR, tỷ lệ đáp ứng với Gefitinib là 45,9% [121]. Nghiên cứu của Fukuoka Masahiro (IDEAL) trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ đột biến EGFR, bệnh nhân điều trị Gefitinib liều 500 mg có tỷ lệ đáp ứng 19%, với liều 250mg, tỷ lệ đáp ứng là 18,4% [119].

Nghiên cứu của Tony S.Mok, tỷ lệ đáp ứng của cả nhóm nghiên cứu với Gefitinib là 43%, trong đó với phân nhóm có đột biến EGFR, tỷ lệ đáp ứng với Gefitinib cao hơn hẳn là 71,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng của 2



phân nhóm này có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Nhóm không có đột biến EGFR, tỷ lệ đáp ứng chỉ là 1,1% [70].

Nghiên cứu của Lynch cho thấy đột biến EGFR liên quan mật thiết đến sự đáp ứng của khối u với Gefitinib [122]. Nghiên cứu ISEL, tỷ lệ đáp ứng của Gefitinib trên nhóm đột biến EGFR là 37,5% còn nhóm không có đột biến thì tỷ lệ đáp ứng là 2,6% [71].

Tỷ lệ đáp ứng với Gefitinib trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ngang với các nghiên cứu điều trị bước 1 với Gefitinib như nghiên cứu của các tác giả Inoue A, Sequist LV, Giaccone [61],[123],[124].

Nghiên cứu của Riichiroh, tỷ lệ đáp ứng với Gefitinib là 22,5% [119], còn nghiên cứu IDEAL 1, tỷ lệ đáp ứng là 27,5% [64], và các nhóm bệnh nhân nữ, ung thư biểu mô tuyến, không hút thuốc sẽ có thời gian sống thêm cao hơn so với nhóm còn lại.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân đột biến exon 19 và 21 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó đột biến trên exon 19 cho tỷ lệ đáp ứng với gefitinib cao hơn so với đột biến exon 21. Tuy nhiên không có sự khác biệt tỷ lệ đáp ứng giữa nam và nữ, tình trạng hút thuốc. Nghiên cứu cũng cho thấy có sự khác biệt của tỷ lệ đáp ứng trên nhóm có tác dụng không mong muốn trên da và nhóm không có tác dụng không mong muốn trên da với  $p = 0,014$ .

### **Đáp ứng khách quan với tổn thương não**

Não là một cơ quan mà tế bào ung thư phổi rất hay di căn đến. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn não là 17,5%. Hàng rào máu não là hàng rào có tính chọn lọc cao mà hóa chất truyền thống đều không vượt qua được. Với trọng lượng phân tử nhỏ, Gefitinib có thể qua được hàng rào máu não để tác động lên khối u não. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng của

tổn thương di căn não khi dùng thuốc là 60%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 80%, có 2 bệnh nhân bệnh tiến triển sau điều trị. Có 6 bệnh nhân được xạ trị toàn não (10,5%), 4 bệnh nhân kia không đồng ý xạ trị. Nghiên cứu của tác giả William và cộng sự cho thấy bệnh nhân ung thư phổi di căn não, được điều trị xạ phẫu sau đó điều trị tiếp Tkis, thời gian sống thêm toàn bộ là 46 tháng, nhóm xạ toàn não và điều trị tiếp Tkis sống thêm toàn bộ là 30 tháng [125]. Nghiên cứu FLAURA trên các bệnh nhân ung thư phổi di căn não có điều trị EGFR TKIs thế hệ thứ nhất, tỷ lệ đáp ứng là 68% [86]. Nghiên cứu của Luchi tại Nhật trên 40 bệnh nhân, các tác giả cho rằng với ung thư phổi di căn não thì điều trị xạ trị toàn não là điều trị chuẩn, tuy nhiên lại có sự suy giảm chức năng nhận thức của người bệnh, nghiên cứu này chỉ điều trị Gefitinib đơn thuần, kết quả tỷ lệ đáp ứng là 87,8%, không bệnh nhân nào xuất hiện độc tính của thuốc ở mức 4, sống thêm bệnh không tiến triển là 14,5 tháng, sống thêm toàn bộ là 21,9 tháng [126].

Nghiên cứu của Riichioh, tỷ lệ đáp ứng của khối u ở nhóm điều trị Gefitinib cao hơn so với nhóm điều trị Docetaxel (22,5% so với 12,8%) [120].

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng khách quan có liên quan đến tình trạng đột biến gen, đột biến gen trên exon 19 sẽ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với đột biến trên exon 21. Nghiên cứu của Luchi trên các bệnh nhân ung thư phổi di căn não cũng cho thấy đột biến EGFR trên exon 19 sẽ mang lại tiên lượng tốt như tỷ lệ đáp ứng của những người bệnh này cao hơn, sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cũng cao hơn [126].

Đáp ứng khách quan cũng có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên da. Bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên da sẽ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Điều này cũng có thể lý giải do tác dụng của thụ thể EGFR trên màng tế bào biểu mô

có tác dụng duy trì khả năng tái tạo và thúc đẩy quá trình tái tạo niêm mạc. Sự ức chế EGFR của thuốc càng mạnh thì đáp ứng càng cao và tổn thương trên da càng nhiều.

Nghiên cứu của Akira tỷ lệ đáp ứng là 66% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90%, các tác giả cũng nhận thấy tỷ lệ đáp ứng liên quan mật thiết với các yếu tố chính như PS, giới, tình trạng hút thuốc, loại đột biến EGFR [127].

#### **4.2.4. Thời gian sống thêm không tiến triển**

Ung thư phổi là bệnh có tiên lượng xấu, thường tiến triển nhanh, 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 thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

Liệu pháp điều trị trúng đích trên bệnh nhân ung thư là phương pháp đang được nghiên cứu và áp dụng nhiều nhất, đặc biệt với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Các thuốc mới liên tục ra đời và để đánh giá tác dụng của thuốc, ngoài đánh giá tỷ lệ đáp ứng, các nhà nghiên cứu còn quan tâm đến tỷ lệ bệnh ổn định, bệnh không tiến triển có nghĩa là thuốc vẫn có lợi ích lâm sàng và bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là một tiêu chí đánh giá quan trọng trong nghiên cứu.

Thời điểm chúng tôi dừng nghiên cứu là 1/12/2017. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu là  $10,4 \pm 0,7$  tháng. Trung vị SKTT là 10 tháng, thấp nhất là 3 tháng, cao nhất là 23 tháng. SKTT 3 tháng là 95%, 6 tháng là 85%, 1 năm là 30%. Kết quả này cao hơn hẳn so với nghiên cứu trên bệnh nhân điều trị hóa chất trước đây. Nghiên cứu của Trần Nguyên Bảo trên các bệnh nhân điều trị bằng Docetaxel bước 2 cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là  $5,7 \pm 0,7$  tháng [92]. Nghiên cứu của Edward S Kim, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển

của nhóm dùng Gefitinib là 2,2 tháng, STKTT mức 4 tháng là 32%, mức 6 tháng là 19% [66]. Nghiên cứu của X-T. Zhang, trung vị sống thêm không tiến triển trong nghiên cứu là  $7 \pm 0,82$  tháng, sống thêm 1 năm có tỷ lệ 53,1%, sống thêm 18 tháng có tỷ lệ 19,4% [8]. Những nghiên cứu này đều có thời gian STKTT thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, nghĩa là bao gồm cả ung thư tế bào vảy, cả có đột biến EGFR và không đột biến EGFR. Nghiên cứu của Yoshiki (WJOG 5108L), trung vị sống thêm không tiến triển trên nhóm điều trị Gefitinib là 6,5 tháng, nhóm điều trị Erlotinib là 7,5 tháng [121]. Nghiên cứu của Tanja Cufer, trung vị sống thêm không tiến triển trên nhóm điều trị gefitinib là 3 tháng, tuy nhiên trong nghiên cứu này tác giả lấy cả những bệnh nhân không đột biến gen EGFR [102].

Các nghiên cứu khác về điều trị hóa chất cho người bệnh ở giai đoạn này đều cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển thấp hơn. Nghiên cứu của Horvath L trên những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có tiến triển và di căn được điều trị bằng Carboplatin và Vinorelbine, trung vị sống thêm không tiến triển là 2 tháng, sống thêm 1 năm là 20% [128]. Độc tính thường gặp nhất trên người bệnh là suy tủy. Một nghiên cứu khác của Gonzalez, kết quả trung vị sống thêm không tiến triển là 2,5 tháng, trung vị sống thêm toàn bộ là 6,25 tháng [129]. Nghiên cứu của Tanja Cufer trung vị STKTT của nhóm điều trị bằng Docetaxel là 3,4 tháng, tỷ lệ sống thêm 6 tháng là 56,1% [102]. Nghiên cứu của Riichioh, trung vị sống bệnh không tiến triển của nhóm điều trị Gefitinib và của nhóm điều trị Docetaxel đều là 2,0 tháng, thời gian ngắn như vậy có thể giải thích là do đối tượng nghiên cứu có cả đột biến EGFR và không đột biến EGFR [120]. Nghiên cứu của Tetsuya, trên 172 bệnh nhân có đột biến EGFR, nhóm điều trị Gefitinib có thời gian sống thêm không bệnh là 12,6 tháng, nhóm điều trị Docetaxel có thời gian sống thêm không bệnh là 6,6 tháng, đó cũng là lý do tại sao

Gefitinib được chỉ định điều trị bước 1 khi có đột biến EGFR [114]. Nghiên cứu INTEREST, sống thêm không tiến triển trung vị của cả 2 nhóm điều trị Gefitinib và nhóm điều trị Docetaxel lần lượt là 2,2 tháng và 2,7 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ đáp ứng ở cả 2 nhóm là 9,1% so với 7,6%. Kết quả này có thể giải thích là trong nghiên cứu, tác giả điều trị Gefitinib cho cả những bệnh nhân không đột biến gen [66].

#### **4.2.5. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Tại thời điểm dừng nghiên cứu, có 3/57 bệnh nhân còn sống. Sống thêm toàn bộ trung bình trong nghiên cứu này là  $13,6 \pm 1$  tháng, trung vị STTB là 16 tháng, STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm tương ứng là 89,2%, 70% và 20%.

Kết quả sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn điều trị hóa chất bước 2 và cao hơn các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Tanja Cufer, trung vị sống thêm toàn bộ của bệnh nhân khi điều trị Gefitinib là 7,5 tháng cao hơn so với 7,1 tháng bệnh nhân dùng Docetaxel. Sống thêm 6 tháng là 65,6% với nhóm dùng Gefitinib và 56,1% với nhóm dùng Docetaxel [101]. Nghiên cứu của Edward S Kim, đối tượng nghiên cứu trên cả bệnh nhân có đột biến EGFR và không đột biến EGFR, trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm điều trị Gefitinib so với nhóm điều trị Docetaxel là 7,6 tháng và 8,0 tháng [66]. Nghiên cứu của Yoshiko (WJOG 5108), trung vị sống thêm toàn bộ nhóm điều trị gefitinib là 22,8 tháng, nhóm điều trị Erlotinib là 24,5 tháng [121].

Tuy nhiên một số nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ gđ III, IV điều trị bước 1 có sống thêm toàn bộ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu I-CAMP sống thêm toàn bộ là 27,7 tháng. Nghiên cứu IPASS sống thêm toàn bộ là 20 tháng [68], nghiên cứu NEJ 005 sống thêm toàn bộ là 28 tháng [95], nghiên cứu First SIGNAL sống thêm toàn bộ là 30,6 tháng [76].

Nghiên cứu của Riichioh, trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm điều trị Gefitinib là 11,5 tháng, sống thêm 1 năm là 47,8 % [120].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác, đối tượng nghiên cứu đều là những bệnh nhân giai đoạn muộn và đã điều trị qua bước 1 hóa chất, những bệnh nhân này đã có ảnh hưởng sâu sắc đến chất lượng sống, toàn trạng, tâm lý bởi tác dụng phụ của hóa chất. Chính vì vậy cũng dễ hiểu lý do tại sao thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu ở bước một.

Việc cân nhắc dùng EGFR Tkis trước hay sau hóa trị (với một số bệnh nhân không có điều kiện kinh tế) có ảnh hưởng đến lợi ích sống còn của người bệnh hay không, nghiên cứu của Mok T cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm dùng EGFR Tkis trước hóa trị hay sau hóa trị, với các bệnh nhân có đột biến EGFR, điều trị EGFR Tkis trước hay sau thì kết quả STTB của hai nhóm là như nhau và hơn không điều trị [75].

Vậy trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, điều trị EGFR TKIs ở mọi bước là sự lựa chọn hiệu quả, mang lại lợi ích sống còn cho người bệnh.

#### **4.2.6. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm**

##### **Giới**

Phân tích thời gian sống thêm không tiến triển và sống toàn bộ theo giới tính, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ ( $p=0,225$ ;  $p=0,5$ ).

Các giá trị sống thêm không tiến triển trung vị, tỷ lệ sống thêm 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nữ so với nam lần lượt là: 10 tháng so với 9 tháng; 92% so với 90%; 79% so với 77%; 33% so với 19%.

Sống thêm toàn bộ trung vị, tỷ lệ sống thêm 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nữ so với nam lần lượt là 85% so với 85%; 69% so với 60%; 22% so với 18%.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống toàn bộ, với  $p=0,85$  và  $p=0,889$ .

Nghiên cứu của Tetsuya (WJTOG3405) cho thấy giới tính không phải là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh của người bệnh với  $p=0,742$ . Và khi phân tích mô hình hồi quy Cox thấy giới tính không phải là yếu tố tiên lượng độc lập có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển với  $p=0,099$  [114].

Nghiên cứu của Edward, ở nhóm điều trị Gefitinib, nam giới thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn nữ (6,1 tháng so với 11,2 tháng), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,27$  [66].

Nghiên cứu IMPRESS, ở nhóm điều trị Gefitinib, thời gian sống thêm không tiến triển trên phân nhóm nam hay nữ không có sự khác biệt [103].

### **Nhóm tuổi**

So sánh thời gian sống thêm giữa 2 nhóm trên và dưới 65 tuổi, kết quả cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi lần lượt là 90%, 70%, 17% thấp hơn so với 85%, 80%, 20% tương ứng ở nhóm dưới 65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,799$ .

Sống thêm toàn bộ 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi lần lượt là 90%, 45%, 22,1% cao hơn so với 78%, 31%, 20% tương ứng ở nhóm trên 65 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,799$ .

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 thống kê đến thời gian sống thêm không tiến triển ( $p=0,263$ ) và sống thêm toàn bộ ( $p=0,907$ ).

Nghiên cứu của Edward, những bệnh nhân điều trị Gefitinib, nhóm tuổi <65, sống thêm toàn bộ là 7,9 tháng, cao hơn nhóm > 65 tuổi là 7,3 tháng, tuy nhiên sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,35$  [66].

Nghiên cứu IMPRESS, ở nhóm điều trị Gefitinib, nhóm tuổi < 65 sẽ giảm 34% nguy cơ bệnh tiến triển hơn so với nhóm  $\geq 65$  tuổi [103].

### **Chỉ số toàn trạng**

Để đánh giá mối liên quan giữa sống thêm và chỉ số toàn trạng, chúng tôi chia 2 nhóm: nhóm thứ nhất gồm 32 bệnh nhân PS <2 và 25 bệnh nhân PS  $\geq 2$ .

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân PS < 2 có thời gian sống thêm không tiến triển 3 tháng, 6 tháng, 1 năm lần lượt là 90%, 90%, 30% cao hơn so với 87%, 58%, 20% trên nhóm PS  $\geq 2$ , tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ và chỉ số toàn trạng, kết quả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$ , thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm PS<2 cao hơn nhóm PS  $\geq 2$ , STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 80,6% so với 80%, 70% so với 60%, 29% so với 10%.

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số toàn trạng không phải là yếu tố ảnh hưởng thực sự có ý nghĩa thống kê lên thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.



Nghiên cứu của Edward (INTEREST), trên các bệnh nhân điều trị Gefitinib, nhóm PS=0, 1 có thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 8,0, cao hơn nhóm PS  $\geq 2$  là 4,4. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,51$  [66].

### **Tiền sử hút thuốc**

Kết quả phân tích mối liên quan STKTT và STTB với tình trạng hút thuốc cho thấy: nhóm bệnh nhân không hút thuốc có trung vị thời gian sống thêm không tiến triển, STKTT sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm lần lượt là 11 tháng, 90%, 87%, 38% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 9 tháng, 80%, 60%, 17% tương ứng ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc ( $p=0,0001$ ).

Sống thêm toàn bộ trung vị, STTB sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm trên những bệnh nhân không hút thuốc lần lượt là 18 tháng, 90%, 79%, 30%, cao hơn nhóm có hút thuốc tương ứng là 12 tháng, 80%, 56%, 10%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,006$ .

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy yếu tố hút thuốc là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển của người bệnh với  $p=0,034$ . Tuy nhiên yếu tố hút thuốc là không phải là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ ( $p=0,435$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống kết quả nghiên cứu của X-T.Zhang, yếu tố hút thuốc (theo kiểm định Log-rank) có liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển. Bệnh nhân không hút thuốc có thời gian STTB và STKTT cao hơn ở nhóm có hút thuốc [8].

Kết quả phân tích đa biến trong nghiên cứu của Tetsuya Mitsudomi, kết quả cũng cho thấy hút thuốc không phải là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển của bệnh nhân [114]. Tuy

nhiên theo nghiên cứu này, giai đoạn của người bệnh lại là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân.

Nghiên cứu INTEREST, trên bệnh nhân điều trị Gefitinib, nhóm không hút thuốc có trung vị sống thêm toàn bộ là 14,1 tháng, cao hơn nhóm có hút thuốc là 6,4 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,14$  [66].

Nghiên cứu của Riichiroh, thời gian sống thêm toàn bộ là 11,5 tháng và tỷ lệ sống thêm 1 năm là 47,8%, các nhóm bệnh nhân nữ, ung thư biểu mô tuyến, nhóm có PS thấp, không hút thuốc sẽ có thời gian sống thêm cao hơn so với nhóm còn lại [120].

Nghiên cứu IMPRESS, trong nhóm điều trị Gefitinib, bệnh nhân không hút thuốc sẽ giảm 30% nguy cơ bệnh tiến triển [103].

### **Đáp ứng với thuốc Gefitinib**

Phân tích mối liên quan giữa sống thêm và đáp ứng thuốc cho thấy: thời gian sống thêm không tiến triển trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm có đáp ứng cao hơn nhóm không đáp ứng (tương ứng là 11 tháng so với 6 tháng, 95% so với 94%, 94% so với 80%, 42% so với 0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị, tỷ lệ sống 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm có đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ . Sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ ở nhóm có đáp ứng thuốc dài hơn nhóm bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển vì những bệnh nhân này có đáp ứng sẽ thuyên giảm được khối u, giảm triệu chứng bệnh, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm.

### **Loại đột biến gen EGFR**

Khi phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân với đột biến EGFR, kết quả cho thấy STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm đột biến exon 19 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đột biến exon 21 (11 tháng so với 6 tháng, 97,1% so với 91,3%, 93,2% so với 43,2%, 32% so với 0%),  $p=0,0003$ .

Thời gian STTB trung vị, 6 tháng, 1 năm, 2 năm ở nhóm đột biến exon 19 là 18 tháng, 85%, 70%, 25%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đột biến trên exon 21 (11 tháng, 70%, 25%, 0%),  $p=0,006$ .

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy loại đột biến không là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến cả thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

Nghiên cứu WJTOG 3405 trên các bệnh nhân điều trị Gefitinib điều trị bước 1, nhóm đột biến gen EGFR trên exon 19 sống thêm không tiến triển là 9 tháng, đột biến gen trên exon 21 STKTT lại cao là 9,6 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,681$  [69].

Nghiên cứu của William J, trên các bệnh nhân tiến triển di căn não, có điều trị xạ trị phổi hợp Tkis, kết quả cho thấy loại đột biến gen là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống không tiến triển ( $p=0,001$ ) và thời gian sống thêm toàn bộ ( $p=0,009$ ). Và khi kiểm định đơn biến loại đột biến gen trên exon 19 cũng cho thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhóm đột biến gen trên exon 21 [124].

Theo nghiên cứu của Jackman DM, bệnh nhân đột biến trên exon 19 sẽ có thời gian sống bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ cao hơn so với bệnh nhân đột biến trên L858R (30,8 tháng so với 14,8 tháng,  $p<0,0001$ ) [77].

Nghiên cứu IPASS, chỉ số HR với sống thêm không tiến triển ở nhóm đột biến exon 19 là 0,38 (95% CL, 0,25-0,56) so với 0,55 ở nhóm đột biến L858 (95%CL 0,35-0,87) [130]. Nghiên cứu I-CAMP của nhóm tác giả Morita S lại không thấy sự khác biệt của 2 nhóm đột biến trên exon 19 và exon L858 [131].

Nghiên cứu điều trị bước một của Makoto trên 114 bệnh nhân điều trị Gefitinib, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về trung vị sống thêm không bệnh và tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm đột biến trên exon 19 (11,5 tháng, 82,8%) và nhóm đột biến L858 trên exon 21 (10,8 tháng, 67,3%), cả về sống thêm toàn bộ của 2 nhóm này cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa (30,5 tháng và 23,6 tháng) [132].

Nghiên cứu IMPRESS, trong nhóm điều trị Gefitinib, bệnh nhân đột biến trên exon 19 sẽ giảm 34% nguy cơ bệnh tiến triển so với nhóm đột biến trên exon 21 [103].

#### **4.2.7. Độc tính**

Trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn 1, điều mà bác sĩ điều trị quan tâm chính là thời gian sống thêm và duy trì chất lượng sống tốt cho người bệnh. Độc tính hay tác dụng phụ của thuốc cũng là điều mà các bác sĩ rất quan tâm. Điều trị bằng thuốc kháng tyrosin kinase, khác với hóa trị là độc tính chủ yếu trên tủy xương, thì các thuốc này độc tính thường gặp là các biểu hiện trên da, niêm mạc, đường tiêu hóa. Các độc tính khác trên huyết học và chức năng gan thận thì ít gặp.

##### **4.2.7.1. Độc tính trên da**

Là tác dụng phụ hay gặp của Gefitinib, thường là ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng.

**Nổi ban:** đặc điểm nổi ban do tác dụng của thuốc là ban sẩn dạng mủ, có thể là dạng trứng cá, thường xuất hiện trên mặt hoặc thân mình. Ban

thường kèm theo đỏ da, khô da, căng, ngứa, tróc vảy, nhạy cảm với ánh sáng hay bội nhiễm, có trường hợp kèm theo viêm quanh móng. Vị trí thường ở mặt, da đầu, cánh tay, khuỷu tay, nếp bẹn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ độc tính trên da là 61,4%, đa phần đều ở độ 1 và độ 2. Có 35 bệnh nhân biểu hiện độc tính nổi ban trên da với tỷ lệ 61,4%. Chủ yếu ở mức độ I và II (32 BN) chiếm tỷ lệ 91,4%. Có 2 bệnh nhân nổi ban ở mức độ III, IV (tỷ lệ 8,6%).

Khô da gặp 13 trường hợp, chiếm tỷ lệ 22,8%, không gặp bệnh nhân ở mức độ III, IV.

Độc tính trên da thường xuất hiện tuần thứ 1 và 2 sau khi uống thuốc, nặng dần lên vào tuần thứ 3. Về vị trí nổi ban, trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 70% bệnh nhân nổi ban vùng mặt, ngoài da còn biểu hiện ở da đầu, nổi ban ở lưng và các chi ít gặp hơn. Bệnh sinh độc tính trên da cũng chưa được rõ ràng, lý do xuất hiện độc tính có thể liên quan đến việc ức chế EGFR dẫn đến ức chế quá trình phục hồi và tái tạo niêm mạc, ảnh hưởng đến hàng rào bảo vệ da mà quá trình phục hồi, tái tạo da và niêm mạc được duy trì bởi các thụ thể có mặt trên màng tế bào biểu mô. Thuốc càng ức chế EGFR mạnh thì độc tính trên da và niêm mạc càng cao.

Nghiên cứu của J-Y Douillars, tỷ lệ bệnh nhân nổi ban ngoài da khi điều trị Gefitinib là 44,9%, độc tính ở mức độ 3,4 chiếm tỷ lệ 15% [133]. Trong nghiên cứu của tác giả Makoto, tỷ lệ bệnh nhân nổi ban ngoài da là 65,7%, độ 1 là 33,3%, độ 2 là 32,4% [132].

Nghiên cứu của X-T.Zhang, trên 98 bệnh nhân điều trị Gefitinib bước 2, bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên da là 59,1%, khô da chiếm tỷ lệ 19,4%, ban trứng cá là 39,8% [8]. Trong nghiên cứu của tác giả Masahiro, các bệnh nhân dùng với liều 250 mg/m<sup>2</sup> độc tính hay gặp nhất là

độc tính trên da với biểu hiện ban trên da là 46,6%, ngứa 30,1%, khô da 27,2%, trứng cá 12,6%, đa số các độc tính đều biểu hiện ở độ 1, độ 2. Tuy nhiên nếu bệnh nhân được dùng với liều Gefitinib 500 mg/m<sup>2</sup>, các độc tính ở độ 3,4 tăng lên nhiều [64].

Kiểm soát độc tính trên da tùy thuộc mức độ, bệnh nhân có thể được dùng thuốc dưỡng ẩm dạng kem bôi để dự phòng khô da, tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp lên da, với độc tính trên da độ I, II thường bệnh nhân không phải điều trị, ít ảnh hưởng đến sinh hoạt và chất lượng cuộc sống. Trường hợp nặng, bệnh nhân được sử dụng mỡ hydrocortisol, kháng sinh tại chỗ, nếu không đỡ bệnh nhân có thể được giảm liều thuốc đến khi tác dụng không mong muốn xuống độ II.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có 2 bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên da ở độ 3,4. Bệnh nhân được dùng thuốc 2 tuần để điều trị kháng sinh uống, corticoid, tác dụng phụ giảm còn độ 2, bệnh nhân lại tiếp tục dùng thuốc.

**Viêm kẽ móng:** hiện tượng viêm phần mềm quanh móng, có thể có mũ hoặc không, nghiên cứu của chúng tôi có 4 trường hợp viêm kẽ móng. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống viêm, kháng sinh, chích nặn mũ nếu có. Những trường hợp này người bệnh không phải dùng thuốc.

#### **4.2.7.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa**

##### **Tiêu chảy**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chảy gặp 3 trường hợp (tỷ lệ 5,4%), thường gặp ở độ I, II và buồn nôn chiếm tỷ lệ 5,4%. Viêm niêm mạc miệng có tỷ lệ 3,6%. Viêm dạ dày ít gặp hơn. Tiêu chảy là tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc lên EGFR gây ảnh hưởng đến quá trình tái tạo niêm mạc.

Các bệnh nhân bị tiêu chảy đều được uống Loperamide 8mg/ngày, uống 2 ngày thì hết tiêu chảy, bệnh nhân lại dùng thuốc bình thường.

Nghiên cứu của Masahiro, tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy khi dùng Gefitinib 250 mg ở độ 1,2 là 39,8%, không có bệnh nhân tiêu chảy mức độ 3,4. Tuy nhiên nếu bệnh nhân dùng với liều 500mg, tỷ lệ tiêu chảy tăng lên là 57%, tăng mức độ nặng ở độ 2,3. Tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn là 12,7%, tỷ lệ bệnh nhân nôn là 5,8% [64].

Nghiên cứu của X-T. Zhang, tỷ lệ tiêu chảy khi uống Gefitinib là 40,8%, chủ yếu gặp ở mức độ 1,2 (38,8%). Buồn nôn chiếm tỷ lệ nhỏ 6,1%, loét miệng ít gặp, chỉ thấy ở độ 1,2 với tỷ lệ 3,1% [8].

Nghiên cứu của Makoto Maemondo, nhóm điều trị Gefitinib có biểu hiện tiêu chảy với tỷ lệ là 34,2 %, đa phần ở mức độ 1 và 2. Nghiên cứu của Riichiroh, nhóm điều trị Gefitinib, tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên da là 76,2%, biểu hiện chủ yếu dạng sẩn, trứng cá [132].

#### **4.2.7.3. Độc tính trên hệ huyết học**

Điều trị bằng thuốc điều trị đích như thuốc kháng Tyrosin kinase, tác dụng trên hệ huyết học là rất thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính lên hệ huyết học như hạ hồng cầu, hạ bạch cầu, hạ Hemoglobin đều thấp lần lượt với tỷ lệ là 8,8%, 7%, 21%. Và đa phần các độc tính đều ở mức độ 1. Kết quả này tương tự với tất cả các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu Impress tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu độ 1,2 là 18%, hạ bạch cầu độ 3 là 3%, hạ bạch cầu trung tính là 6%, các bệnh nhân trong nghiên cứu này không giảm Hemoglobin [103].

Nghiên cứu của Tetsuya Mitsudomi, tỷ lệ giảm bạch cầu là 14,9%, tỷ lệ bệnh nhân giảm hồng cầu là 37,9%, giảm tiểu cầu 13,7%. Tuy nhiên đa phần độc tính ở độ 1 [69].

Giảm các tế bào máu trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác cũng có thể giải thích là do độc tính của thuốc và kèm đó là các bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn, ăn kém, suy kiệt nên sự sản sinh, tái tạo các tế bào máu giảm [114].

Độc tính trên hệ huyết học của bệnh nhân đa số đều ở độ 1 và 2, đây chính là một ưu thế rất đặc biệt của Gefitinib so với hóa trị. Các nghiên cứu đối đầu như WJTOG3405 giữa Gefitinib và hóa trị cũng cho thấy rất ít tác dụng không mong muốn của thuốc trên hệ tạo huyết hơn so với hóa trị [69]. Vì vậy, thuốc rất phù hợp để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn muộn. Trong điều trị bệnh ung thư, độc tính trên hệ huyết học ảnh hưởng rất lớn đến liệu trình điều trị, chất lượng sống của bệnh nhân, kết quả điều trị. Cũng có nhiều bệnh nhân tử vong do tác dụng không mong muốn trên huyết học khi được điều trị hóa chất.

Nghiên cứu của Riichiroh, tác dụng phụ hay gặp nhất của Gefitinib là nôn ban, còn độc tính trên hệ huyết học chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ là 8,2%, biểu hiện hạ bạch cầu. Cùng trong nghiên cứu, nhóm điều trị bằng Docetaxel tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 là 73,6% [120].

#### **4.2.7.4. Độc tính trên gan thận**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan và tăng Creatinin, Ure trong máu rất thấp lần lượt là 5,3% và 1,8%. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự như các tác giả khác. Nghiên cứu của J-Y Douillard, tỷ lệ tăng men gan ALT và AST lần lượt là 8,4% và 5,6%, không có bn nào tăng Creatinin [133]. Nghiên cứu IMPRESS, tỷ lệ tăng ALT và AST lần lượt là 12% và 23%, khá cao có thể do trong nghiên cứu này, bệnh nhân được sử dụng hóa chất kết hợp với Gefitinib. Nghiên cứu này không thấy trường hợp nào có ảnh hưởng chức năng thận [103].



Nghiên cứu của Masahiro, tỷ lệ bệnh nhân tăng ALT, AST lần lượt là 12,6% và 10,7%, đều ở mức độ 1. Tuy nhiên nghiên cứu của Yoshiko, tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan khá cao ALT và AST lần lượt là 50,9% và 42,2%, đa phần ở mức độ 1 và 2 [64].

#### **4.2.7.5. Độc tính khác**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi khi điều trị là 10,5%, chán ăn là 14%, rụng tóc 7%, viêm phổi có 2 bệnh nhân với tỷ lệ 3,6%.

Nghiên cứu của Riichiroh khi so sánh giữa 2 nhóm điều trị Gefitinib và Docetaxel, kết quả cho thấy nhóm điều trị Gefitinib ít tác dụng phụ hơn, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện mệt mỏi là 14,8%, chán ăn 27,9%, rụng tóc 7,8%, đau cơ 3,3%, viêm phổi kẽ là 5,7% (n=4) và có 3 bệnh nhân chết vì viêm phổi kẽ trong nghiên cứu này [120].

Nghiên cứu của Tony S, so sánh giữa 2 nhóm điều trị Gefitinib và Carboplatin- Paclitaxel, ở nhóm dùng Tkis, mệt mỏi có tỷ lệ 21,9%, rụng tóc có tỷ lệ 11% [103].

Nghiên cứu của Dae Ho Lee, tỷ lệ viêm phổi kẽ trong nghiên cứu là 3,7%, rụng tóc là 4,9%, tỷ lệ bệnh nhân chán ăn là 35,8%. Viêm phổi kẽ là một trong những tác dụng phụ rất nguy hiểm của thuốc, thường xuất hiện sau 24 đến 48 ngày sau dùng Gefitinib, khoảng 1/3 trong số đó sẽ dẫn đến tử vong. Bệnh nhân thường khởi phát bằng triệu chứng khó thở, có thể kèm ho hoặc sốt nhẹ. Khi có dấu hiệu viêm phổi kẽ do Gefitinib, bệnh nhân khó thở, ho, sốt, nên dừng thuốc [101].

#### **4.2.7.6. Phân bố độc tính**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn trên da và hạ hemoglobin là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 61,4% và 21%. Tăng men gan gặp 5,3% các trường hợp, viêm phổi kẽ gặp 3,6%. Các tác dụng không mong muốn đa phần đều ở mức độ nhẹ, trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc vì tác dụng phụ của thuốc.

Nghiên cứu của Tetsuya, tác dụng phụ của thuốc hay gặp nhất cũng là tác dụng không mong muốn trên da, tiếp sau đó là tăng men gan, rồi đến khô da, sau đó là tiêu chảy. Nghiên cứu này của tác giả cũng có 2 bệnh nhân viêm phổi kẽ, trong đó 1 người tử vong do nguyên nhân này [114]. Nghiên cứu của Riichioh, tác dụng không mong muốn trên da là hay gặp nhất với tỷ lệ 76,2%, sau đó là tiêu chảy (79,5%), tiếp đó là rụng tóc (59,4%), hạ bạch cầu 8,2%, viêm phổi kẽ là 5,7% [120]. Nghiên cứu của Makoto Maemondo, độc tính hay gặp nhất khi dùng Gefitinib là tác dụng phụ không mong muốn trên da dưới dạng sẩn đỏ (71,1%), tiếp đó là hạ bạch cầu (77%), thiếu máu (64,6%), ăn kém (56,6%), nhạy cảm thần kinh ngoại vi (54,9%). Một bệnh nhân trong nghiên cứu tử vong do viêm phổi kẽ [132].

Trong nghiên cứu IMPRESS, điều trị Gefitinib bước 1, các tác dụng không mong muốn của thuốc hay gặp nhất là buồn nôn (65%), ăn kém (49%), nôn (43%), thiếu máu (23%), ỉa chảy (31%), hạ bạch cầu (18%), thiếu máu (23%), biểu hiện không mong muốn trên da chỉ có 11%, tăng men gan 23% [103].

Trái lại, với các bệnh nhân điều trị hóa chất thì độc tính chủ yếu trên tủy xương, như nghiên cứu của Horvath L, các bệnh nhân điều trị carboplatin và vinorelbine, độc tính chính thường gặp là suy tủy trong đó có 50% BN hạ bạch cầu, 3 bệnh nhân có sốt hạ bạch cầu, tám bệnh nhân phải truyền máu, một BN hạ tiểu cầu độ 3. Các BN trong nghiên cứu hầu như không nôn, không buồn nôn [128].

Nghiên cứu của Gonzalez Cao M, các BN được điều trị phác đồ Irinotecan và vinorelbine, độc tính của thuốc hóa chất là giảm bạch cầu, trong đó có 3 BN tử vong do độc tính phối hợp cả giảm bạch cầu và tiểu cầu [128]. Nghiên cứu của Laack E khi sử dụng phối hợp cả Gemcitabine, vinorelbine, cisplatin, độc tính chủ yếu trên hệ tạo huyết với tỷ lệ giảm bạch cầu độ 4, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu lần lượt có tỷ lệ 10%, 6%, 10%. Có 48% BN rụng tóc độ 2,3 và 45% BN nôn, buồn nôn [130].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 bệnh nhân ung thư phổi KTBN, có đột biến EGFR, thất bại với hóa trị, được điều trị Gefitinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị và một số độc tính của thuốc

#### 1.1. Kết quả điều trị

##### 1.1.1. Đáp ứng chủ quan

- Thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình  $2,45 \pm 1$  tuần.
- Tỷ lệ cải thiện triệu chứng đau ngực 89,7%; ho 81,8% và khó thở 87,5%.
- Trung vị thời gian duy trì đáp ứng cơ năng: đau ngực 7,5 tháng, ho 8,0 tháng, khó thở 10,0 tháng.

##### 1.1.2. Đáp ứng khách quan

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 1,8%; đáp ứng một phần 59,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 89,5%.
- Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 60%
- Đáp ứng cao hơn ở nhóm có đột biến gen và nhóm có tác dụng không mong muốn trên da. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

##### Thời gian sống thêm

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là:  $10,4 \pm 0,7$  tháng, trung vị là 10 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, cao nhất là 23 tháng.
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là:  $16,3 \pm 1$  tháng, trung vị là: 16 tháng

Ngắn nhất: 3 tháng; dài nhất: 32 tháng.

## **1.2. Độc tính của thuốc**

Thuốc dung nạp tốt, độc tính chủ yếu là nổi ban, hạ Hemoglobin trong máu, tiếp đó là hạ bạch cầu và tiêu chảy. Đa phần các độc tính ở độ 1,2.

Không có trường hợp nào phải ngưng điều trị do độc tính của thuốc.

## **2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị**

### **2.1. Đáp ứng khách quan**

- Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan: loại đột biến gen và tác dụng không mong muốn trên da là yếu tố có ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan với  $p=0,022$  và  $p=0,014$ .

### **2.2. Các yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển**

- Phân tích đơn biến: yếu tố loại đột biến gen, tiền sử hút thuốc, tình trạng đáp ứng khách quan là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

- Phân tích đa biến: cho thấy các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là tình trạng hút thuốc và đáp ứng với điều trị Gefitinib.

### **2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ**

- Phân tích đơn biến: yếu tố toàn trạng của BN, tiền sử hút thuốc, loại đột biến gen EGFR ảnh hưởng có ý nghĩa đến thời gian sống thêm toàn bộ.

- Phân tích đa biến: đáp ứng với điều trị Gefitinib là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ khi phân tích đa biến.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Gefitinib (Iressa) nên được điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn, có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc giúp cải thiện triệu chứng cơ năng, kéo dài thời gian sống thêm với độc tính thấp.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đỗ Thị Phương Chung, Nguyễn Lam Hòa, Trần Văn Thuận (2015), Đánh giá bước đầu hiệu quả thuốc Gefitinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 4, tr. 200 - 203.
2. Đỗ Thị Phương Chung, Trần Văn Thuận (2019), Đánh giá thời gian sống thêm sau điều trị Gefitinib ở bệnh nhân ung thư phổi tái phát, di căn, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Số 1, Tập 484, tr. 55 - 58.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN (2018). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2018.
2. Nguyễn Bá Đức (2004), “Ung thư phổi”, *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*. NXB Y học Hà Nội, 64-74.
3. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Cường, Trần Văn Thuận (2008), “Ung thư phổi”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*. NXB Y học, 176-188.
4. Harvey I. Pass, David P. Carbone, John D. Mina: “Lung Cancer”. *Principles and practice*, thirs edition 2005.
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, 3<sup>rd</sup>: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*; 143: 341s-368s.
6. Minami S, Kijima T (2015). Pemetrexed in maintenance treatment of advanced non squamous non- small- cell lung cancer. *Lung cancer*, 6, 13-25.
7. Lã Duy Tuyên, Nguyễn Thị Thái Hòa (2020). Kết quả sống thêm không tiến triển ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến xa điều trị duy trì liên tục Pemetrexed. *Tạp chí Ung Thư Học Việt Nam*, Số 1 (2020), 92-96.
8. X-T. Zhang, L-T.Li, X-L. Mu (2005), "The EGFR mutation and its correlation with response of gefitinib in previously treated Chinese patients with advanced non-small- cell lung cancer. *Annals of Oncology* 16: 1334-1342
9. Subramanian J, Govindan R (2007), Lung cancer in never smokers: a review, *J Clin Oncol*. 25, 561-570.
10. Taylor R, Najafi F (2007), Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effect of study type and continent. *Int J Epidemiol* 36, 1048-1059.

11. Bhatt VR, Batra R, Silberstein PT (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.
12. Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R (2009), A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres, *Lancet Oncol.*10, 453-454.
13. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H (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.
14. Ngô Quý Châu (2008), *Ung thư phổi*, Tập 28, nhà xuất bản Y học, 288.
15. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008), *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, 106-130.
16. Darling GE, Maziak DE, Inclute RI (2001), 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.
17. Trần Văn Sáu (2000), “Vai trò của chẩn đoán soi phế quản ống mềm và chụp cắt lớp vi tính trong ung thư phổi”, *Tạp chí thông tin y dược chuyên đề ung thư* (8/2000), *Bộ Y Tế xuất bản*, 132-133.
18. Hoàng Phú Lực, Võ Văn Xuân, Bùi Công Toàn (2000), “Chẩn đoán tế bào học ung thư phổi với phương pháp chọc dò qua thành ngực bằng kim nhỏ”. *Tạp chí thông tin y dược số đặc biệt chuyên đề ung thư*. Bộ Y Tế xuất bản, 128-130.
19. 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.
20. Silvestri GA, Gonzalez AV (2013), Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of chest Physicians evidence based clinical practice guidelines, *Chest.*143, e211-250S.



21. Yi CA, Shin KM, Lee KS (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.
22. Schellinger PD (1999), Diagnostic accuracy of MRI compared to CT patients with brain metastases, *J Neurooncol*, 44, 275-280.
23. 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.
24. Kernstine KH, Stanford W (1999), PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma, *Ann Thorac Surg*.68, 1022-1028.
25. Mai Trọng Khoa (2013), PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi, *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, 245, 270.
26. W. De Wever, V. Vandecaveye, S. Lanciotti, Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: an illustrated review of the potential clinical indications, *European Respiratory Journal* (2004) 23: 776-782
27. Nguyễn Văn Kinh, Nguyễn Tuấn Anh (2015). *Sinh học phân tử ung thư áp dụng cho lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
28. Mai Trọng Khoa (2016). *Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học, 51-53.
29. Giuseppe Giaccone, Jean-Charles Soria (2007). Targeted therapies in oncology. Informa Healthcare USA.
30. Wang HL, Lopategui J (2010). KRAS mutation testing in human cancer: the pathologist 's role in the era of personalized medicine. *Anat Palthol*: 17(1): 23-32.
31. Brett W. Carter, John R.L (2018). Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radio Graphics*, Vol 38. No.2
32. Saeed Mirsadraee, Dilip Oswal (2012), The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications *World J Radiol* . 28; 4(4): 128-134.

33. American Cancer Society. What is cancer recurrence.
34. Cancer Treatment Centers of America. Metastasis Cancer.
35. Travis WD, Brambilla E, Burke AP (2015), WHO classification of Tumor of the lung, Pleura, Thymus and Heart, International Agency for Research on cancer, Lyon, 10-33.
36. Non - Small Cell Lung Cancer - NCCN Guidelines Versions 3.2018; 17-32.
37. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K (2013), Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK positive lung cancer, *N Engl J Med.* 368, 2385-2394.
38. Shaw AT, Kim DW, Mehra R (2014), Ceritinib in ALK rearranged non-small cell lung cancer, *N Engl J Med.* 370, 1189-1197.
39. Pennell NA (2012), Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cleve Clin J Med.* 10, 847-856
40. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A (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.
41. Robert A. Weinberg et al (2014), *The Biology of Cancer*. Second Edition, 67 -70.
42. Sung Hee Lim, Jong Mu Sun, Se-Hoon Lee (2016) Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer *Expert Opin Biol Ther* 2016, 16 (3): 397-406.
43. Barlesi F, Park K (2016), Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016.
44. Scott J. A, Augusto V (2018), Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in stage III NSCLC, *The New England Journal of Medicine*; 379: 2342-2350.
45. Hashemi-Sadraei N, Pennell NA (2013), Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all, *Curr Treat Options Oncol* 13, 478-490.

46. Bộ Y Tế (2018), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.
47. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N (2013), Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutation, *J Clin Oncol.* 31, 3327-3334.
48. Casas A, Lombart A, Martin M (2013), Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer, *Breast.* 22, 585-592.
49. Ibrahim A, Scher N, Williams G (2003), Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases, *Clin Cancer Res.* 9, 2394-2399.
50. Edelman MJ, Le Chevalier T (2012), Maintenance therapy and advanced non-small-cell lung cancer: a skeptic's view, *J Thorac Oncol.* 7, 1331-1336.
51. Larsen JE, Minna JD (2011), Molecular biology of lung cancer: clinical implications, *Clin Chest Med,* 32, 703-740.
52. Herbst RS, Heymach JV (2008), Lung cancer, *N Engl J Med.* 359, 1367-1380.
53. Aziz K (2004), Evaluation and comparison of blood pressure profiles of Pakistani cohort of children, *J Coll Physicians Surg Pak.* 14(5), 314-8.
54. Baselga J (2000), *Signal;* 1: 12-21.
55. Pan-Chyr, Yang Yuankai Shi, Joseph Siu-kie Au (2012), Molecular Epidemiological prospective study of EGFR mutation from Asian patients with advanced lung adenocarcinoma, *J Clin Oncol.* 30, 1534.
56. Rukazenzov, et al. (2009), *Anti-Cancer Drugs;* 20:856-866.
57. Marmor M.D, Skaria K.B (2004), Signal transduction and oncogenesis by ErbB/ HER receptors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 58(3), 903-13.
58. Sakuma Y, Matsukuma S (2007), Epidermal growth factor receptor gene mutations in adenomatous hyperplasias of the lung, *Mod Pathol.* 20(9), 967-73.
59. Kris MG, Johnson BE (2014), Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs, *JAMA.* 311, 199-2006.
60. Network Cancer Genome Atlas Research (2014), Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma, *Nature.* 511, 543-550.

61. Sequist LV, Waltman BA (2011), "Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitor", *Sci Transl Med.* 3, 75-26.
62. 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.
63. Paez JG (2004), "EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy", *Science* 304: 1497-1500, 2004.
64. Masahiro Fukuoka, Seiji Yano (2003), "Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer", *J Clin Oncol* 21: 2237-2246.
65. Yang L, Liu XY (2006), "Gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer", *Zhonghua Zhong Liu ZaZhi* 2006; 28(6):474-7.
66. Kim ES, Hirsch V (2008), Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 372: 1809-1818.
67. Meamondo M, Inoue A (2010), "Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR", *N Engl J Med* 362: 2380-2388.
68. Goto K, Ichinose Y (2012), "Epidermal grow factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer", *J Thorac Oncol* 7:115-121.
69. Mitsudomi T, Morita S, Yatabbe Y (2010), "Gefitinib versus ciplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG34050): an open label, randomized". *Lancet Oncol* 2010 Tháng 2, 11 (2): 121-8.
70. Mok TS, Wu Y-L (2009), "Gefitinib or Carboplatin- Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma", *N Engl J Med* 361: 847-957.
71. Chang A, Parikh P (2006), "Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study". *J Thorac Oncol*, 2006 tháng 10, 1(8):847-55.

72. Zhong WZ, Wang Q (2018), "Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II - IIIA (N1-N2) EGFR -mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG 1104): a randomised, open-label, phase 3 study". *Lancet Oncol* 2018; 19:139.
73. Kelly K, Altorki NK (2015), "Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non- Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double Blind, phase III Trial, *J Clin Oncol* 2015; 33: 4007.
74. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I (2013), "Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR 19 study". *J Clin Oncol* 2013; 31:3320.
75. Mok T, Yang JJ, Lam KC (2013), Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line-is there a difference, *J Clin Oncol* 2013;31:1081-88.
76. Lee JS, Park K, Kim SW (2009), Presented at World Conference on lung cancer. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first line treatment for never smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung 2009, *Journal of Clinical Oncology* 2009, 16(12): 78-92.
77. Jackman DM, Stephanie Heon (2012), "The Impact of Initial Gefitinib or Erlotinib versus Chemotherapy on Central Nervous System Progression in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Mutations". *Clin Cancer Res* 2012 tháng 8: 18(16): 4406-4414.
78. Isamu Okamoto, Tetsuya Mitsudomi (2010), "The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations". *The Adv Med Oncol* 2010 tháng 9; 2(5): 301-307.
79. Zhong WZ (2018), Adjuvant Gefitinib versus Chemotherapy for Resected N1-N2 NSCLC with EGFR Mutation, Final Overall Survival Analysis of the Randomized Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 139-148.

80. Wheatley-Price P, Ding K (2008), “ Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21”, *J Clin Oncol* 2008 tháng 5; 26(14):2350-7.
81. Zhou C, Wu YL (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* 2011 tháng 8: 12(8): 735-42.
82. Lecia Sequist, Martin Schuler (2012), “LUX-lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib vs pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations”. *Lung cancer* 2012, Vol 77: S25-S26.
83. Soria JC, Felip E (2015), “Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial”. *Lancet Oncol* 2015, 16(18): 897-907.
84. Benjamin J. Solomon, MB (2014), “First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer”. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
85. Shaw AT, Kim DW (2013), “Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer”. *N Engl J Med* 2013 tháng 6; 368(25): 2385-94.
86. Ohe Y, Imamura F (2019), “Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset”. *Jpn J Clin Oncol* 2019 tháng 1; 49(1): 29-36.
87. Aaronson N.K, Ahmedzai S, Bergman B (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.
88. Bergman B, Aaronson N.K, Ahmadzai S (1994), The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life, *Eur J Cancer.* 30a(5), 635-42.

89. Eisenhauer E.A, Therasse P, Bogaerts J (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*.45(2),228-47.
90. National Cancer Institute (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0.
91. Satoshi Oizumi, Kunihiko K (2012) “Quality of life with Gefitinib in patients with EGFR-Mutated Non Small Cell Lung Cancer: Quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial” *The Oncologist* 2012;17:863-870
92. Trần Nguyễn 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, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
93. Phạm Văn Trường (2013). *Đánh giá hiệu quả hóa trị phác đồ Vinorelbine - Cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
94. Urata Y, Katakami N (2016), Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, *J Clin Oncol* 2016 Sep 20;34(27): 3248-57.
95. Satoshi Oizumi, Shunichi Sugawara (2018), Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations, *ESMO Open*.2018; 3(2):e000313.
96. Jean- Charles Soria, MD, Yi- Long Wu, MD (2015), Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-Mutation positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib, *The Lancet Oncology* Vol16, Issue 8, p 990-998.
97. Alberg AJ, Brock MV (2013), Epidemiology of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*. 143(5 Suppl), e1S-29S.

98. Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn (2014), Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. Số 2,7.
99. Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh (2014), Erlotinib bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR, *Tạp chí nghiên cứu y học*. Phụ trương 91,7.
100. Shi Y, Au J.S, Thongprasert (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.
101. Dae Ho Lee, Keunchil Park (2010), Randomized Phase III Trial of Gefitinib versus Docetaxel in Non-Small Cell lung cancer patients who have previously received platinum- based chemotherapy, *Clin Cancer Res*; 16(4) February 15.
102. Tanja Cufer, Eduard Vrdoljak (2006), Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non - small - cell lung cancer, *Anti-Cancer Drugs* 17:401-409.
103. Mok TSK, Kim SW (2017), Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses, *J Clin Oncol* 2017 Dec 20; 35(36): 4027-4034.
104. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, 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.
105. Lê Thu Hà (2017), *Đánh giá hiệu quả thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn*. Luận án Tiến Sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.



106. Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng (2001), Hóa trị ung thư phổi nguyên phát tại trung tâm ung bướu thành phố Hồ Chí Minh, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, số đặc biệt chuyên đề ung bướu học, tập 5, (phụ bản số 4) trang 249-253.
107. Mujoomdar A, Austin J.H, Malhotra R (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.
108. Barnholtz-Sloan J.S, Sloan A.E (2004), Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System, *J Clin Oncol*. 22(14), 2865-72.
109. 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.
110. Trần Đình Thanh, Nguyễn Thiện Nhân, Võ Trần Ái Trâm (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.
111. Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn (2014), So sánh đáp ứng và độc tính hóa chất phác đồ Paclitaxel-Cisplatin và Etoposide-Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2,9.
112. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M (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.
113. Tsim M, Cavuto S, Lutman FR (2010), Staging of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), *Respir Med*. 104, 1767-1774.
114. Tetsuya Mitsudomi, Yasushi Yatabe (2010), EGFR mutations in non-small-cell lung cancer- Author' reply, *The Lancet Oncology*, Vol 11, Issue 5, P413, May 2010.

115. Mitsudomi Y, Yatabe Y(2007), Mutations of the epidermal growth factor receptor genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817-1824.
116. Schmid K, Oehl N (2009), EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases, *Clin Cancer Res* 2009;15: 4554-4560.
117. A Zhen Zheng, Deyao Xie (2017) “Treatment outcome comparisons between exons 19 and 21 EGFR mutations for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusion after first-line and second-line tyrosine kinase inhibitors”. *Tumour Biol* 2017; June, 39(6).
118. Hongwei Li, Xiaqin Zhang (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* 2015; December; 36 (12): 9251-8.
119. Fukuoka M, Jano S (2003), Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected], *J Clin Oncol* 2004 Dec 1;22(23): 4863.
120. Riichiroh Maruyama, Yutaka Nishiwaki (2008), Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients with non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 26:4244-4252
121. Yoshiko Urata, Nobuyuki Katakami, Satoshi Morita (2016), Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib with Erlotinib in Patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma, *J Clin Oncol* 34: 3248-3257.
122. Lynch TJ, Bell DW (2004) “ Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib”. *N Engl J Med* 2004 tháng 5, 350(21): 2129-39

123. A Inoue, M Seike, S Sugarwara (2018), Phase III study of gefitinib (G) versus gefitinib+carboplatin+pemetrexed (GCP) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009), *Annals of Oncology*, vol 29, Issue suppl 8.
124. G. Giaccone, J. L. González-Larriba, A. T. van Oosterom (2004), Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumor, *Annals of Oncology* 15: 831-838, 2004
125. William J, Nataniel H, Abraham J (2017), Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor- naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis, *J Clin Oncol*35:1070-1077.
126. Luchi T, Shingyoji M, Sakaida T (2013), Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma, *Lung cancer* 82:282-287.
127. Akira I, Satoshi W, Toshihiro N (2015), Comparison of Gefitinib Versus Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer with Exon 19 Deletion, *Anticancer Research*, october 17, 2015.
128. Horvath L, Boyer M, Clarke S (2001), Carboplatin and vinorelbine in untreated locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, *Lung cancer* 2001 May;32(2):173-8.
129. Gonzalez Cao M, Aramendia JM, Salgado E (2002), Second-line chemotherapy with irinotecan and vinorelbine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer: a phase II study, *Am J Clin Oncol* 2002 Oct 25(5): 480-4
130. Laack E, Mende T, Durk H (2002), Gemcitabine, vinorelbine, cisplatin combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial, *Eur J Cancer* 2002 Mar; 38/5: 654-60.
131. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K (2009), Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4493-4498.

132. Makoto Maemondo, Akira Inoue (2010), Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR, *N Engl J Med* 2010; 362:2380-2388
133. J-Y Douillard, G Ostoros, M Cobo (2013), First- line gefitinib in caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase IV, open-label, singer- arm study, *British Journal of Cancer* (2014) 110, 55-62.

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

## I. Phần hành chính:

Số hồ sơ:

Viện .....

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: .....

## II. Thông tin điều trị ban đầu:

1. Ngày bắt đầu điều trị.....

2. Ngày kết thúc điều trị.....

3. Thông tin chung:

- Thói quen hút thuốc: (Không:  0, thuốc lá:  1, thuốc lào 2, cả hai loại:  3).....

Số bao: / ngày   Số năm:

- Lý do vào viện: (Ho kéo dài:  1, đau ngực:  2, khạc đờm:  3,

khái huyết:  4, khó thở:  5 Đau xương  6

4. Chẩn đoán:                   T:                    N:                    M:

Giai đoạn                   IIIB:                    IV:

5. Mô bệnh học:

Tại u:                    Tại hạch:

- K biểu mô tuyến:

- K biểu mô vảy:

- K biểu mô tế bào lớn:

## 6. Điều trị:

### \* Hóa chất lần 1 (bước 1):

- Ngày bắt đầu điều trị:.....

- Ngày kết thúc điều trị: .....

- Triệu chứng chính: Ho: , khó thở: , đau ngực: , đau xương: , sốt:

Khác: (ghi rõ) .....

- Vị trí tổn thương:

+ Tại phổi: Phải:  trái:

+ Di căn: TDMP: , gan: , thận: , xương: , não:

- Điều trị hóa chất phác đồ:

- Tác dụng phụ:

- Đáp ứng: Hoàn toàn: , một phần: , giữ nguyên: , bệnh tiến triển:

### \* Hóa chất lần 2 (bước 2):

- Ngày bắt đầu điều trị:.....

- Ngày kết thúc điều trị: .....

- Triệu chứng chính: Ho: , khó thở: , đau ngực: , đau xương: , sốt:

Khác: (ghi rõ) .....

- Vị trí tổn thương:

+ Tại phổi: Phải:  trái:

+ Di căn: TDMP: , gan: , thận: , xương: , não:

- Điều trị hóa chất phác đồ:

- Tác dụng phụ:

- Đáp ứng: Hoàn toàn: , một phần: , giữ nguyên: , bệnh tiến triển:

## III. Thông tin trước điều trị Iressa

1. Toàn trạng: ECOG 0: , 1: , 2: , 3:

cân nặng:      chiều cao:

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

- Các triệu chứng chèn ép:

+ Đau ngực: Có: 1 Không: 0

+ Nuốt nghẹn: Có: 1 Không: 0

+ Khàn tiếng, giọng đôi: Có: 1 Không: 0

+ Phù áo khoác: Có: 1 Không: 0

+ HC Horner: Có: 1 Không: 0

- 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

## 2. Cận lâm sàng:

\* Khối u trước điều trị

+ Vị trí: Trên phải  1, giữa phải  2, dưới phải  3, Trên trái  4, dưới trái  5

- Hạch: Không  0, Rốn phổi cùng bên  1

Trung thất 2 Rốn phổi, trung thất đối bên 3

- Xâm lấn trung thất  1 Xâm lấn thành ngực  2 Xâm lấn cơ hoành  3

- Tràn dịch màng phổi ác tính: Có: 1 Không: 0

	XQ	CT	SPECT	PET-CT
Vị trí				
Kích thước				
Hạch				
Tràn dịch màng phổi ác tính				
Di căn				

\* Chỉ số CEA, Chỉ số Cyffra:

Ngày XN						
CEA						
Cifra						

\* Chức năng gan, thận

Ngày XN					
GOT					
GPT					
CRETININ					
URE					
HC					
HB					
BC					



\* Tình trạng đột biến EGFR:                      Có: 1                      Không: 0

	Có	Không
Đột biến exon 19		
Đột biến exon 21		
Khác		

#### 4. Điều trị Iressa

Ngày bắt đầu điều trị: .....

Kết thúc ngày: .....

Ngừng điều trị: ..... Lý do: .....

\* Điều trị phối hợp trong thời gian điều trị Iressa

Xạ trị: Tại u            Tại não:

Thuốc:.....

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

Dừng thuốc giảm đau:.....

#### 5. Tác dụng phụ:

	Ngày bắt đầu xuất hiện	Độ	Thuốc điều trị	Chuyển độ sau điều trị TC
Sần mụn				
Ban đỏ				
Khô da				
Ngứa				
RLTH (phân lỏng)				
Nôn, buồn nôn				
Viêm dạ dày				
Viêm NIÊM MẠC				
Mệt mỏi				
Chán ăn				
Rụng tóc				
Dị ứng				
Creatinin				
Viêm phổi				

\* Phải giảm liều , liều giảm.....

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

+ Lý do chính đến giảm liều

\* Dừng điều trị , tạm thời , dừng hẳn

Lý do: .....

**6. Đáp ứng cơ năng:** Đánh giá lượng hóa dựa trên bộ câu hỏi EORTC QLC 30-LOC13

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 (tháng)	Thời gian xuất hiện TC nặng thêm
Ho			
Khó thở			
Đau ngực			
Đau xương			

**6. Đáp ứng thực thể:**

Đáp ứng hoàn toàn  1

Đáp ứng một phần  2

Bệnh ổn định  3

Tiến triển  4

\* **Khối u sau điều trị mỗi 2 tháng**

+ Vị trí: Trên phải  1, giữa phải  2, dưới phải  3, Trên trái  4, dưới trái  5

- Hạch: Không  0, Rõn phổi cùng bên  1

Trung thất  2 Rõn phổi, trung thất đối bên  3

- Xâm lấn trung thất  1 Xâm lấn thành ngực  2 Xâm lấn cơ hoành  3

- Tràn dịch màng phổi ác tính: Có:  1 Không:  0

	XQ	CT	SPECT	PET-CT
Vị trí				
Kích thước				
Hạch				
Tràn dịch màng phổi ác tính				
Di căn				

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  Màng phổi

Đã chết: Ngày ..... tháng ..... năm .....

+ Do ung thư

+ Do các bệnh khác:

+ Không rõ

**PHỤ LỤC 1**  
**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:.....

Ngày lấy thông tin:

**PHẦN DÀNH CHO BỆNH NHÂN VÀ GIA ĐÌNH**

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. Chúng tôi rất mong ông (bà) 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.**

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

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

<b><u>TRIỆU CHỨNG ĐAU NGỰC</u></b>	<b>Hoàn Toàn không</b>	<b>Chút ít</b>	<b>Đôi chút</b>	<b>Khá Nhiều</b>	<b>Rất Nhiều</b>
Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này					
Ông (bà) có bị đau ở bất kỳ đâu không?	0	1	2	3	4
Cơn đau có gây khó khăn cho ông bà đến việc hàng ngày không?	0	1	2	3	4
Ông (bà) có bị đau ngực không?	0	1	2	3	4
Ông (bà) có cần phải dùng Thuốc giảm đau không?	0	1	2	3	4

**PHỤ LỤC 2**  
**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 của ông bà tại bệnh viện. Để giúp cho các bệnh nhân mắc ung thư phổi cũng như giúp các bác sĩ phục vụ sức khỏe nhân dân ngày càng tốt hơn, chúng tôi mong ông (bà) hoặc người thân 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  Liệt giường

- Triệu chứng gây khó chịu nhất cho ông bà hiện nay là gì?

.....  
.....

Nếu có điều gì không may với người bệnh (đã mất): Chúng tôi xin chia buồn cùng gia đình và mong gia đình cho biết một số thông tin sau:

Bệnh nhân mất do:

Bệnh ung thư  Tai nạn  Bệnh khác

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

Vui lòng bỏ bản câu hỏi này vào phong bì dán tem và gửi bưu điện theo địa chỉ:

Thạc sĩ- Bác sĩ Đỗ Thị Phương Chung, Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp, Số 1, đường Nhà Thương, Lê Chân, Hải Phòng.

Điện thoại liên lạc: 0947195968

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

Ngày.....tháng.....năm

Người trả lời ghi rõ họ tên

### PHỤ LỤC 3

#### PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH TRÊN DA THEO TIÊU CHUẨN CỦA NCL-CTC

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nổi ban, tróc vảy, bong vảy	Không	Nổi ban dạng chấm hay mụn hồng ban lan tỏa không triệu chứng.	Nổi ban dạng chấm hoặc mụn lan tỏa 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 $\geq 50\%$ diện tích da cơ thể.	Viêm tróc cả mảng da hoặc viêm da dạng loét.
Khô da	Không	Được kiểm soát được với các thuốc làm mềm da	Không kiểm soát được với các thuốc làm mềm da		
Hồng ban	Không		Thưa, rải rác	Nặng, lan tỏa 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 dung 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 theo tiêu chuẩn WHO**

<b>Độc tính</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>Huyết học:</b>					
Bạch cầu	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Tiểu cầu (x10 <sup>3</sup> )	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	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
<b>Độc tính trên hệ tiêu hóa:</b>					
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
<b>Độc tính</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
Nôn	Không	1 lần / 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	4-6lần/ngày chuột rút mức độ nhẹ	7-9lần/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 <sup>0</sup> C 100,4 <sup>0</sup> F	Nổi mào đay, sốt do thuốc > 38 <sup>0</sup> C (100,4 <sup>0</sup> F)	Bệnh huyết thanh, co thắt phế quản, yêu cầu nuôi dưỡng ngoài hệ tiêu hóa	Sốc phản vệ
<b>Gan:</b>					
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
<b>Thận:</b>					
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	



## PHỤ LỤC 4 CÁC HÌNH ẢNH MINH HỌA

Bn Bùi Thị H 53 tuổi, SHS 16307934

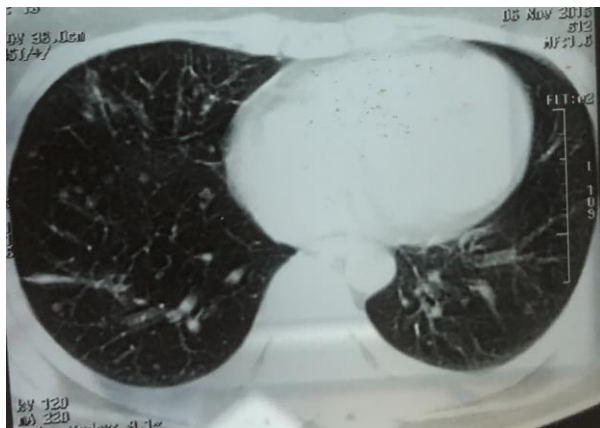
Trước điều trị



Sau điều trị 3 tháng

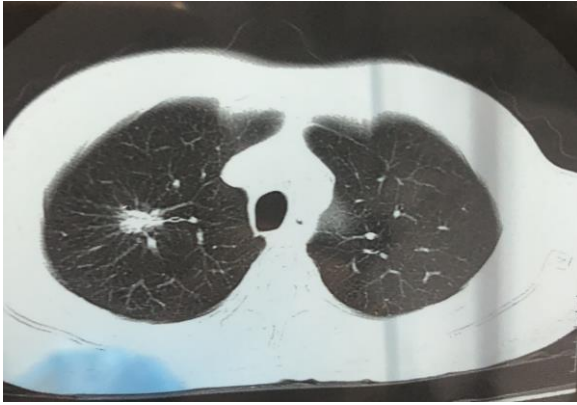


Sau điều trị 6 tháng



**Bệnh nhân Nguyễn Thị Kim Ch 72 tuổi**

**Trước điều trị**

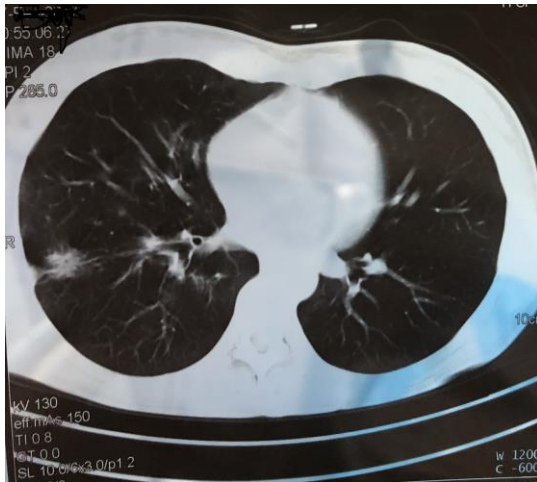


**Sau điều trị 3 tháng**



**Bệnh nhân Trịnh Vũ Thanh H 44 Tuổi**

**Trước điều trị**



**Sau điều trị 3 tháng**



**Tác dụng không mong muốn trên da đầu bệnh nhân**



**Tác dụng phụ viêm kẽ móng**

