KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THẾ HỆ 1 BỆNH NHÂN NỮ GIỚI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

Vũ Văn Thịnh[1], Phạm Cẩm Phương[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 1 thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 ở bệnh nhân nữ giới mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB–IV. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu hồi tiến cứu trên 75 bệnh nhân nữ mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB–IV, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019-2021. **Kết quả**: Tỷ lệ đáp ứng một phần 76%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%. Đáp ứng tổn thương não 59,1%. Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da với cả hai thuốc gefitinib và erlotinib (có ý nghĩa thống kê). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 12,5±0,6 tháng, trung vị 12 tháng. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị của hai thuốc gefitinib và erlotinib khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố ảnh hưởng tốt đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS 0-1, đột biến exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban, nổi mụn). Độc tính chủ yếu là nổi ban và tiêu chảy, đa số ở độ I và II. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính thấp (2,7% và 1,3% tương ứng).

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, nữ giới, đột biến EGFR, Gefitinib, Erlotinib.

SUMMARY

FIRST-LINE OUTCOME TREATMENT THE FIRST-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN FEMALE PATIENTS WITH STAGE IIIB-IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: To evaluate the results of the first-line therapy after the first-generation tyrosine kinase receptor inhibitors (TKIs) in female patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB-IV. **Subjects and methods**: Regression study on 75 female patients with NSCLC stage IIIB-IV, harboring EGFR mutation, received 1st generation TKIs as first-line treatment at Bach Mai hospital from 2019-2021. **Results**: Partial response rate 76%, no patient had complete response. Disease control rate is 93,3%. Response to brain damage 59,1%. The response was higher in the group having the adverse event in the skin with both gefitinib and erlotinib (statistically significant). Prolonged progression-free survival was 12,5±0,6 months, median of 12 months. The prolonged progression-free survival median of two groups using gefitinib and erlotinib as first-line treatment is non statistical significance. The independent factors that have a good influence on prolonged progression-free survival are the whole state just before treatment: the ECOG PS value 0-1, the exon 19 mutation and adverse events in the skin (rash). Common adverse events were rash and diarrhea, the majority I and II. The rates of treatment discontinuation and dose reduction due to low toxicity were 2,7% and 1,3%.

Keywords: Non-small cell lung cancer, female, EGFR mutation, Gefitinib, Erlotinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, Ung thư phổi (UTP) được chẩn đoán phổ biến thứ hai, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư. Ước tính có khoảng 2,2 triệu ca UTP mới mắc hàng năm chiếm 11,4% và khoảng 1,8 triệu ca UTP tử vong hàng năm chiếm 18%[1].

Trong hai thập kỷ 80-90, hóa trị là phương pháp điều trị cơ bản cho bệnh nhân (BN) giai đoạn muộn với trung vị thời gian sống thêm chỉ kéo dài khoảng 8-10 tháng. Đầu thế kỉ 21 đánh dấu nhiều bước tiến trong điều trị UTP giai đoạn tiến xa như điều trị đích, miễn dịch. Trong các thuốc điều trị đích thì thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) của các thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) mang lại hiệu quả cao cho những BN ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IIIB-IV có đột biến gen EGFR. Tần suất đột biến EGFR cao ở khu vực Châu Á, không hút thuốc, mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến và ở nhóm BN nữ giới[2].

Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu (NC) này với mục tiêu sau: *Đánh giá kết quả điều trị bước một thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 1 trong nhóm bệnh nhân nữ giới ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB–IV.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng. 75 BN nữ chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 thuốc ức chế TKIs thế hệ 1 tại bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021.

[1]*Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Việt Nam-Thụy Điển Uông Bí, Quảng Ninh*

[2]*Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Văn Thịnh

Email: dr.thinh207@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 21.11.2022

Ngày duyệt bài: 2.12.2022

- ***Tiêu chuẩn lựa chọn:*** BN nữ chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, có đột biến gen EGFR mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21. Tuổi >18, PS 0-3, chức năng gan thận cho phép. Điều trị thuốc TKIs ít nhất 3 tháng.

- ***Tiêu chuẩn loại trừ:*** UTP di căn não chưa được kiểm soát tại não. Có đột biến hiếm hoặc kháng thuốc. Mắc 2 ung thư trở lên hoặc đã điều trị hóa chất trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, có theo dõi dọc.
- Cỡ mẫu: thuận tiện.
- Thu thập số liệu: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Thông tin cần thu thập: Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng gồm: Tuổi, hút thuốc, ECOG, triệu chứng cơ năng, đặc điểm u nguyên phát, hạch vùng, di căn xa, thể mô bệnh học, đột biến gen EGFR. Các đặc điểm điều trị và kết quả điều trị: thuốc sử dụng, điều trị phối hợp, đáp ứng cơ năng, đáp ứng thực thể, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT), tác dụng phụ của thuốc.
- ***Xử lý số liệu*** bằng phần mềm SPSS 16.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt giữa các biến định tính giữa 2 nhóm bằng test χ^2, các so sánh có ý nghĩa thống kê khi p≤0,05. Kiểm định so sánh Log-rank, phương trình hồi quy Cox.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

- Tuổi: Trung bình là 67,1±7,9. Nhóm tuổi chủ yếu 61-70 tuổi, chiếm 56%.
- PS 0-1: 70,7%, PS 2-3: 29,3%
- Tỷ lệ hút thuốc: 1,3%

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng cơ năng

Bảng 3.1. Đáp ứng cơ năng

Cơ năng	Gefitinib		Erlotinib		Tổng	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Không còn triệu chứng	3	6,8	2	6,5	5	6,7
Thuyên giảm	28	63,7	20	64,5	48	64
Không thay đổi	10	22,7	7	22,5	17	22,6
Nặng hơn	3	6,8	2	6,5	5	6,7
Tổng	**44**	**100**	**31**	**100**	**75**	**100**

Nhận xét: Phần lớn BN có cải thiện tốt các triệu chứng chủ quan (70,7%). Đáp ứng hoàn toàn không còn triệu chứng 6,7%. Tỷ lệ đáp ứng cơ năng ở 2 nhóm sử dụng thuốc Gefitinib và Erlotinib không khác biệt ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.2. Đáp ứng thực thể

Bảng 3.2. Đáp ứng thực thể

Thực thể	Gefitinib		Erlotinib		Tổng	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	0	0	0	0
Đáp ứng một phần	32	72,7	25	80,6	57	76
Bệnh ổn định	9	20,4	4	12,9	13	17,3
Bệnh tiến triển	3	6,9	2	6,5	5	6,7
Tổng	**44**	**100**	**31**	**100**	**75**	**100**

Nhận xét: 76% BN đạt đáp ứng một phần. 6,7% BN tiến triển, không có BN nào đáp ứng hoàn toàn. Kiểm soát bệnh đạt 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng của nhóm sử dụng thuốc Erlotinib cao hơn nhóm sử dụng thuốc Gefitinib nhưng không khác biệt ý nghĩa thống kê (p=0,834).

3.2.3. Đáp ứng tổn thương não

Bảng 3.3. Đáp ứng tổn thương não

Đáp ứng tổn thương não	Gefitinib		Erlotinib		Tổng	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Có đáp ứng	6	54,5	7	63,6	13	59,1
Giữ nguyên	2	18,2	1	9,1	3	13,6
Tiến triển	3	27,2	3	18,2	6	27,3
Tổng	**11**	**100**	**11**	**100**	**22**	**100**

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh trên não chiếm 59,1%, 72,7%. Không có sự khác biệt

về tỷ lệ đáp ứng tổn thương trên não giữa 2 nhóm thuốc Gefitinib và Erlotinib (p>0,05).

3.2.4. Đáp ứng thực thể theo các yếu tố liên quan

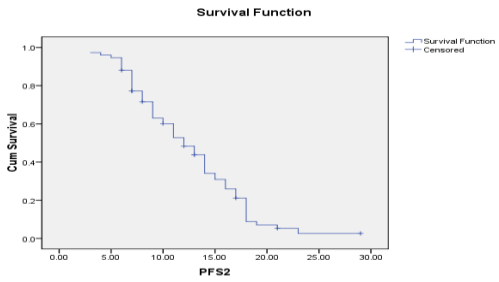
Bảng 3.4. Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể và các yếu tố

Yếu tố		Tỷ lệ đáp ứng/thuốc (tỷ lệ %)		p/thuốc	
		Gefitinib	Erlotinib	Gefitinib	Erlotinib
Tuổi	<65	25	45,1	0,722	0,3942
	≥65	47,7	35,4		
Toàn trạng	0-1	54,5	54,8	0,707	1
	≥2	18,2	25,8		
Đột biến EGFR	Exon 19	43,2	38,6	1	0,664
	Exon 21	29,5	41,9		
Số lượng cơ quan di căn	<2	29,5	48,4	0,068	0,676
	≥2	43,2	32,2		
Độc tính da	Có	54,5	64,6	0,005	0,007
	Không	18,2	16,1		

Nhận xét: Chỉ có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có tác dụng phụ trên da - nổi ban

3.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (STKTT)

3.3.1. STKTT



Biểu đồ 3.1. Phân bố thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Thời gian STKTT trung bình 12,5±0,6 tháng. Trung vị 12 tháng (min 3 tháng, max 29 tháng). STKTT 3 tháng 97,3%, 6 tháng 86,7%, 1 năm 42,7%.

3.3.2. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.5. Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKTT

Yếu tố	Log-rank	p
Tuổi (<65, ≥65)	0,203	0,652
Chỉ số toàn trạng (ECOG PS<2, ECOG PS≥2)	13,732	0,000
EGFR (exon 19, exon 21)	6,119	0,013
Tác dụng phụ trên da (có, không)	17,207	0,000
Số lượng cơ quan di căn (<2, ≥2 cơ quan)	0,662	0,416
Tình trạng di căn não (có, không)	0,009	0,925
Thuốc sử dụng (Gefitinib, Erlotinib)	0,086	0,769
Đáp ứng bệnh	4,328	0,037

Nhận xét: Chỉ số toàn trạng, loại đột biến, tác dụng phụ trên da, đáp ứng điều trị thuốc TKIs là các yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian STKTT (p<0,05).

Bảng 3.6. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STKTT

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95%CI)
Tuổi (<65, ≥65)	0,197	0,302	0,514	1,218	0,674 – 2,199
Chỉ số toàn trạng (ECOG PS<2, ECOG PS≥2)	0,805	0,319	**0,012**	2,237	1,198 – 4,179
EGFR (exon 19, exon 21)	0,679	0,277	**0,014**	1,972	1,146 – 3,395
Tác dụng phụ trên da (có, không)	-0,938	0,306	**0,002**	0,391	0,215 – 0,713
Số lượng cơ quan di căn (<2, ≥2 cơ quan)	0,033	0,301	0,914	1,033	0,572 – 1,865
Tình trạng di căn não (có, không)	0,149	0,350	0,670	1,161	0,584 – 2,306
Thuốc sử dụng (Gefitinib, Erlotinib)	0,069	0,314	0,826	1,071	0,579 – 1,984
Đáp ứng bệnh	0,158	0,329	0,630	1,172	0,615 – 2,231

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

3.4. Tác dụng phụ

Bảng 3.7. Tác dụng phụ của thuốc TKIs thế hệ 1

Tác dụng phụ	Độ I-II n (Tỷ lệ %)		Độ III-IV n (Tỷ lệ %)	
	Gefitinib	Erlotinib	Gefitinib	Erlotinib
Nổi ban	28 (63,6)	18 (58)	0 (0)	3 (9,7)
Khô da	6 (13,6)	11 (35,5)	0 (0)	0 (0)
Viêm kẽ móng	7 (15,9)	9(29)	0 (0)	0 (0)
Tăng men gan	5 (11,4)	2 (6,5)	0 (0)	0 (0)
Buồn nôn	5 (11,4)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)
Viêm miệng	6 (13,6)	5 (16,2)	0 (0)	0 (0)
Tiêu chảy	10 (22,8)	11 (35,5)	0 (0)	0 (0)

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp nổi ban: Gefitinib 63,6% chủ yếu độ I-II, Erlotinib 67,7%, với độ III-IV chiếm 9,7%. Tiêu chảy là tác dụng phụ hay gặp thứ 2 (22,8% và 35,5% tương ứng), chỉ gặp độ I-II. Tăng men gan, buồn nôn ít gặp, chủ yếu mức độ I-II.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng cơ năng. Phần lớn BN không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị (70,7%) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 63,7%, Erlotinib 64,5%). Tương tự kết quả NC Đỗ Mai Linh (2017) (Gefitinib, Erlotinib bước 1) tỷ lệ triệu chứng thuyên giảm sau điều trị 70,4%[3].

4.2. Đáp ứng thực thể. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh trong NC của chúng tôi được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 là 76% và 93,3% tương ứng (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib: 72,7% và 93,1%; Erlotinib: 80,6% và 93,5%). Tương tự NC IPASS, tỷ lệ đáp ứng Gefitinib bước 1 ở các BN có đột biến EGFR là 71,2%[4]. NC OPTIMAL tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với Erlotinib 83%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 96%[5].

Trong NC của chúng tôi có 22 trường hợp di căn não (29,3%): 13/22 trường hợp có đáp ứng (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 54,5%, Erlotinib 63,6%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh ở 2 thuốc đều là 72,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh giữa nhóm di căn não và không di căn não không khác biệt ý nghĩa thống kê p=0,447. Kết quả này tương tự với kết quả của một số NC trên thế giới những năm gần đây. Phân tích gộp 16 thử nghiệm lâm sàng với 464 BN UTPKTBN di căn não: đáp ứng tổn thương não và tỷ lệ kiểm soát bệnh 51,8% và 75,7%[6].

Nổi ban trên da là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng các thuốc ức chế TKIs. Qua phân tích mối liên quan giữa đáp ứng khách quan với tình trạng nổi ban trên da, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ đáp ứng của nhóm có nổi ban trên da cao hơn nhóm không có tác dụng phụ này (p=0,000) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib và Erlotinib có p lần lượt 0,005 và 0,007). Kết quả này phù hợp với NC của Đỗ Mai Linh (2017)[3]. Phân tích gộp 24 NC về mối liên hệ giữa tác dụng không mong muốn nổi ban trên da và tỷ lệ đáp ứng của thuốc kháng TKIs thế hệ 1 BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao 42% so với 7% giữa 2 nhóm có nổi ban và không nổi ban, p<0,00001[7].

Trong NC của chúng tôi: tuổi, chỉ số toàn trạng, triệu chứng lâm sàng, vị trí di căn xa, số lượng cơ quan di căn, loại đột biến gen EGFR không có ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng.

4.3. Sống thêm bệnh không tiến triển. Thời điểm dừng để phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi là 31/12/2021. Tại thời điểm này có 64/75 BN tiến triển. Thời gian STKTT trung bình 12,5±0,6 tháng; trung vị 12 tháng (min 3, max 29). Tỷ lệ STKTT 3 tháng 97,7%, 6 tháng 86,4%, 1 năm 42,7%. Tương tự với các NC: NC IPASS (Gefitinib bước 1) có trung vị STKTT 9,5 tháng[4]. NC OPTIMAL (Erlotinib bước 1) có trung vị STKTT 13,1 tháng[5]. So sánh với các NC điều trị TKIs bước 2, kết quả trung vị STKTT của chúng tôi cao hơn. NC WJOG 5108L (2016) (Gefitinib, Erlotinib bước 2) trung vị STKTT của hai thuốc lần lượt là 6,5 tháng và 7,5 tháng[8].

Như vậy, đột biến mới chính là yếu tố quan trọng có tính tiên lượng về lợi ích điều trị TKIs. Với BN đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, việc điều trị với TKIs bước 1 đem lại thời gian STKTT vượt trội so với hoá trị.

4.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Chỉ số toàn trạng (Personal Status) ECOG. Nhóm BN ECOG PS≥2 có trung vị thời gian STKTT 8 tháng thấp hơn nhóm ECOG PS 0-1: 14 tháng. So sánh các tỷ lệ STKTT sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cũng thấy nhóm ECOG PS≥2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại (98,1% so với 95,4%; 94,3% so với 68,2%; 52,8% so với 18,2%), p<0,001. Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: Chỉ số toàn trạng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT (p=0,012; HR=2,237; 95%CI: 1,198-4,179).

Tình trạng nổi ban trên da. BN có nổi ban

trên da có trung vị STKTT, STKTT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không nổi ban (lần lượt là 14 tháng so với 8 tháng; 100% so với 92,6%; 100% so với 66,7%, 56,2% so với 18,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p=0,000. Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: nổi ban là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT (p=0,002; HR=0,391; 95%CI: 0,215-0,713).

Đáp ứng khách quan với thuốc TKIs. Thời gian STKTT trung vị, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm ở nhóm có đáp ứng cao hơn hẳn nhóm không đáp ứng (tương ứng là 13 tháng so với 8 tháng; 98,2% so với 94,4%; 93% so với 66,7%; 45,6% so với 33,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p=0,037. Tuy nhiên khi phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: đáp ứng thực thể với thuốc TKIs không phải là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN (p=0,630; HR=1,172; 95%CI: 0,615-2,231).

Loại đột biến EGFR. Thời gian 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 (14 tháng so với 10 tháng; 100% so với 94,3%; 87,5% so với 85,7%; 47,5% so với 37,1%), p=0,013. Phân tích đa biến mô hình hồi quy Cox: loại đột biến là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT (p=0,014; HR=1,972; 95%CI: 1,146-3,395).

Thuốc sử dụng, Nhóm tuổi trong NC của chúng tôi không phải là yếu tố ảnh hưởng thực sự có ý nghĩa đến thời gian STKTT (p>0,05).

4.5. Tác dụng phụ. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ độc tính da dạng ban sẩn chiếm 65,3%, có 4% BN nổi ban độ III là mức độ cao nhất, còn lại hầu hết độ I-II (61,3%) (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 63,6%, Erlotinib 67,7%). Kết quả này phù hợp với báo cáo của Đỗ Mai Linh (2017) (Gefitinib, Erlotinib bước 1): 66,7%, chủ yếu mức độ I-II[3]. NC IPASS (Gefitinib bước 1): 69,3%, chỉ có 3,1% mức độ III-IV[4].

Tiêu chảy là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị TKIs liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc lên EGFR gây ảnh hưởng đến quá trình tái tạo niêm mạc và tăng tiết clorid. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy gặp 28% các trường hợp và thường ở độ I-II (nhóm BN dùng thuốc Gefitinib 22,7%, Erlotinib 35,5%), không gặp BN nào độ III-IV. Tương tự kết quả NC OPTIMAL với tỷ lệ tiêu chảy chỉ 25%[5], thấp hơn NC IPASS tỷ lệ tiêu chảy 50,4%, chủ yếu độ I-II, dưới 5% độ III-IV[4].

Tác dụng phụ khác như tăng men gan, viêm niêm mạc miệng, buồn nôn ít gặp, chủ yếu mức độ I-II và ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng

- Tỷ lệ đáp ứng một phần 76%, đáp ứng tổn thương não 59,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,3%.
- Tỷ lệ đáp ứng thực thể và đáp ứng tổn thương não không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN dùng thuốc Gefitinib và Erlotinib.
- Đáp ứng cao hơn ở nhóm có tác dụng phụ trên da (ở cả 2 thuốc TKIs) (có ý nghĩa thống kê).

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển: - Thời gian STKTT trung bình 12,5±0,6 tháng, trung vị 12 tháng (min 3, max 29).

- Không có khác biệt ý nghĩa thống kê về thời gian STKTT ở 2 thuốc TKIs.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm. Chỉ số toàn trạng trước điều trị ECOG PS 0-1, đột biến exon 19 và tác dụng phụ trên da (nổi ban, nổi mụn) là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến STKTT.

Tác dụng phụ. Thuốc dung nạp tốt. Độc tính chủ yếu nổi ban và tiêu chảy, đa số độ I-II. Tỷ lệ tạm ngừng điều trị và giảm liều do độc tính rất thấp (2,7% và 1,3% tương ứng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. **Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al.** The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985-78993.
3. **Đỗ Mai Linh, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tuyết Mai.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase, Tạp chí ung thư học Việt Nam. 2017; 3: 86-93.
4. **Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al.** Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). JCO. 2011;29(21):2866-2874.
5. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** 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. The Lancet Oncology. 2011;12(8):735-742.
6. **Kashima J, Okuma Y, Miwa M et al** (2016), Survival of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, Med Oncol.

33(11), 129.
7. **Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. et al** (2012). Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. Lung Cancer Amst Neth, 78(1), 8-15.
8. **Urata Y, Katakami N, Morita S et al.** Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L, J Clin Oncol. 2016; 24(27): 3248-57.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG RỐI LOẠN GIẤC NGỦ Ở NGƯỜI BỆNH TRẦM CẢM TÁI DIỄN

Phetphonephen pharayok[1], Nguyễn Văn Tuấn[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trầm cảm tái diễn được đặc trưng bởi sự lặp đi lặp lại những giai đoạn trầm cảm và không kèm trong bệnh sử những giai đoạn hưng cảm. Trong số các triệu chứng lâm sàng phong phú và đa dạng của trầm cảm tái diễn, rối loạn giấc ngủ là triệu chứng rất hay gặp, ước tính tỷ lệ lên đến 90%. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng rối loạn giấc ngủ ở người bệnh trầm cảm tái diễn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 73 người bệnh được chẩn đoán trầm cảm tái diễn theo tiêu chuẩn ICD10 điều trị nội trú tại Viện Sức Khỏe Tâm thần- bệnh viện Bạch Mai. **Kết quả:** Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ ở người bệnh trầm cảm tái diễn là 82,2%. Biểu hiện khó vào giấc là biểu hiện hay gặp nhất chiếm 88,3%, tiếp theo đó là khó duy trì giấc ngủ chiếm 71,7%, biểu hiện thức dậy sớm buổi sáng chiếm 58,3%. Khi có rối loạn giấc ngủ, tất cả người bệnh ngày hôm sau đều có biểu hiện mệt mỏi, phần lớn người bệnh trong ngày có biểu hiện giảm tập trung (85,0%), căng thẳng (45,0%), chóng mặt (36,7%), bồn chồn (35,0%) trong khi đó run rẩy là ít phổ biến nhất (13,3%). **Kết luận**: Rối loạn giấc ngủ là một triệu chứng phổ biến ở người bệnh trầm cảm tái diễn với tỷ lệ 82,2%. Đặc điểm các loại hình giấc ngủ biểu hiện khó vào giấc là biểu hiện hay gặp nhất. Khi có rối loạn giấc ngủ các biểu hiện xuất hiện trong ngày nhiều nhất là mệt mỏi, giảm tập trung, căng thẳng.

Từ khóa: rối loạn giấc ngủ, trầm cảm tái diễn.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF SLEEP DISTURBANCE IN PATIENTS WITH RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

Background: Recurrent depressive disorder is characterized by repeated episodes of depression and is not accompanied by a history of manic episodes. Among the many clinical symptoms, sleep disturbance is the most common symptom, with an estimated prevalence of up to 90%. **Objectives:** Describe clinical features of sleep disturbance in patients with recurrent depressive disorder. **Subjects and methods:** Cross-sectional study 73 inpatients diagnosed with recurrent depressive disorder according to ICD10 diagnostic criteria in the national institute of mental health-Bachmai hospital **results:** The rate of sleep disturbance in patients with recurrent depressive disorder is 82,2%. Difficulty falling asleep is the most common symptom, accounting for 88,3%, followed by difficulty maintaining sleep, accounting for 71,7%, and waking up early in the morning is accounting for 58,3%. When there is a sleep disturbance, all patients show fatigue the next day, most of the patients during the day have decreased concentration (85,0%), tension (45,0%), feeling dizzy (36,7%), restlessness (35,0%), trembling (13,3%).

Keywords: sleep disturbance, recurrent depressive disorder

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trầm cảm tái diễn là một rối loạn ngày càng thường gặp, trong thực hành lâm sàng đa khoa hay trong chuyên khoa tâm thần, được đặc trưng bởi sự lặp đi lặp lại những giai đoạn trầm cảm và không kèm trong bệnh sử những giai đoạn hưng cảm [1]. Trong giai đoạn trầm cảm, người bệnh có thể có các biểu hiện khác nhau như giảm khí sắc, giảm quan tâm thích thú, giảm năng lượng, mệt mỏi, cảm giác tội lỗi, rối loạn giấc ngủ, rối loạn ăn uống gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, gia đình và cả xã hội. Trong số các triệu chứng lâm sàng phong phú và đa dạng đó, rối loạn giấc ngủ là triệu chứng rất hay gặp, ước tính tỷ lệ lên đến 90% [2]. Rối loạn giấc ngủ hay gặp nhất trong trầm cảm là mất ngủ với các vấn đề về khó vào giấc ngủ, khó duy trì giấc ngủ, thức giấc sớm. Những phàn nàn về giấc ngủ là một trong những lí do chủ yếu khiến người bệnh phải đi khám. Đây cũng là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nặng lên hoặc làm tăng nguy cơ kháng trị. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về rối loạn giấc ngủ ở người bệnh trầm cảm tái diễn nên chúng tôi tiến hành

[1]*Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh Viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Phetphonephen pharayok
Email: ppharayok@gmail.com
Ngày nhận bài: 30.9.2022
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2022
Ngày duyệt bài: 29.11.2022