

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư thường gặp nhất. Theo GLOBOCAN 2012, ước tính có khoảng 1,8 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,9% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm gần 27% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung. Phần lớn bệnh nhân UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn, kết quả điều trị hạn chế. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong điều trị dựa trên sinh học phân tử đã mở ra những triển vọng cải thiện kết quả điều trị UTP giai đoạn muộn. Các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào cho hiệu quả cao nhờ tính chọn lọc trên từng cá thể và hạn chế độc tính trên tuỷ xương so với thuốc gây độc tế bào. Trong đó, yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) là đích được biết đến nhiều nhất nhờ hiệu quả của thuốc ức chế EGFR.

Erlotinib (Tarceva) là thuốc đầu tiên trong nhóm được chứng minh đem lại lợi ích sống còn và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, ngay cả với những đối tượng thất bại với hoá trị. Tỷ lệ BN phải dừng hay bỏ điều trị rất thấp (1%-6%). Nhờ hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh, cho tới nay erlotinib đã được chỉ định điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc tại nhiều nước trên thế giới. Ở Việt Nam, erlotinib (Tarceva) đã được bắt đầu sử dụng từ năm 2009 trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn sau khi thất bại với hoá chất và năm 2011 sử dụng cho điều trị bước 1. Tuy nhiên, nhiều BN có đột biến EGFR nhưng không được điều trị ngay từ đầu vì lý do kinh tế, thiếu xét nghiệm, chính sách BHYT... chỉ điều trị ở bước tiếp sau. Hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn”, nhằm hai mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu:

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

Đóng góp mới của luận án:

+ Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về hiệu quả điều trị của thuốc erlotinib trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR sau thất bại với hoá trị.

+ Việc đánh giá cải thiện triệu chứng được lượng hoá. Các triệu chứng chủ quan của bệnh nhân được khai thác trên bộ câu hỏi, đánh giá bằng các thông tin mới: thời gian xuất hiện đáp ứng trung bình ($2,3 \pm 0,7$ tuần), tỷ lệ cải thiện triệu chứng và trung vị thời gian duy trì đáp ứng (ho: 8,4 tháng; đau ngực: 7,8 tháng; khó thở: 7,3 tháng).

+ Tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ kiểm soát bệnh (36,7%-70,9%) cao hơn hẳn hoá trị bước 2 và cao hơn nhóm BN UTPKTBN không có đột biến điều trị erlotinib trong các nghiên cứu và phân tích gộp trước đây. Đặc biệt, đáp ứng trên tổn thương não rất cao (57,1%), khác biệt so với điều trị hoá chất kinh điển

+ Thời gian SKTT và STTB (8,3 tháng, 12 tháng), là những bút phá so với kết quả từ điều trị hoá trị bước 2, 3. Dem lại những lợi thế cho việc điều trị những bước tiếp sau cho BN UTPKTBN có đột biến EGFR.

+ Tác dụng không mong muốn khi điều trị với thuốc rất ít gặp, giải quyết được những tồn tại mà điều trị hoá trị giai đoạn muộn vấp phải.

Cấu trúc của luận án

Luận án dài 128 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (33 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (15 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (38 trang); Chương 4: Bàn luận (37 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 62 bảng, 27 biểu đồ và 3 hình. Tài liệu tham khảo có 163 tài liệu (17 tài liệu tiếng Việt và 146 tài liệu tiếng Anh). Phần phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, hình ảnh minh họa, một số chỉ tiêu, tiêu chuẩn trong nghiên cứu, mẫu bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đánh giá, thư và phiếu tự nguyện tham gia nghiên cứu.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Chẩn đoán xác định: Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán cận lâm sàng
- Chẩn đoán giai đoạn theo hệ thống phân loại TNM của AJCC 2010
- Chẩn đoán mô bệnh học và đột biến gen EGFR

Áp dụng phân loại MBH theo WHO 2014. Phân loại biểu mô tuyến có nhiều thay đổi với 5 thứ typ cơ bản cùng với sự tương đồng với đặc điểm bộ lộ dấu ấn phân tử (EGFR và KRAS) khác nhau. Hoá mô miễn dịch giúp phân loại MBH cho những mảnh sinh thiết nhỏ, hình thái không đặc hiệu. Xét nghiệm phát hiện đột biến gen giúp dự báo đáp ứng các thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử.

1.2. Điều trị UTPKTBN

1.2.1. Các phương pháp

- Phẫu thuật: giai đoạn sớm I, II, IIIA
- Tia xạ: triệt căn giai đoạn sớm, triệu chứng giai đoạn muộn.
- Hoá trị, điều trị nhắm trúng đích phân tử và miễn dịch được chỉ định giai đoạn muộn.

*** Điều trị nhắm trúng đích phân tử và miễn dịch:** là tiến bộ trong điều trị UTPKTBN

1.2.2. Điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV, tái phát di căn)

- Điều trị bước 1:

** Trường hợp không có đột biến: Hoá trị.*

** Trường hợp có đột biến: điều trị nhắm trúng đích phân tử nếu có đột biến gen đặc hiệu.*

Bảng 1.1. Một số thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử tương ứng với đột biến

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

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

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

- Điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn thất bại với hóa trị

Bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIb-IV hoặc tái phát di căn, tiến triển sau điều trị bước 1 sẽ được điều trị bước 2 (bước 3). Mục tiêu của điều trị là cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTP. Điều trị phụ thuộc vào điều trị trúng đích trước đó, loại đột biến gen, thể mô học thứ tít, triệu chứng bệnh có hay không....

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

- BN tiến triển không có triệu chứng: điều trị tiếp với các thuốc điều trị nhắm trúng đích đang sử dụng, thể kết hợp với điều trị tại chỗ.

- BN bệnh tiến triển sau điều trị với TKIs lần 2 hoặc di căn nhiều vị trí, có triệu chứng: chuyển hoá trị pemetrexed/cisplatin hay gemcitabin/cisplatin tùy loại biểu mô tuyến hay vảy, phối hợp với bevacizumab trong UTBM không phải vảy. Afatinib, osimetinib được chỉ định trong trường hợp bệnh tiến triển

sau điều trị nhắm trúng đích với erlotinib trên BN có đột biến EGFR. Ceritinib được chỉ định cho BN có đột biến ALK tiên triển sau điều trị với crizotinib. Ức chế PD-L1 chỉ định tiếp sau các điều trị đích khác nếu PD-L1 dương tính.

* Trường hợp không có đột biến, điều trị hoá trị bước 1, bệnh tiên triển: hoá trị docetaxel (đơn thuần hay kết hợp ramicirumb), pemetrexed, gemcitabine nếu PS 0-1. Erlotinib chỉ định cho cả PS 2-3.

* Erlotinib và afatinib được chỉ định như điều trị bước tiếp sau điều trị bước 1 ở BN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc.

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

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

EGFR là một nhóm protein có chức năng thụ thể màng có chức năng truyền thông tin, điều hoà quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào. Khi có tác nhân kích thích, dẫn tới nhị trùng hai nhánh receptor gây ra hiện tượng phosphorin hoá chuỗi kinase trong tế bào, khởi phát dòng tín hiệu qua nhiều con đường, trong đó có hai con đường chính là con đường dẫn truyền tín hiệu RAF-MEK-MAPK và PI3K-AKT-mTOR tạo ra những thay đổi cơ bản trong tế bào: kích hoạt sự tăng sinh mạch máu, di căn, ức chế chết theo chương trình, kích thích phân bào. Hoạt động bất thường của EGFR (bộc lộ quá mức của thụ thể, khuếch đại gen hay đột biến gen) gây ra phosphorin hoá dai dẳng, sẽ dẫn tới sự tăng sinh bất thường hay ác tính hoá tế bào.

1.3.2. 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 hoá dai dẳng gây ức chế dẫn truyền nội bào làm giảm tăng sinh, giảm bám dính, xâm lấn và di căn, tăng quá trình tế bào chết theo chu trình.

1.3.3. Đột biến EGFR và các TKIs

Đột biến gen EGFR trong UTPKTBN chiếm 50% ở BN châu Á. Tại Việt Nam tỷ lệ này cao nhất chiếm 64,2%. Tỷ lệ gặp cao hơn ở bệnh nhân Châu Á, không hút thuốc và UTBM tuyến. Gen EGFR được coi là một tiền gen sinh u

(proto-oncogen). Tất cả các đột biến gây hoạt hoá EGFR đều gặp ở vùng gắn ATP (adenosine triphosphate) của thụ thể tyrosin, tương ứng với vùng mã hoá bởi 4 exon từ 18 đến 21, gồm 3 nhóm:

Nhóm I: thường gặp nhất (khoảng 45%), gồm các đột biến trên exon 19, mất đoạn từ acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic (đột biến LREA). Nhóm II gồm các đột biến điểm trên exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất đột biến trên exon 21, thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R- khoảng 40-45%). Nhóm III gồm các đột biến lặp đoạn, thêm đoạn và đột biến điểm tại exon 20. Trên exon 20 chứa hầu hết các đột biến điểm gây kháng với thuốc EGFR TKIs như T790M, V769L, S768I. Các đột biến nhạy cảm thuốc EGFR TKIs chủ yếu ở nhóm I và II, trong đó đột biến mất đoạn trên exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21 chiếm đến 90% các đột biến. Xét nghiệm tìm đột biến EGFR có giá trị dự báo đáp ứng với các thuốc EGFR TKIs. Mức độ nhạy cảm thuốc ở mỗi loại đột biến cũng khác nhau: đột biến trên exon 19 được cho là đáp ứng thuốc tốt hơn đột biến trên exon 21.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

*** Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2010) hay tái phát, di căn.
- Chẩn đoán mô bệnh học là UTBM tuyến
- Có đột biến gen EGFR tại các exon 19 và 21

- Tuổi ≥ 18
- Đã được điều trị ít nhất một phác đồ hoá chất trước đó
- Chẩn đoán tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị hoá chất bước 1 bằng tế bào, mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh hay không dung nạp hoá chất
- Được điều trị bằng erlotinib đơn thuần ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu
- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu
- Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh) cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua hồ sơ bệnh án, thư từ, gọi điện thoại cho BN và gia đình BN.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

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

2.2. Phương pháp và nội dung nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Công thức tính cỡ mẫu:

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

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 79 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Thông tin chẩn đoán và điều trị trước: chẩn đoán giai đoạn, mô bệnh học, đột biến EGFR, các phương pháp điều trị trước, điều trị hóa trị trước: phác đồ, số chu kì, đáp ứng và thời gian duy trì đáp ứng.

- Các thông tin trước điều trị: đặc điểm chung (tuổi, giới, tình trạng hút thuốc), đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

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

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

- Xử lý tác dụng phụ và điều trị phối hợp

2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng phụ:

- Đáp ứng chủ quan: lượng giá qua bộ câu hỏi EORTC QOL-C30 và EORTC QOL-LC 30. Đánh giá mức độ, thời gian xuất hiện và thời gian ổn định đáp ứng chủ quan.

- Đáp ứng khách quan: tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, liên quan đáp ứng với một số yếu tố. Đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

- Phân tích đơn biến, đa biến để tìm ra các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến sống thêm.

- Một số tác dụng phụ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0

2.3. Xử lý số liệu

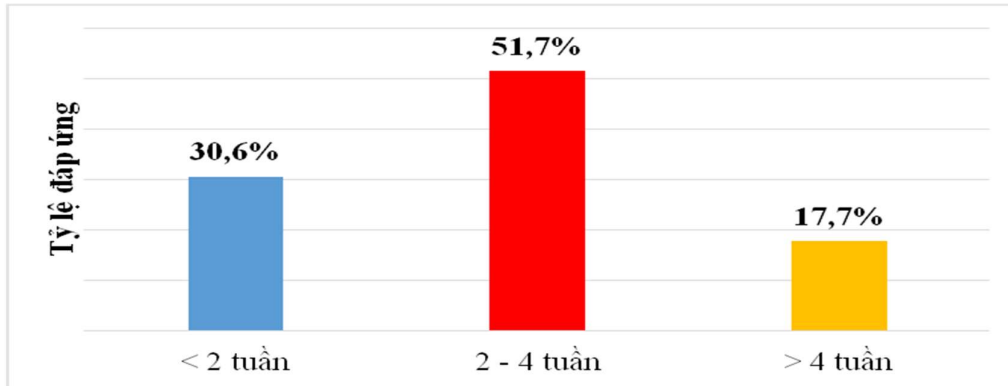
Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu, bộ câu hỏi đã thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; viết thư tìm hiểu kết quả điều trị; gọi điện. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p=0,05$).

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đáp ứng chủ quan

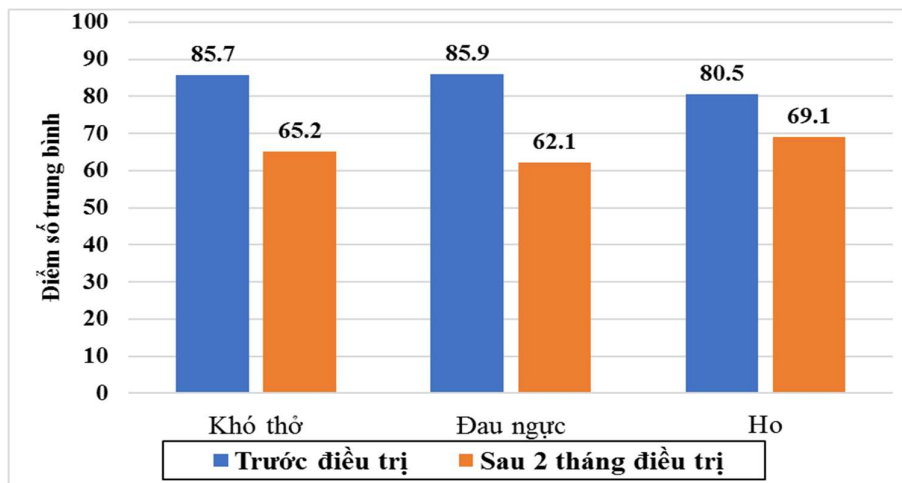
* Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng



Biểu đồ 3.1. Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng

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

* Cải thiện triệu chứng sau 2 tháng:



Biểu đồ 3.2. Cải thiện triệu chứng cơ năng, lượng hóa bằng bộ câu hỏi EORTC QOL – C30, sau 2 tháng dùng thuốc erlotinib

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

* *Cải thiện triệu chứng trong cả quá trình điều trị*

Bảng 3.1. Đánh giá cải thiện triệu chứng

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

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

* *Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng*

Bảng 3.2. Thời gian duy trì đáp ứng cơ năng

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

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

3.1.2. Đáp ứng khách quan:

Bảng 3.3. Đáp ứng khách quan

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

Nhận xét: 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 35,4% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng 36,7%. 23/79 bệnh nhân tiến triển (29,1%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 70,9%.

Bảng 3.4. Đáp ứng tổn thương não

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

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

Bảng 3.5. Liên quan đáp ứng khách quan với tác dụng phụ thuốc

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

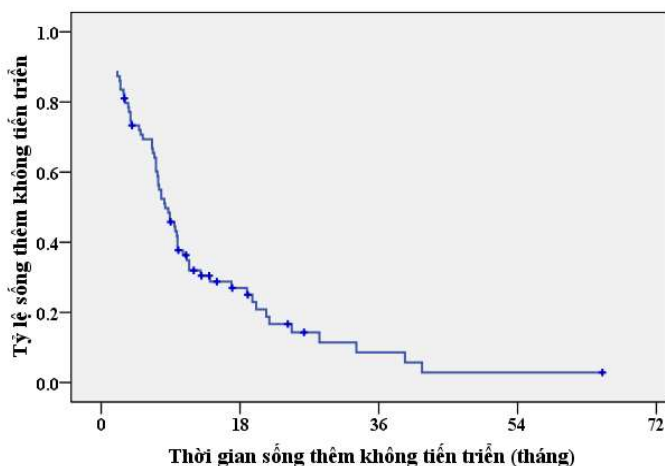
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có tác dụng phụ trên da – nổi ban cao hơn nhóm không có tác dụng phụ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,042$.

Bảng 3.6. Liên quan đáp ứng khách quan với đáp ứng hóa chất trước

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	P
		n	%	n	%		
Yếu tố liên quan	Đáp ứng	24	40,7	35	59,3	59	0,014
	hóa chất trước	5	25,0	15	75,0	20	

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

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

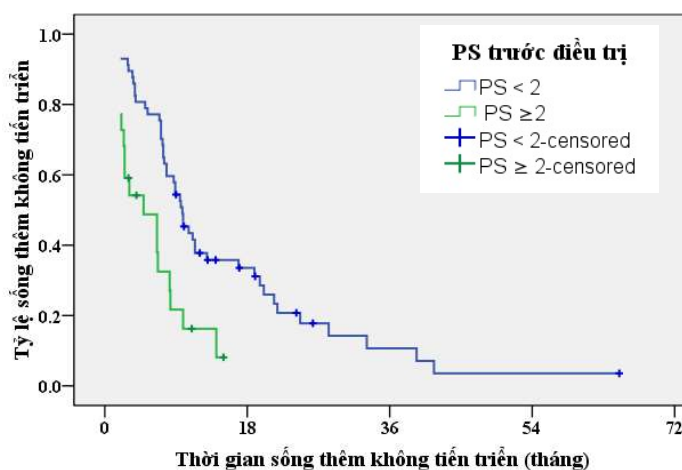


Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm không tiến triển
Bảng 3.7. Sống thêm không tiến triển

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

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

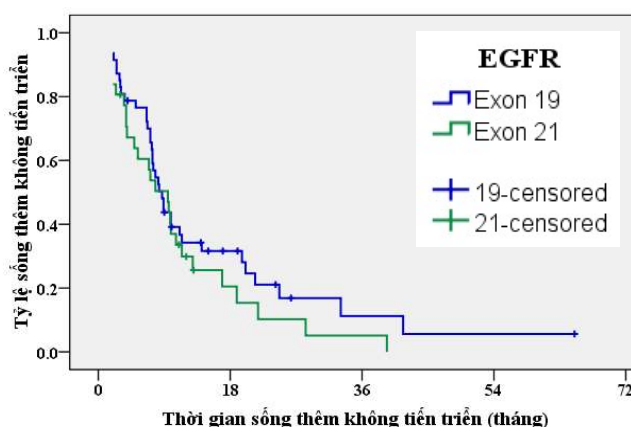
*** Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng**



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không tiến triển theo chỉ số toàn trạng

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

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



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không tiến triển theo loại exon của EGFR đột biến

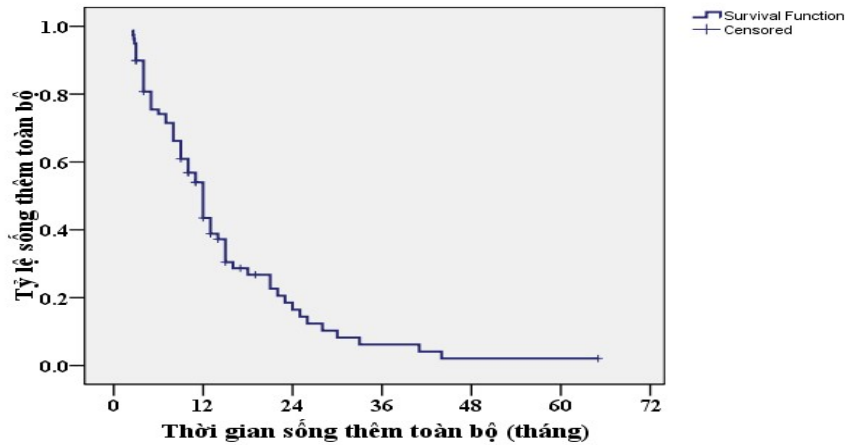
Nhận xét: Thời gian STKTT ở nhóm có đột biến exon 19 cao hơn nhóm có đột biến exon 21 (9,5 tháng và 8,7 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.8. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT

Yếu tố	p đơn biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)	p đa biến
Tuổi (<65, ≥65)	0,43	0,650	0,379- 1,115	0,154
Giới	0,582	0,737	0,398- 1,355	0,323
Hút thuốc	0,019	0,741	0,392- 1,401	0,698
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS ≥ 2)	0,001	2,211	1,551 - 3,152	0,002
Đột biến EGFR (exon 19, exon 21)	0,011	1,799	1,188- 2,718	0,032
Đáp ứng hóa chất trước	0,008	1,308	1,097- 3,004	0,049
Số phác đồ hóa chất	0,922	0,517	0,468 – 1,397	0,447
Tác dụng phụ trên da	0,049	0,455	0,303 – 0,917	0,037

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

3.1.4. Sống thêm toàn bộ



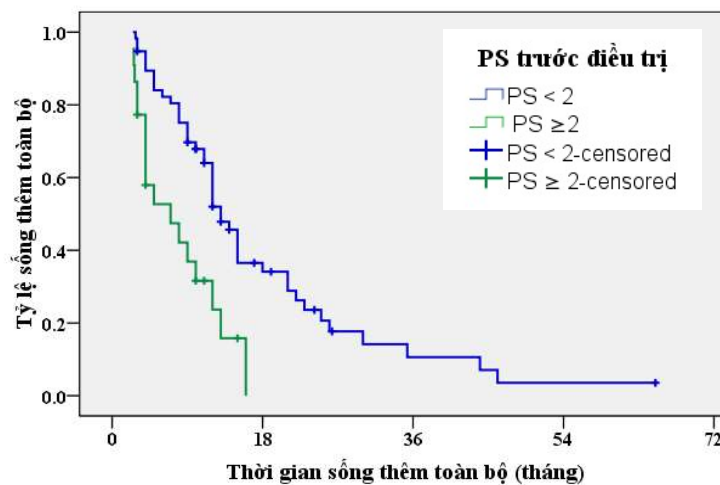
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ

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

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

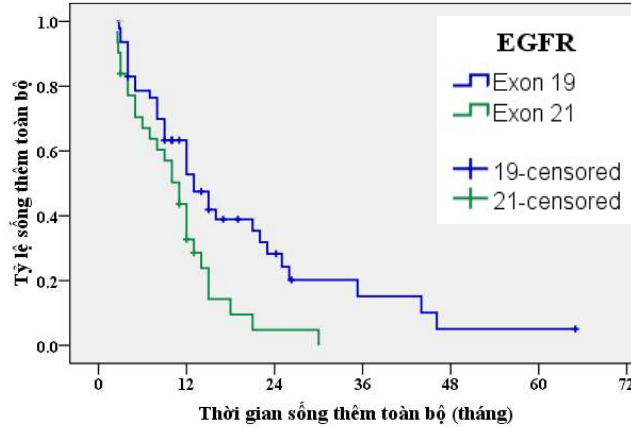
*** Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng**



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

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

Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đột biến EGFR

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

Bảng 3.9. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB

Yếu tố	p đơn biến	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)	p đa biến
Tuổi (<65, ≥65)	0,786	0,706	0,407- 1,224	0,214
Giới	0,344	0,724	0,382- 1,369	0,280
Hút thuốc	0,001	0,917	0,489- 1,721	0,789
Chỉ số toàn trạng (PS < 2, PS ≥ 2)	0,031	2,198	1,542 - 3,113	0,002
Đột biến EGFR (Exon 19, Exon 21)	0,023	1,231	1,106- 1,671	0,034
Đáp ứng hóa chất trước	0,011	1,848	0,916- 3,728	0,087
Số phác đồ hóa chất	0,015	0,851	0,468-1,550	0,599
Tác dụng phụ trên da	0,873	0,458	0,241 – 0,812	0,030

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

3.2. ĐỘC TÍNH

3.2.1. Độc tính trên da

Bảng 3.10. Độc tính trên da

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

Nhận xét: Độc tính nổi ban trên da hay gặp với tỷ lệ 70,9%. Chủ yếu mức độ I và II (chiếm 63,3%). Độc tính độ III gặp 6/79 bệnh nhân, chiếm 7,5%. Không có bệnh nhân nào nổi ban độ IV. Khô da gặp 31,4%, viêm kẽ móng gặp 7,5% các trường hợp. Không gặp độc tính khô da và viêm kẽ móng độ III và IV.

Bảng 3.11. Đặc điểm nổi ban trên da

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

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

Bảng 3.12. Vị trí nổi ban

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

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

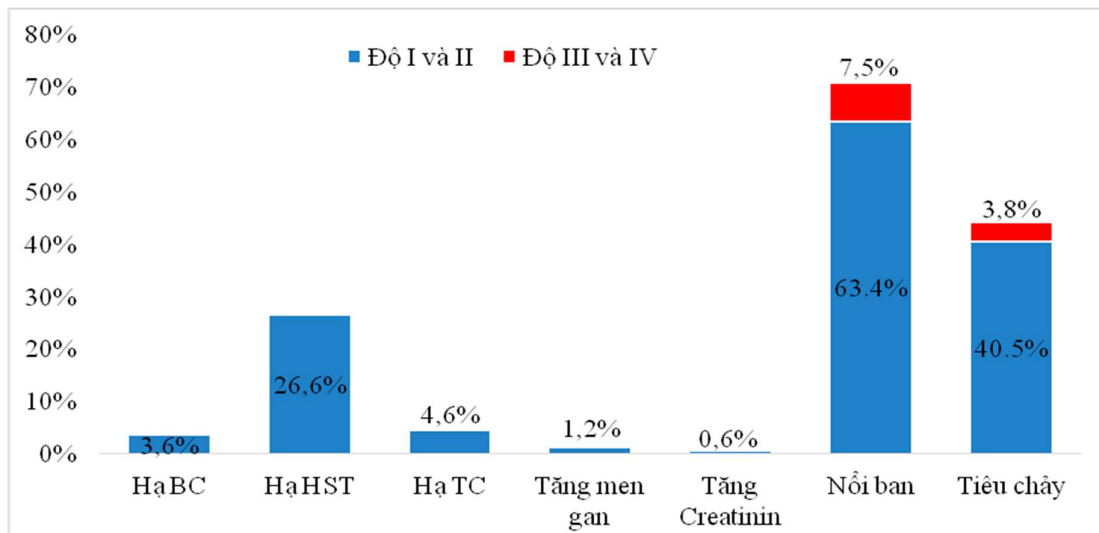
3.2.2. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Bảng 3.13. Độc tính trên hệ tiêu hóa

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

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

3.2.3. Phân bố và mức độ độc tính



Biểu đồ 3.9. Phân bố và mức độ độc tính

Nhận xét:

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

3.2.4. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị

Bảng 3.13. Lý do giảm liều và gián đoạn điều trị

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

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

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.1.1. Đáp ứng điều trị

4.1.1.1. Đáp ứng chủ quan: Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng bảng câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống EORTC Q30-LC13 để lượng hóa đáp ứng cơ năng chủ quan của bệnh nhân. Các triệu chứng hô hấp được chọn để đánh giá gồm: ho, khó thở, đau ngực. Kết quả tại thời điểm sau 2 tháng điều trị, các triệu chứng cơ năng: ho, đau ngực, khó thở đều được cải thiện. Tính trên toàn bộ thời gian theo dõi điều trị, tỷ lệ bệnh nhân được đánh giá cải thiện các triệu chứng đau ngực, ho, khó thở lần lượt là: 77,8%; 67,9%; 65%. Tỷ lệ đạt cải thiện các triệu chứng đã khảo sát cao hơn trong nghiên cứu BR21: ho (67,9% so với 44%); khó thở (65% so với 34%) và đau (77,8% so với 42%). Thời gian duy trì đáp ứng trung bình và trung vị thời gian duy trì với ho là $10,7 \pm 1,4$ và 8,4 tháng; đau là $12,6 \pm 1,5$ tháng và 7,8 tháng, khó thở là $11,5 \pm 1,4$ và 7,3 tháng. So với nghiên cứu BR21, sử dụng cùng bộ câu hỏi đánh giá trên 3 triệu chứng chính của phổi cho thấy: trung vị thời gian duy trì đáp ứng hơn thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi: ho (4,7 so với 8,4 tháng), khó thở (4,7 so với 7,3 tháng), đau ngực (2,8 so với 7,3 tháng). Sự khác biệt này có lẽ do trong nghiên

cứ BR 21 rất ít BN có đột biến EGFR, vì thế đáp ứng u cũng kém hơn (8,9% so với 36,7%), trung vị thời gian SKTT thấp hơn (2,2 tháng so với 8,3 tháng), tất nhiên cải thiện triệu chứng cũng ít hơn do khối u thuyên giảm ít hơn và tiến triển trở lại nhanh hơn. Cải thiện triệu chứng xuất hiện rất sớm: trung bình là $2,3 \pm 0,7$ tuần, sớm nhất sau 5 ngày, muộn nhất là sau 7 tuần điều trị. Thời gian ghi nhận đáp ứng từ 2-4 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 51,7%. Triệu chứng đau thường cải thiện sớm hơn cả. Phần đông các triệu chứng bắt đầu cải thiện rõ trong khoảng từ 2 đến 4 tuần (chiếm tỷ lệ 51,7%). Nhiều BN giảm được liều thuốc giảm đau (chiếm 79,7%), một số BN có thể dừng hẳn (chiếm 62,5%)

4.1.1.2. Đáp ứng khách quan: Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 36,7% và 70,9%. Kết quả đáp ứng này cao hơn đa số các phác đồ hoá chất khác (dao động từ 6%-26,8%) mặc dù thể trạng bệnh nhân kém hơn nhiều. So sánh với một số nghiên cứu khác điều trị TKIs bước 2, tỷ lệ đáp ứng dao động từ 8%-17%) thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. Điều này giải thích là do tỷ lệ bệnh nhân đột biến EGFR trong nghiên cứu của chúng tôi là 100% trong khi các nghiên cứu khác tỷ lệ đột biến thấp hoặc không xác định.

Tỷ lệ đáp ứng trên não cao hơn so với đáp ứng chung (57,1% so với 36,7%), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,4%. Phân tích gộp trên 16 thử nghiệm lâm sàng với 464 BN UTPKTBN có di căn não cũng cho kết quả đáp ứng tổn thương não và tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (51,8% và 75,7%), trên BN có đột biến EGFR đáp ứng rất cao (60 - 80%), cao hơn nhóm không có đột biến và cao hơn đáp ứng tổn thương ngoài não. Qua phân tích, chúng tôi thấy: Tình trạng nổi ban trên da, đáp ứng với hoá trị trước đó và chỉ số toàn trạng là những yếu tố có liên quan đến đáp ứng khách quan của thuốc.

4.1.1.3. Thời gian sống thêm

*** Sống thêm không tiến triển**

Thời gian SKTT trung bình là $13,4 \pm 2,7$ tháng; trung vị 8,3 tháng (tối thiểu: 2 tháng, tối đa: 65 tháng) tỷ lệ SKTT 3 tháng, 6 tháng và 1 năm là

82,1%; 68,6% và 32%. Kết quả tương tự trong phân tích gộp từ 21 thử nghiệm lâm sàng với erlotinib: bệnh nhân có đột biến EGFR ở mọi bước điều trị, STKTT trung bình khi điều trị erlotinib là 13,2 tháng (dao động từ 8,6 đến 15,8 tháng), cao hơn so với điều trị hoá trị là 5,9 tháng, tính trung bình đối với tất cả các phác đồ..

Nghiên cứu	Tỷ lệ đột biến (%)	STKTT trung vị (tháng)
BR-21 (2005) [10]	12,0	2,2
Sheikh N (2013) [132]	8,9	1,7
DELTA (2014) [130]	15,3	2,0
HORG (2013) [131]	36,7	3,6
TAILOR (2013) [143]	0,0	2,4
OPTIMAL (2011) [99]	B1, 100%	13,1
EURTAC (2012) [97]	B1, 100%	9,7
WJOG 5108L (2016) [11]	B2, ĐB: 71,7%	7,5
Nguyễn Tuyết Mai (2013) [100]	n = 36, bước 2, 16,67%	8,15
Lê Thượng Vũ (2013) [101]	n=98, bước 2 và 3, đột biến EGFR không báo cáo	8,0
Lê Thu Hà	B2, 100%	8,3

So sánh kết quả STKTT ở các nghiên cứu bước 2 điều trị erlotinib (Tarceva) (dao động từ 1,5 đến 3,7 tháng) thì kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều. Phân tích dưới nhóm trên những BN có đột biến, thời gian STKTT cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân không có đột biến. Như vậy, đột biến mới chính là yếu tố quan trọng, có tính tiên lượng về lợi ích điều trị TKIs. Điều trị TKIs cho BN có đột biến nhạy cảm thuốc đem lại thời gian STKTT vượt trội so với hoá trị.

*** Sống thêm toàn bộ**

Tính đến thời điểm dừng nghiên cứu, có 21/79 BN còn sống. STTB trung bình trong nghiên cứu này là $15,4 \pm 1,8$ tháng, trung vị STTB là 12 tháng,

STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm tương ứng là: 74,1%; 52,3%; 19%. Kết quả STTB trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn hẳn so với điều trị hoá chất bước 2. So với các nghiên cứu điều trị bước 2 với erlotinib thì STTB trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. Sự khác biệt này có lẽ là do BN trong nghiên cứu của chúng tôi là những BN có đột biến nhạy cảm thuốc, dẫn tới lợi ích STTB cao hơn hẳn. Nghiên cứu của tác giả Mok T (2013) và phân tích gộp của tác giả Zhang Y (2013) đều chỉ ra rằng, đối với các bệnh nhân có đột biến EGFR, việc điều trị TKIs trước hay sau hóa trị thì kết quả cuối cùng là sống thêm toàn bộ của cả 2 nhóm cũng là như nhau và cao hơn so với không điều trị TKIs. Như vậy, với BN UTPKTBN có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc luôn có lợi ích STTB khi điều trị TKIs ở mọi bước điều trị và điều trị phối hợp tuần tự hóa trị và TKIs là lựa chọn hiệu quả hơn cả.

Liên quan sống thêm và một số yếu tố

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

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

4.2. Độc tính của phác đồ

Khác hẳn với hóa trị, độc tính thường gặp nhất khi điều trị erlotinib là độc tính trên da, niêm mạc, đường tiêu hoá (đi ngoài phân lỏng), các độc tính khác lên huyết học, độc tính lên chức năng gan, thậm chí là ít gặp.

*** Độc tính trên da**

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

Nổi ban: thường gặp ở mặt (62,5% bệnh nhân xuất hiện nổi ban vùng mặt) và thân mình. Tỷ lệ độc tính da, dạng ban sẩn chiếm 70,9% trong đó có 6/79 BN có nổi ban độ III, IV, chiếm 7,5%, còn lại hầu hết là độ I, II, chiếm 63,3%. Tỷ lệ độc tính trên da tương đương với nghiên cứu BR21 (76% mọi mức độ, 9% độ III-IV) và phân tích gộp trên hơn 1000 BN dùng erlotinib (độ III, IV là 8,8%). Thời gian trung bình từ lúc điều trị đến khi nổi ban là $10,8 \pm 5,7$ ngày, thời gian trung bình kéo dài độc tính trên da là $14,4 \pm 4,7$ tuần. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Yamazaki (2016) hay Gemma (2014), các tác giả đều cho rằng, thời gian xuất hiện tác dụng phụ trên da từ 9-11 ngày sau điều trị với thời gian kéo dài 15,1-17,1 tuần. Độc tính trên da chiếm tỷ lệ cao, nhưng độ III, IV ít gặp và được cải thiện với điều trị, giảm liều và tạm dừng, không phải ngừng hẳn điều trị. Trong nghiên cứu cũng không có BN nào tử vong liên quan đến tác dụng phụ trên da.

Viêm kẽ móng: tỷ lệ này là 7,5% (6/79 trường hợp), đều ở độ I tương tự như trong các nghiên cứu pha III với erlotinib, viêm kẽ móng chiếm tỷ lệ từ 4% đến 56,8%, thường độ I, II, rất ít trường hợp nặng độ III-IV (0-11,4%). Các độc tính trên da này ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, rất hiếm khi phải giảm liều hay dừng điều trị.

Độc tính trên hệ tiêu hóa

Tiêu chảy: tiêu chảy là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị TKIs. Trong nghiên cứu, tỷ lệ tiêu chảy gặp 39,3% các trường hợp, trong đó chủ yếu là độ I,II; độ III chiếm 3,8%, không gặp bệnh nhân nào tiêu chảy độ IV. Tương tự như vậy, tỷ lệ tiêu chảy trong các nghiên cứu dao động từ 25% đến 95%, chủ yếu độ I, II, độ III trở lên gặp 1% đến 14%. Có một bệnh nhân trong 3 trường hợp độ III phải giảm liều điều trị do không đáp ứng với điều trị hỗ trợ, chiếm 1,3%. Không có trường hợp nào phải tạm dừng hoặc bỏ điều trị do tác dụng phụ của thuốc.

Viêm niêm mạc, viêm miệng: chiếm khoảng 13 đến 73,2%, tùy theo các nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ gặp là 13,9%, chủ yếu là nhẹ, thoáng qua.

Độc tính trên hệ huyết học: rất thấp (dưới 5 %) chủ yếu độ I, II. Không có độ IV.

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

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

KẾT LUẬN

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

1. Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

– Đáp ứng chủ quan:

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

– Đáp ứng khách quan

- + Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 36,7%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 70,9%.

- + Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 57,1%.
- + Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da và có đáp ứng với phác đồ hóa chất trước đó. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống thêm

– Thời gian SKTT trung bình là: $13,4 \pm 1,7$ (tháng), trung vị là: 8,3 (tháng) (tối thiểu: 2,0; tối đa: 65,0). Tỷ lệ SKTT 3 tháng là: 82,1%; 6 tháng: 68,6%; 1 năm: 32%.

– Thời gian STTB trung bình là: $15,4 \pm 1,8$ (tháng), trung vị là: 12,0 (tháng) (thấp nhất: 2,5; cao nhất: 65,0). Tỷ lệ STTB: 6 tháng: 74,1%; 1 năm: 52,3% và 2 năm: 19,0%.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

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

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

2. Độc tính

– Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số là độ I và II, rất ít gặp độc tính độ III và IV. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính là rất thấp lần lượt là 1,3% và 5,1%. Không có trường hợp nào bỏ điều trị do độc tính.

KIẾN NGHỊ

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

INTRODUCTION

Lung cancer (UTP) is the most common cancer in Vietnam and all over the world. According to Organization for International Cancer Research IARC (GLOBOCAN 2012), an estimated 1.8 million cases of lung cancer was diagnosed, accounting for 12.9% of all cancers and accounts for nearly 27% of the total number of deaths from all kind of cancer.

In recent years, advances in treatment based on molecular biology made a wide progress of curing lung cancer, especially at advanced stage. These drugs target to selective on the individual cancer cells so limited bone marrow toxicity compared with traditional chemotherapy.

Erlotinib (Tarceva) is a drug administered orally tyrosine kinase receptor inhibitors (TKIs) of epithelial growth factor (EGFR) in the group's first proven survival benefit for patients NSCL. Clinical trials show effects of erlotinib in NSCL patients, even if pretreated chemotherapy. The role of erlotinib has been confirmed to help improve the quality of life and prolonged overall survival (OS) for the patient. The toxicity of drug is very low. Erlotinib has been approved in treatment with EGFR mutations advanced stage NSLC in many countries around the world.

In Vietnam, erlotinib (Tarceva) has been used since 2009. However, many patients with mutated EGFR did not be treated because of some reasons: economy, health insurance policy or gene diagnosis....Therefore, we conducted a study entitled "**Efficacy of erlotinib (Tarceva) in previously treated patients with advanced adenocarcinoma of the lung**".

Objectives:

Primary objective: To evaluate the efficacy of erlotinib (Tarceva) after failure of chemotherapy with advanced adenocarcinoma of the lung.

Secondary objectives: To evaluate the tolerance and toxicity of erlotinib (Tarceva).

New findings of the thesis:

1. This is the first study in Vietnam of efficacy of erlotinib (Tarceva) - EGFR tyrosine kinase inhibitors in previously treated patients with EGFR mutations after failure of chemotherapy.
2. Results from the study showed that:
 - The assessment of symptomatic improvement was quantified. The subjective symptoms of patients being exploited on the questionnaire of Quality of Life EORTC-C30 LC-13 for lung cancer patients, assessed using the new criteria: median time to response was 2.3 ± 0.7 weeks, the rate of symptomatic improvement and median to deterioration (cough: 8.4 months; chest pain: 7.8 months; dyspnea: 7.3 months).
 - Overall response rate and disease control rate was 36.7% and 70.9%, superior to chemotherapy and higher than patients with EGFR wild-type.
 - In particular, the response rate of brain metastasis is very high (57.1%), different from the traditional chemotherapy.
 - PFS and OS was 8.3 months and 12 months, higher than second-line or third-line chemotherapy.
 - Toxicity of drug is mild. No patient has discontinued erlotinib because of toxic effects.

Structure of thesis

This thesis is composed of 128 pages (excluding appendices and references): Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (33 pages), Chapter 2: Material and method (15 pages); Chapter 3: Results (38 page); Chapter 4: Discussion (37 pages); Conclusions (2 pages); Recommendations (1 page). There are 61 tables, 27 charts and 3 pictures. References: 163 references (17 Vietnamese and 146 English documents). Appendices consists of patients list, studying profile, letter.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Diagnosis of non-small cell lung cancer

- Definitive diagnosis: Clinical and subclinical.
- Diagnosis stage TNM classification system: AJCC 2010
- Diagnostic histopathology and EGFR gene mutations

Apply histopathological classification according to the WHO 2014 classification has changed with the five subtypes similarities with the characteristics reveal molecular markers (EGFR and KRAS) are different. Immunohistochemistry help classified for small pieces of biopsy, non-specific morphology. The test detects genetic mutations help predict treatment response of target molecules on target.

1.2. Treatment NSCLC

- Surgery: early stage I, II, IIIA
- Radiation: radical early stage, late-stage symptoms.
- Chemotherapy, targeted therapy, and so targeted immune molecule designated advanced stage.

* Treatments aimed on target molecules and immune: the advances in treatment

- The drugs:

+ Tyrosine kinase inhibitors of epithelial growth factor (EGFR TKIs) erlotinib, gefitinib (generation 1), afatinib (2nd generation), osimertinib (3rd generation). Afatinib, dacomitinib, neratinib was irreversible inhibitor of EGFR, HER-2 and HER-4.

+ ALK and MET inhibitors (crizotinib, ceritinib).

- The monoclonal antibody drugs:

+ Bevacizumab (Avastin) in combination with paclitaxel / carboplatin.

Cetuximab + collaboration with vinorebin / cisplatin.

- The new research direction:

MET inhibitor of MET amplification case, some other path: PI3K / mTOR, IGF1R, MEK, targeted therapies are on target on DNA repair

- Immune therapy treatment is aimed on target on immune cells (nivolumab, pembroliumab)

Treatment for advanced stage (stage IIIb, IV, metastatic or relapsed):

- First-line:

* No mutation: Chemotherapy.

* Mutation: the treatment target molecules on target if specific gene mutation.

The genetic mutation treatment

- + EGFR mutations: erlotinib, gefitinib, afatinib
- + EML4-ALK translocation: crizotinib, ceritinib
- + ROS1 gene combinations: crizotinib

Immunotherapy: Pembroliumab as PD-L1 inhibitor approved for the treatment of far UTPKPTBN step 1, PD-L1-positive there.

* Treatment of symptomatic metastatic, depending on location

Treatment of pretreated patients with chemotherapy

Patients with stage IIIb-IV UTPKPTBN or metastatic recurrence, progression after treatment will be treated. The goal of treatment is to improve the quality of life and prolong survival for patients. Treatment depends on the type of genetic mutation, histopathological type, symptomatic or not

* Patients with mutations will be treated with TKIs:

- Progressed patient without symptoms: continues TKIs, can be combined with other specific treatments.

- Patients progressed after treatment with TKIs 2nd positions or metastatic, asymptomatic: metabolic pemetrexed therapy / cisplatin or gemcitabine / cisplatin customization or squamous type epithelium, in collaboration with bevacizumab in adenocarcinoma. Afatinib, osimetinib is indicated in cases of progressive disease after treatment with erlotinib aim on target in patients with EGFR mutations. Ceritinib is indicated for patients with ALK mutations progressed after treatment with crizotinib. PD-L1 inhibitor subsequent specify another destination if the treatment of PD-L1-positive.

* Where there is no mutation, chemotherapy step 1, the disease progresses: chemotherapy docetaxel (alone or in combination ramacicrumb), pemetrexed, gemcitabine if PS 0-1. Erlotinib indicated for both PS 2-3.

* Erlotinib and afatinib treatment is indicated as the next step after first-line in the treatment of patients with drug-sensitive EGFR mutations.

1.3. Role of the egfr signaling pathway in the pathology and treatment NSCLC

Mechanism

EGFR is a protein group, which have receptor membrane function, communication function, regulate the growth, development, metabolism and physiology of the cell. When

there are stimuli, leading to two branches receptor dimers cause phosphorylation of kinase sequences in the cell, signaling the onset of flow through many avenues, including two major roads is the road signaling RAF-MEK-MAPK and PI3K-AKT-mTOR creates a fundamental change in the cells: activation vascular proliferation, metastasis, inhibition of apoptosis, stimulate cell division. Abnormal activity of the EGFR (revealed overexpression of the receptor, gene amplification or gene mutation) causes phosphorylation of persistent, would lead to the proliferation of abnormal or malignant cell.

EGFR mutations and TKIs

EGFR gene mutations in 50% of lung cancer patients in Asia. In Vietnam, the proportion accounted for 64,2%. The rate was higher in patients not smoking and adenocarcinoma. EGFR gene is considered to be a proto-oncogene. All activating EGFR mutations were found in receptor tyrosine, which corresponds to the region encoded by exon 4 from 18 to 21, including 3 groups:

Group I: The most common (about 45%), including mutations in exon 19 deletions from the amino acid leucine to location 747-amino acid glutamic acid position 749-(mutations LREA). Group II consists of point mutations on exon 18 and 21. The most common point mutation in exon 21 mutations, instead arginine at codon 858 with leucine (mutations L858R- 40-45%). Group III includes the loop mutations paragraph, line and exon 20 point mutation in exon 20 contains On most point mutations causing drug resistance to EGFR TKIs such as T790M, V769L, S768I. The mutant EGFR TKIs sensitive drugs mainly in groups I and II, in which mutations in exon 19 deletions and L858R point mutation in exon 21, which is 90% of mutations. Testing for EGFR mutations have predictive value in response to EGFR TKIs drugs. Drug sensitivity in each type of mutation is also different: mutations in exon 19 is said to better meet spikes in drug exon 21.

CHAPTER 2: MATERIAL AND METHOD

2.1. Patients: Seventy-nine pretreated advanced adenoma lung cancer patients with EGFR mutations exon 19 or exon 21 entered the study.

Selection criteria

- Pretreated stage IIIB, stage IV or metastatic recurrent NSCLC patients from upper 18 years.

- Histologically or cytologically (*fine needle aspiration is acceptable*) proven adenocarcinoma of the lung .
- EGFR mutations exon 19 or exon 21
- Treated with orally erlotinib (Tarceva) monotherapy for at least 2 months
- Presence of at least one measurable indicator lesion (RECIST criteria. V 1.1) which has not been previously irradiated. Measurable lesions (measured in at least one dimension) (longest diameter to be recorded) as ≥ 20 mm with conventional techniques or as ≥ 10 mm with spiral CT scan. Physical examination and ultrasound will not be considered as objective tumor assessments.
- The patient must give written (personally signed and dated) informed consent before completing any study-related procedure

Exclude criteria

- EGFR gene mutations in exons 18 and 20, or EGFR gene status unknown
- treatment erlotinib (Tarceva) in combination with chemotherapy
- Hepatic and renal failure
- Unfollowed patients
- Allergy to any component of tables

2.2. Method

2.2.1. Design of study: Uncontrolled clinical trial

2.2.2. Sample size: Formulation of uncontrolled clinical trial

Formulation:

2.2.3. Variables of study

2.2.3. Patient characteristics

- Previous treatment: method, previous chemotherapy regimens and PFS treated chemotherapy
- Age, gender, smoking status, symptoms and imaging.
- Histopathological characteristics according to WHO 2014, EGFR gene mutation

2.2.4. Treatment

The schedule was oral erlotinib (Tarceva) 150mg once a day continuously until disease progression with severe symptoms or development of unacceptable toxicity.

- Response rate, disease control rate: RECIST 1.1
- PFS and OS

- Univariable, multivariable analysis to find prognostic factors.

2.3. Data analysis

The information was collected through medical record, modified questionnaire QoL C30-LC13:

- Data were input on a database and analysed by software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 16.0

- Using χ^2 , test – student, log rank to evaluate differences between the groups.

- P - values of less than 0.05 were considered significant.

Survival time using Kaplan-Meier method. Univariate analysis: Use the Log-rank test to compare survival curves between groups. Multivariate analysis: Using Cox regression model with 95% confidence level ($p = 0.05$).- Study results are displayed in figures, charts, percentage (%), medium \pm standard deviation.

CHAPTER 3: RESULT

3.1. EFFICACY

3.1.1. Symptoms response

* *Time to response*

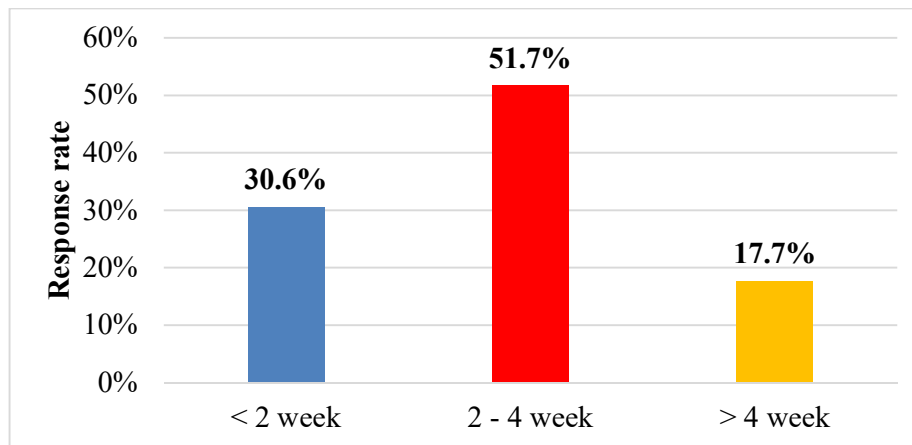


Figure 3.1. Time to response

Comment: median time to response: 2.3 ± 0.7 weeks, earliest in first week, no later than 7 weeks. Time to response from 2-4 weeks to meet the highest proportion of 51.7%.

* *Symptoms response after 2 months treated:*

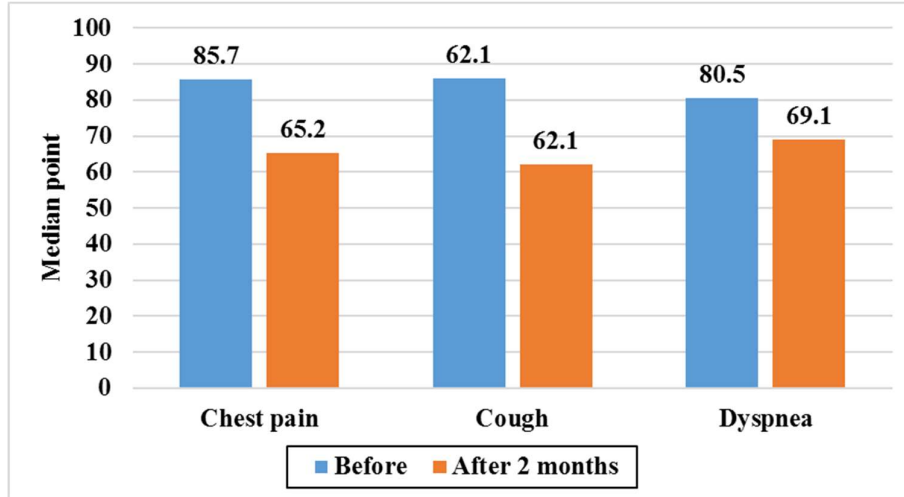


Figure 2: Improved symptoms after 2 months treated erlotinib, quantified by the questionnaire EORTC QoL - C30

Comment: After 2 months of treatment erlotinib, median point assessing symptoms of dyspnea, chest pain, cough were improved compared to before treatment. In which chest pain symptoms improved the most.

** Symptoms response during treatment*

Table 3.1. Improved symptoms

Symptoms	Improved		Stable		Deteriorated	
	n	%	n	%	n	%
*Chest pain (n=63)	49	77,8	7	11,1	7	11,1
*Cough (n=53)	36	67,9	11	20,8	6	11,3
*Dyspnea (n=40)	26	65	8	20	6	15

Comment: Improve all accessed symptoms (chest pain 77.8%, or 67.9%, and dyspnea 65%).

** Time to symptom deterioration*

Table 3.2. Time to symptom deterioration

Symptoms	Time to symptom deterioration			
	Mode (months)	Median (months)	Min (months)	Max (months)

Skin rash	Yes	21	37,0	35	63,0	56	100
	No	8	34,0	15	66,0	23	100

Comment: The response rate of the group has skin - rash higher group without side effects. The difference was statistically significant with $p = 0.042$.

Table 3.6. Correlation between the response to previous chemotherapy

Response		Yes		No		Total	P
		n	%	n	%		
Previous chemotherapy	Response	24	40,7	35	59,3	59	0,014
	None	5	25,0	15	75,0	20	

Comment: The response rate of the group has responded previous chemotherapy higher than the group has not. The difference was statistically significant with $p = 0.014$.

3.1.3. Progression free survival

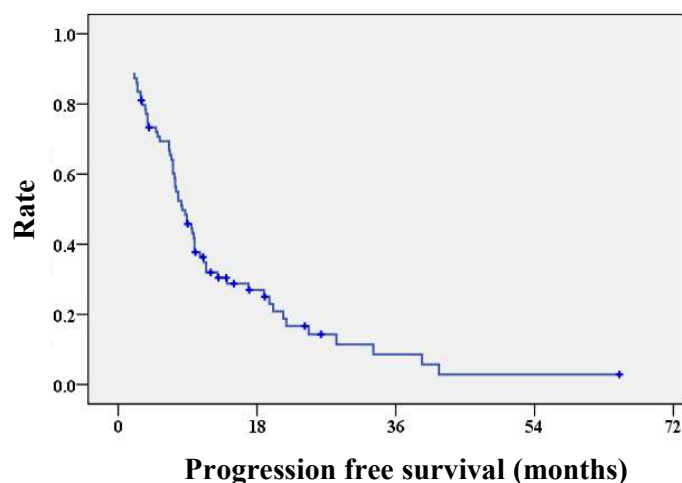


Figure 3.3. Progression free survival time

Table 3.7. Progression free survival rate

Sống thêm không tiến triển					
Mode (months)	Min (months)	Max (months)	3 months (%)	6 months (%)	1 year (%)
8,3	2,0	65,0	82,1	68,6	32,0

Comment: Median PFS time: 13.4 ± 1.7 (months), mode: 8.3 (months) (min 2.0; max: 65.0). PFS rate at 3 month: 82.1%; 6 month: 68.6%; 1 year: 32%.

*** Progression free survival time according to personal status**

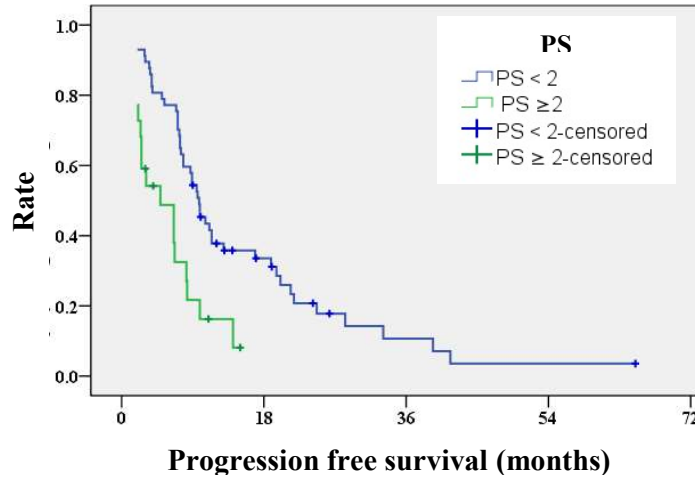


Figure 3.4. Progression free survival time according to personal status

Comment: In the group PS <2: median PFS was 9.8 months, was significantly higher than group PS ≥ 2 (6.6 months) with $p = 0.001$.

Progression free survival time according to EGFR mutation

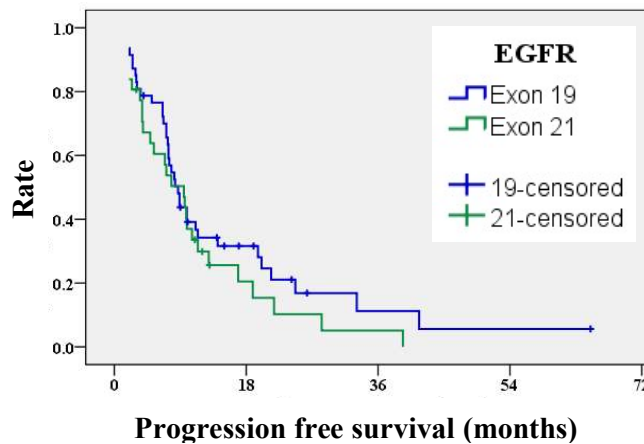


Figure 3.5. Progression free survival time according to EGFR mutation

Comment: PFS time of EGFR mutation in exon 19 group was higher than exon 21 mutation groups (9.5 months vs 8.7 months). The difference was statistically significant with $p < 0.05$.

Figure 3.8. Multivariable analysis of PFS

Factor	P	Hazard ratio	95% CI	P (Cox-regression)
--------	---	--------------	--------	--------------------

Age (<65, ≥65)	0,43	0,650	0,379- 1,115	0,154
Sex	0,582	0,737	0,398- 1,355	0,323
Smoking status	0,019	0,741	0,392- 1,401	0,698
Personal status ECOG (PS < 2, PS ≥ 2)	0,001	2,211	1,551 - 3,152	0,002
EGFR mutation (exon 19, exon 21)	0,011	1,799	1,188- 2,718	0,032
Previous chemotherapy	0,008	1,308	1,097- 3,004	0,049
Number of chemotherapy	0,922	0,517	0,468 – 1,397	0,447
Skin rash	0,049	0,455	0,303 – 0,917	0,037

Comment: The personal status before treatment, previous chemotherapy response, type of EGFR mutation and skin rash are independent factors to time PFS ($p < 0.05$).

3.1.4. Overall survival

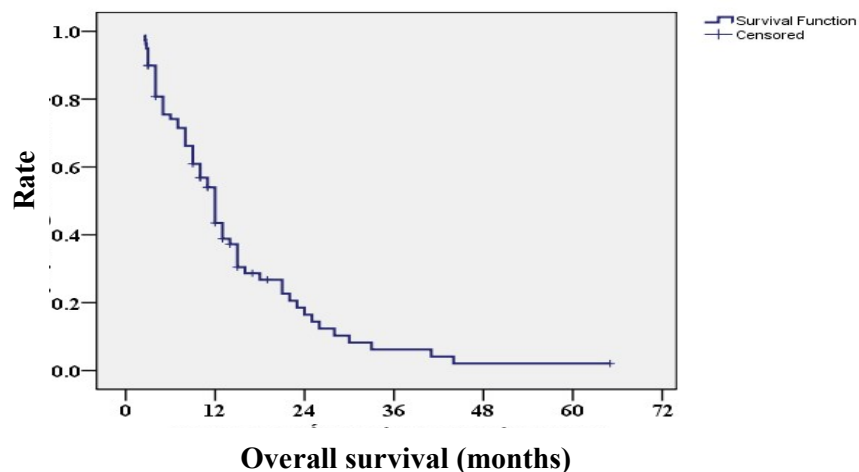


Figure 3.6. Overall survival time

Table 3.9. Overall survival

Overall survival					
Mode (month)	Min (month)	Max (month)	6 month (%)	1 year (%)	2 year (%)
12,0	2,5	65,0	74,1	52,3	19,0

Comment: Median time OS was 15.4 ± 1.8 (months), mode: 12.0 month (minimum: 2.5; maximum: 65.0). OS rate: 6 months: 74.1%; 1 year: 52.3% and two years: 19.0%

*** Overall survival time according to personal status**

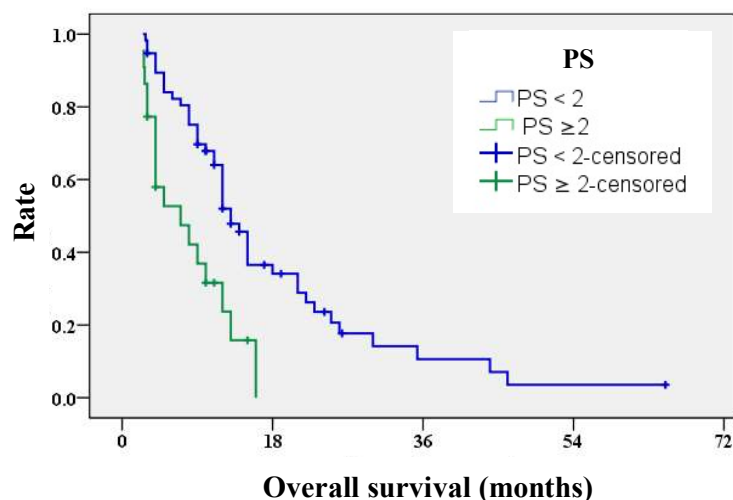


Figure 3.7. Overall survival time according to personal status

Comment: Median time of OS among patients with PS <2 was 13.0 months, the group with PS ≥ 2 was 7.0 months. The difference was statistically significant ($p < 0.001$)

Overall survival time according to EGFR mutation

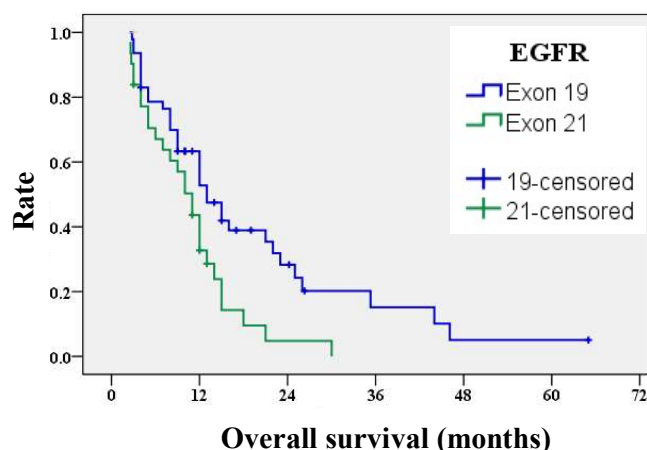


Figure 3.8. Overall survival time according to EGFR mutation

Comment: Median time of OS among patients with mutations in exon 19 was 13.4 months, higher than the group on exon 21 mutations (11.2 months). The difference was statistically significant with $p = 0.031$.

Table 3.9. Multivariable analysis of OS

Factor	P	Hazard ratio	95% CI	P (Cox-regression)
Age (<65, ≥65)	0,786	0,706	0,407- 1,224	0,214
Sex	0,344	0,724	0,382- 1,369	0,280
Smoking status	0,001	0,917	0,489- 1,721	0,789
Personal status ECOG (PS < 2, PS ≥ 2)	0,031	2,198	1,542 - 3,113	0,002
EGFR mutation (exon 19, exon 21)	0,023	1,231	1,106- 1,671	0,034
Previous chemotherapy	0,011	1,848	0,916- 3,728	0,087
Number of chemotherapy	0,015	0,851	0,468-1,550	0,599
Skin rash	0,873	0,458	0,241 – 0,812	0,030

Comment: The personal status, mutation of EGFR and skin adverse events (rash) is an independent factors effect on OS with multivariate analysis ($p < 0.05$).

3.2. SIDE EFFECTS

3.2.1. Skin toxicity

Table 3.10. Skin toxicity

Skin toxicity (n=79)	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Skin rash	23	29,1	38	48,1	12	15,2	6	7,5	0	0
Dry skin	55	69,6	15	19,0	9	11,4	0	0	0	0
Interstitial inflammation	73	92,4	6	7,5	0	0	0	0	0	0

nails										
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Comments: Skin rash was common with the rate was 70.9%. Mainly grade I and II (representing 63.3%). 6/79 grade III toxicities encountered patients, accounting for 7.5%. No patients has grade IV.

31.4% patient has the dry skin, nail interstitial inflammation was 7.5% of cases.

Table 3.11. Characteristics of skin rash

The time from treatment until rash (days)	10,8 ± 5,7
The average time prolonged toxicity rash (week)	14,4 ± 4,7

Comment: 100% of patients with skin rash appeared within 2 weeks from the start of treatment, the average was 10.8 days. The prolonged duration of rash average 14.4 weeks.

Table 3.12. Site of skin rash

Site	Patient (n=56)	%
Face	35	62,5
Body	16	28,6
Face and body	5	8,9

Comment: facial rash is most common, accounting for 62.5%. 8.9% of patients appearance in both face and body.

3.2.2. Gastrointestinal toxicity

Table 3.13. Gastrointestinal toxicity

Độc tính (n=79)	Grade 0		Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diarhea	48	60,7	18	22,8	10	12,7	3	3,8	0	0
Vomitting	76	96,2	2	2,6	1	1,3	0	0	0	0
Somatotitis	68	86,1	9	11,4	2	2,5	0	0	0	0
Mucotitis	77	97,5	2	2,6	0	0	0	0	0	0

Comment: Diarrhea was 39.3% of the cases, 3.8% grade III. 13.9% patients has stomatitis, none of patient have grade III and IV toxicities.

Nausea, vomiting and mucotitis was uncommon (<5%). No case has grade IV toxicity on the digestive system.

3.2.3. Distribution and severity

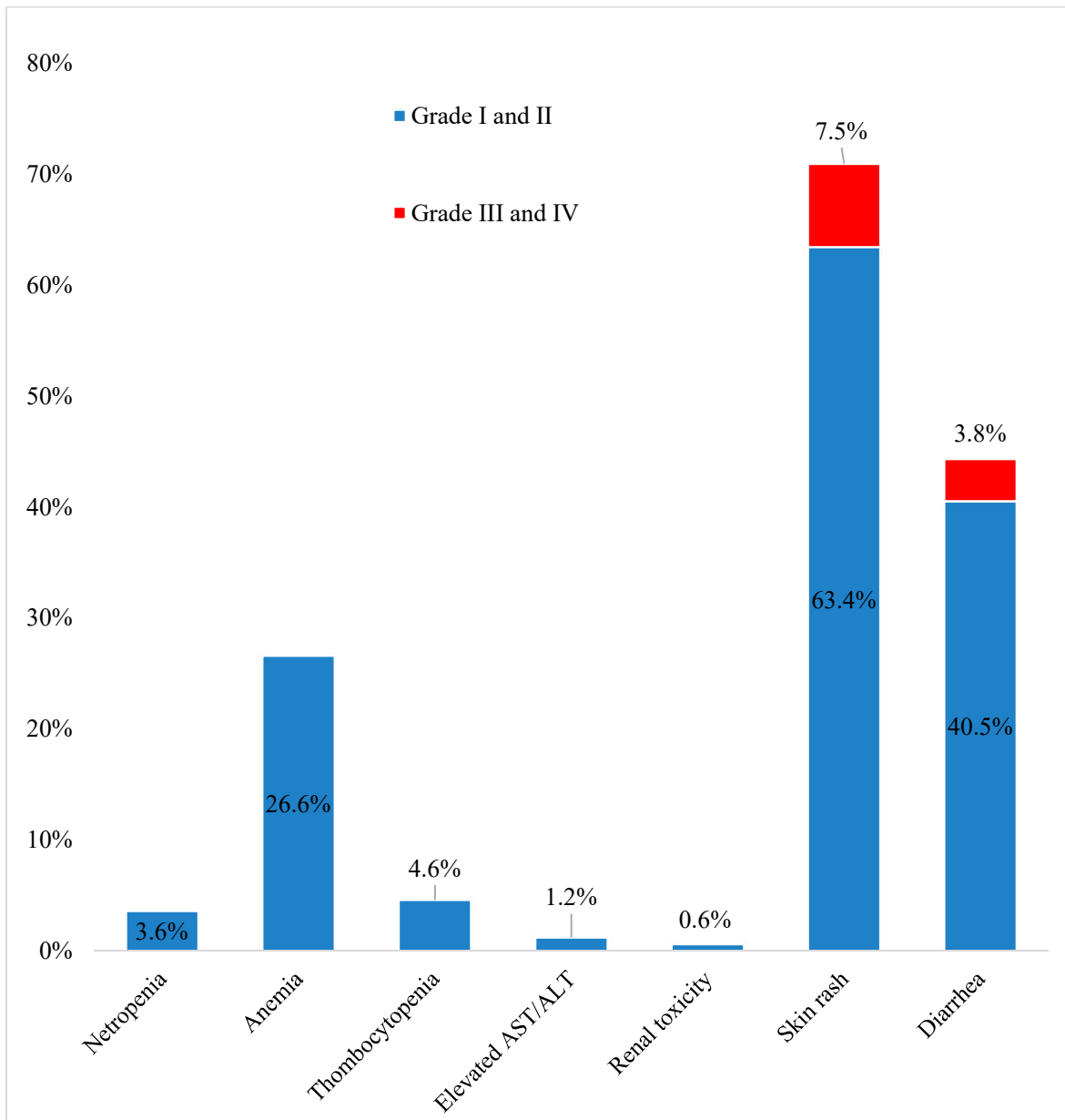


Figure 3.9. Distribution and severity

Nhận xét:

- Skin rash and diarrhea are the most common toxicity, accounting for 70.9% respectively and 44.3%.

- Lower haemoglobin was 26.6%, no patients has grade III and IV.
- The other toxicity is rare and mild.

3.2.4. Lý do giảm liều hoặc gián đoạn điều trị

Table 3.13. Temporary dose reduction or discontinuation of treatment

	Dose reduction		Discontinuation	
	Patient	%	Patient	%
Skin rash	3	3,8	1	1,3
Diarrhea	1	1,3	0	0
Total	4	5,1	1	1,3

Comment: No patient discontinued treatment due to side effects of the drug. The proportion of patients had dose reductions and treatment interruptions are very low, accounting for only 5.1% and 1.3% because of skin rash and diarrhea

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. RESULTS OF TREATMENT

4.1.1. EFFICACY

4.1.1.1. Improved symptoms: Our study used a questionnaire assessing the quality of life EORTC-LC13 Q30 to quantify subjective response of the patient about improved symptoms. The respiratory symptoms were selected for evaluation include: cough, shortness of breath, chest pain. The result at the time after 2 months of treatment, the functional symptoms: cough, chest pain, difficulty breathing improved. Calculated over the entire follow-up period of treatment, the proportion of patients being evaluated to improve the symptoms of chest pain, cough, dyspnea, respectively: 77.8%; 67.9%; 65%. The rate improvement of symptoms was higher in survey research BR21: cough (67.9% versus 44%); dyspnea (65% versus 34%) and pain (77.8% versus 42%). Maintain response time average and median duration of 10.7 ± 1.4 with cough and 8.4 months; 12.6 ± 1.5 months of pain and 7.8 months, 11.5 ± 1.4 dyspnea and 7.3 months. Compared to the study BR21, using the same set of questions

to assess on 3 main symptoms of lung showed median response duration lower than our study: cough (4.7 versus 8.4 months), dyspnea (4.7 versus 7.3 months), chest pain (2.8 versus 7.3 months). This difference is probably due to the very little research BR 21 patients with EGFR mutations, thus also less tumor response (8.9% versus 36.7%), the median time lower STKTT (2.2 months versus 8.3 months), of course, also improve the symptoms less tumor remission due to fewer and quicker progress back. Improve symptoms appear very early: 2.3 ± 0.7 average week, the earliest after 5 days, at the latest after 7 weeks of treatment. Record time from 2-4 weeks to meet the highest proportion of 51.7%. Symptoms usually improve more soon. Most symptoms begin to improve clearly in the range of 2 to 4 weeks (percentage of 51.7%). Many patients reduced doses of analgesics (accounting for 79.7%), some patients may stop (62.5%)

4.1.1.2. Response: Response rate and disease control rate in my research is evaluated based on the RECIST criteria was 36.7% and 70.9 1.1%. The result is higher meet the majority of other chemical regimens (range from 6% - 26.8%) despite the poor state of much more patient. Compared to some other studies of treatment TKIs step 2, the response rates ranging from 8% -17%), the results of our study are much higher. This is explained by the proportion of patients with EGFR mutations in our study was 100% while other studies mutation rates low or unknown.

The response rate in the brain is higher than the overall response (57.1% versus 36.7%), the rate is 73.4% disease control. Meta-analysis of 16 clinical trials with 464 patients with brain metastases also result in brain damage response and disease control rate comparable to our study (51.8% and 75.7%), in patients with EGFR mutations respond very high (60-80%), higher than the group without mutations and a higher response outside the brain injury. Through analysis, we find: a rash on the skin condition, response to previous chemotherapy and full-status indicators are relevant factors to meet the objective of the drug.

4.1.1.3. Survival

* Progression free survival

The median time of PFS was 13.4 ± 2.7 months; mode: 8.3 months (minimum: 2 months, maximum: 65 months). The rate of PFS at 3 month, 6 month and 1 year is 82.1%; 68.6% and 32%. Similar results in the meta-analysis of 21 clinical trials with erlotinib: patients with EGFR mutations at any line of treatment, the PFS median time of erlotinib therapy was 13.2 months (range from 8.6 to 15 , 8 months), compared with chemotherapy was 5.9 months, on average for all regimens .

Study	Rate of EGFR mutation(%)	Mode of PFS time (month)
BR-21 (2005) [10]	12,0	2,2
Sheikh N (2013) [132]	8,9	1,7
DELTA (2014) [130]	15,3	2,0
HORG (2013) [131]	36,7	3,6
TAILOR (2013) [143]	0,0	2,4
OPTIMAL (2011) [99]	B1, 100%	13,1
EURTAC (2012) [97]	B1,100%	9,7
WJOG 5108L (2016) [11]	B2, DB: 71,7%	7,5
Nguyễn Tuyết Mai (2013) [100]	n = 36, second-line, 16,67%	8,15
Lê Thượng Vũ (2013) [101]	n=98, second-line and third-line, no report of EGFR mutation rate	8,0
This study	Second-line, 100%	8,3

Comparing the results of the median PFS time of treatment erlotinib (Tarceva) of other studies (ranging from 1.5 to 3.7 months), the result of our study is higher. Subgroup analysis on these patients have mutations, while much

higher PFS patients without the mutation. Thus, the mutation is an important factor, taking the prognosis of therapeutic benefits TKIs. TKIs treatment for patients with drug-sensitive mutation giving time to survive than chemotherapy.

*** Overall survival**

By the time of stopping the study, 21/79 patients alive. Median time overall survival in this study was 15.4 ± 1.8 months, overall survival rate at 12 month, 1 year, 2 years, respectively: 74.1%; 52.3%; 19%. OS results in our study is significantly higher than chemotherapy. Compared with study treatment with erlotinib, median time overall survival in our study is higher. This difference is probably due to patients in our study were patients with drug-sensitive mutation. Research by the author Mok T (2013) and the pooled analysis of the author Zhang Y (2013) showed that, patients with EGFR mutations, treatment TKIs before or after chemotherapy, the outcome along the whole survival of the 2 groups are the same, and also higher than the untreated TKIs. Thus, patients with EGFR mutations NSCL are treated TKIs have benefits at all time, higher than chemotherapy.

Correlation between survival to some factor

Univariate analysis showed that factors related to PFS and OS is: Personal status, smoking status, skin-rash, previous chemotherapy response.

Multivariate analysis using Cox regression model showed that PS, a rash on the skin condition, previous chemotherapy response and EGFR mutations are independent prognostic factors affect PFS.

Personal status before treatment, skin-rash, and EGFR mutations are independent prognostic factors affect OS.

4.2. Side effects

Unlike chemotherapy, the most common toxicity erlotinib therapy is skin rash and diarrhea, the others on hematological toxicity, hepatic and renal toxicity is less common.

*** *Dermatological toxicity***

Skin toxicity is a common side effects of TKIs in general and in erlotinib particular. Skin toxicity is quite diverse, but the most common is the original form of purulent papules, dry skin, nail.

Rash: Common in the face (62.5% of patients with facial rash appears). The rate of skin toxicity, accounting for 70.9% papular eruption forms including rashes 6/79 patients with grade III, IV, accounting for 7.5%. Mostly patients has grade I, II, accounting for 63.3% . The rate of skin toxicity equivalent study BR21 (76% every level, 9% grade III-IV) and meta-analysis (n = 1.000 patients) using erlotinib, the grade III and IV of skin rash was 8.8%. The median time from treatment was 10.8 ± 5.7 days, the median time duration of skin toxicity lasted 14.4 ± 4.7 weeks. Results similar to the author's research Yamazaki (2016) and Gemma (2014), the authors have said that the time to appear on the skin side effects from 9-11 days after treatment with 15-time , 1 to 17.1 weeks. Skin toxicity is common, but the grade III, IV is uncommon and improved with treatment. In the study, patients did not have any deaths related to adverse effects on the skin.

Interstitial inflammation nails: the rate was 7.5% (6/79 cases), are similar in grade I of the Phase III studies with erlotinib, interstitial inflammation nails proportion from 4% to 56.8% , usually grade I, II, very few cases of grade III-IV heavy (0 to 11.4%). The less skin toxicity affecting the quality of life of patients rarely to reduce the dose or stop treatment.

Gastrointestinal toxicity

Diarrhea: Diarrhea is a common side effect during treatment TKIs in general. In the study, the rate of 39.3% experiencing diarrhea cases, which mostly grade I, II; III of 3.8%, none of the patient are grade IV. Similarly, the incidence of diarrhea in the study ranged from 25% to 95%, mainly of grade I, II. Grade III or IV is 1% to 14%. One patient in 3 cases to reduce the dose level III treatment by not responding to treatment support, accounting for 1.3%. No case to halt or abandon treatment due to side effects of the drug.

Mucositis, stomatitis: about 13 to 73.2%, depending on the study. In this study, 13.9% patients have mucotitis, mostly mild and transient.

Haematological toxicity system: very low (under 5%) mainly grade I, II. No patients has grade IV.

Hepatorenal toxicity: Percentage of elevated liver enzymes (GOT, GPT) was 1.2%; creatinine increase of 0.6%. No cases of grade III, IV. One patient has levated liver enzymes is the case with previous HBV infections.

The study results showed that the most common toxicities when treated with drugs are rash and diarrhea. The side effects mainly on the skin and mucous membranes, with less effect on the quality of life and treatment outcomes. Most cases are mild toxicity, higher grade are very rare. Percentage temporary dose reduction or discontinuation of treatment is also very low (5.1% and 1.3%). In conclusion, treatment with erlotinib for lung cancer patients with non-small cell is a safe, low toxicity, very suitable for the treatment of lung cancer patients in advanced stage.

CONCLUSION

1. Efficacy of erlotinib (Tarceva)

Symptoms improvement

- The earliest and best responses were achieved in tumors at median intervals of 2.3 ± 0.7 weeks.
- The ratio improved symptoms: Chest pain 77.2%; cough 67.1% and dyspnea 65.8%.
- The median time to deterioration of chest pain was 7.8 months; cough was 8.4 months and dyspnea was 7.3 months.

Response

- Overall response rate was 36.7%; disease control rate was 70.9%.
- Response rate of brain lessions was 57.1%
- The response rate was higher in the group has skin rash and effective previous chemotherapy regimens. The difference was statistically significant.

Survival

- PFS average was: 13.4 ± 1.7 (months), the median is: 8.3 months (Minimum: 2.0; Maximum: 65.0). The PFS rate at 3 months: 82.1%; 6 months: 68.6%; 1 year: 32%.
- OS average was 15.4 ± 1.8 (months), median: 12.0 (months) (lowest: 2.5; highest: 65.0). OS rate at 6 months: 74.1%; 1 year: 52.3% and two years: 19.0%.

Factors corrected survival

- Results of the multivariate analysis showed that independent factors affecting good to the whole state STKTT index pretreatment ECOG PS <2, meets the chemical therapy before, Exon 19 mutations and adverse effects on the skin (rash).
- The independent factors affecting good to live throughout the entire index before treatment status ECOG PS <2, exon 19 mutations and adverse effects on the skin (rash).

2. Toxicity

The drug is well tolerated. The most common side effects was skin-rash and diarrhea, mostly grade I and II, grade III and IV was very rare. Percentage suspend treatment and dose reduction due to toxicity is very low, respectively 1.3% and 5.1%. No case discontinued treatment due to toxicity.

RECOMMENDATION

Our study supports the option of using erlotinib (Tarcevar) to treat pretreated metastatic or recurrent adenocarcinoma lung cancer patients with EGFR-mutated. Drug improved disease symptoms prolonged PFS and OS with convenience of oral formulation.