

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN KHÁNG THUỐC EGFR TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1, 2 ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN

Đỗ Hùng Kiên[✉], Nguyễn Văn Tài

Bệnh viện K

Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả sống thêm và phân tích một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian trung vị sống thêm toàn bộ của phác đồ paclitaxel - carboplatin trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thể hệ 1, 2 không có đột biến T790M thứ phát tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. Hồi cứu kết hợp tiến cứu 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thể hệ 1, 2 không có đột biến T790M thứ phát tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung bình $5,39 \pm 2,2$ tháng (2 - 30 tháng), trung vị PFS là 5,0 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là $17,4 \pm 2,3$ tháng, thời gian OS trung vị là 16,9 tháng. Tỷ lệ OS thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 68,3% và 35,1%. Phân tích đơn biến cho thấy yếu tố toàn trạng, thời gian PFS trung bình bước 1 điều trị với TKIs trước đó ảnh hưởng đến thời gian OS trung vị. Phác đồ paclitaxel-carboplatin là một trong các lựa chọn điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn sau kháng thuốc ức chế tyrosine kinase không có đột biến T790M với thời gian OS trung bình là $17,4 \pm 2,3$ tháng và thời gian OS trung vị là 16,9 tháng.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, kháng TKIs, paclitaxel-carboplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc mới chiếm 15,4 % tổng số ung thư nhưng tỷ lệ tử vong lên đến 19,4 %.¹ Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, mô bệnh học của UTP được chia làm hai nhóm chính là UTP tế bào nhỏ (TBN) và UTP không tế bào nhỏ (KTBN), trong đó UTPKTBN chiếm khoảng 80%. Trong bệnh lý UTP, hai loại này có phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau. Ngày nay người ta

biết đến nhiều loại đột biến gen thúc đẩy quá trình tăng sinh của tế bào ung thư phổi, những phát hiện này mở ra một hướng điều trị mới là điều trị nhắm trúng đích. Đột biến gen EGFR là một trong các đột biến thường gặp nhất ở các bệnh nhân UTPKTBN, con số này ước tính khoảng 49% ở các bệnh nhân châu Á. Việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) của EGFR cho tỷ lệ đáp ứng cao lên tới 70%, thời gian sống không tiến triển (PFS) vượt trội hơn so với hóa chất (khoảng 28 - 30%).²

Trước kia, tiêu chuẩn điều trị đầu tay cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN tiến triển di căn có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc là các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 1, 2; như: erlotinib, gefitinib, afatinib. Các thuốc này giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) so với hóa trị, trung bình từ 9 - 13 tháng.³⁻⁵ Đối với nhóm bệnh nhân tiến triển

Tác giả liên hệ: Đỗ Hùng Kiên

Bệnh viện K

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận: 31/10/2022

Ngày được chấp nhận: 15/11/2022

sau điều trị bước một thuốc kháng TKIs thế hệ 1, 2; các bệnh nhân được tiến hành sinh thiết tổn thương hoặc sinh thiết lỏng nhằm mục đích tìm cơ chế kháng thuốc, trong đó cơ chế thường gặp nhất là sự xuất hiện của đột biến *T790M*, có chỉ định điều trị kháng TKI thế hệ 3 (osimertinib). Tuy nhiên, các bệnh nhân không có đột biến này đa phần chỉ định điều trị hóa chất. Các phác đồ hiện nay thường sử dụng đó là bộ đôi platinum có tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm so với điều trị triệu chứng. Phác đồ paclitaxel - carboplatin là phác đồ thường sử dụng trong ung thư phổi giai đoạn muộn với tỷ lệ đáp ứng khoảng 20 - 30% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển khoảng 5 - 7 tháng, bệnh nhân có khả năng chi trả và điều trị trong thực hành lâm sàng. Nhóm bệnh nhân kháng TKIs không có gen *T790M* có tiên lượng xấu hơn, các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm có thể bao gồm loại đột biến *EGFR*, loại thuốc TKIs, thời gian điều trị TKIs hoặc thể giải phẫu bệnh.

Tại Bệnh viện K, nhiều đề tài tiến hành đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có điều trị đích *EGFR*. Tuy nhiên, chưa có nhiều đánh giá và phân tích riêng trên nhóm bệnh nhân kháng *EGFR* thế hệ 1, 2 nhưng không có đột biến *T790M* và điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel - carboplatin. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu "Đánh giá sống thêm và phân tích một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian trung vị sống thêm toàn bộ của phác đồ paclitaxel - carboplatin trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích *EGFR* thế hệ 1, 2 không có đột biến *T790M* tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 55 bệnh

nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị bước 1 và tiến triển với thuốc điều trị đích *EGFR* thế hệ 1, 2, và không có đột biến *T790M*; được điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm thuốc *EGFR* TKIs.

- Điều trị bước 1 bằng thuốc kháng *EGFR* thế hệ 1 hoặc 2 và tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.

- Không có đột biến *T790M* trên sinh thiết lại mẫu mô hoặc sinh thiết lỏng.

- Không kể giới tính, tuổi > 18.

- Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IV hoặc tái phát, di căn theo AJCC 8th.

- Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG = 0; 1; 2.

- Điều trị hóa chất paclitaxel - carboplatin ít nhất 2 chu kì.

- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CLVT, MRI.

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc bệnh ung thư thứ 2.

- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận.

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

- Thời gian nghiên cứu: từ 01/2017 đến 05/2022.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Các bước tiến hành

* Nội dung nghiên cứu/ Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

Tuổi, giới, tiền sử bản thân.

Tiền sử điều trị bệnh trước đó: phương pháp điều trị, giai đoạn bệnh lúc phát hiện, đáp ứng điều trị trước đó, thời gian đến lúc bệnh tái phát.

Chỉ số toàn trạng bằng thang điểm ECOG (0, 1, 2).

Biểu hiện lâm sàng: ho khạc máu, ho khan, đau ngực, khó thở, hạch ngoại vi...

Các đặc điểm tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh.

Thuốc điều trị TKIs, thời gian điều trị, loại đột biến *EGFR*.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: tính từ thời điểm điều trị hoá chất paclitaxel-carboplatin cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong vì bất kì nguyên nhân nào, hoặc ghi nhận chưa tiến triển tại thời điểm kết thúc theo dõi nghiên cứu.

Thời gian sống thêm toàn bộ: tính từ thời điểm điều trị hoá chất paclitaxel-carboplatin đến khi bệnh nhân tử vong vì bất kì nguyên nhân nào hoặc ghi nhận chưa tử vong tại thời điểm kết thúc theo dõi nghiên cứu.

Phân tích thời gian trung vị sống thêm toàn bộ và các yếu tố: tuổi, giới, tình trạng di căn não, ECOG, sút cân, loại đột biến *EGFR*, loại thuốc *EGFR*, thời gian PFS điều trị với TKIs trước đó, hóa chất điều trị bước sau.

* Quy trình nghiên cứu

Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển theo RECIST v1.1 sau điều trị bước một thuốc kháng *EGFR* thế hệ 1, 2 không có đột biến *T790M* sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu với các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu

chuẩn loại trừ.

Các bệnh nhân được thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu sẵn có.

Phác đồ điều trị

Paclitaxel 175 - 200 mg/m² da tĩnh mạch ngày 1, Carboplatin AUC 5 tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 3 tuần, điều trị 4 - 6 chu kì, sau đó duy trì đơn trị (pemetrexed, docetaxel, gemcitabine...) hoặc theo dõi đến khi bệnh tiến triển.

- Các phương pháp điều trị phối hợp: xạ não trong di căn não, xạ triệu chứng (chống chèn ép, ho máu, giảm đau...).

Bệnh nhân sau kết thúc 3 hoặc 6 chu kì hoá chất, hoặc khi có dấu hiệu bất thường được đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đánh giá thời gian sống thêm: sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ.

Phân tích một số yếu tố liên quan đến thời gian trung vị sống thêm toàn bộ.

Xử lý số liệu

Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau: ước lượng thời gian sống thêm theo Kaplan Meier, phân tích đơn biến về mối liên quan thời gian sống thêm toàn bộ và các yếu tố theo phương pháp Logrank với phần mềm SPSS 22.0 bằng cách so sánh các giá trị trung vị sống thêm toàn bộ của các phân nhóm yếu tố. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%. Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%) hoặc dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{x} \pm SD$), giá trị trung vị. Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ

được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

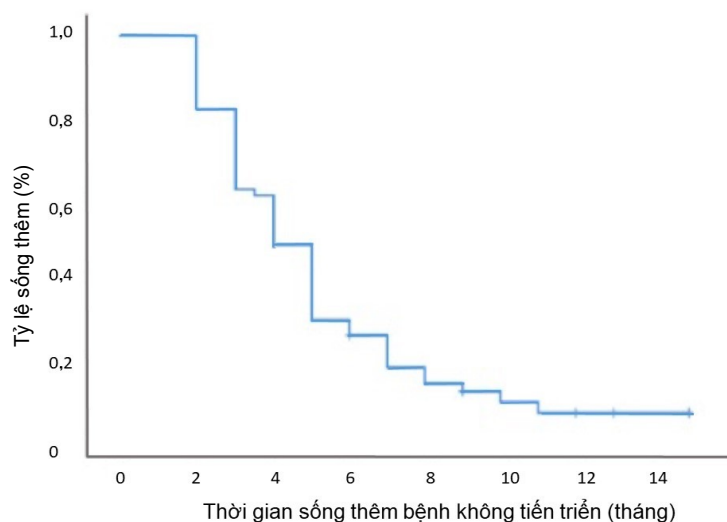
III. KẾT QUẢ

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2017 đến

05/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển sau bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 giai đoạn muộn, không có đột biến *T790M*, được điều trị hóa chất paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện K.

1. Thời gian sống thêm

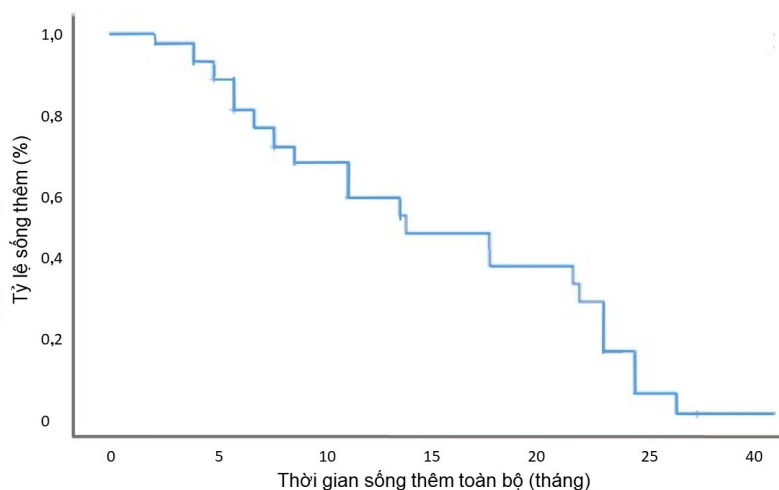
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình $5,39 \pm 2,2$ tháng (2 - 30 tháng), thời gian sống thêm trung vị 5,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển thời điểm 6 tháng là 29,7%.

Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $17,4 \pm 2,3$ tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 16,9 tháng. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là

68,3% và 35,1%.

2. Phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố

Bảng 1. Mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ và các yếu tố

Đặc điểm	Số bệnh nhân	OS trung vị (tháng)	p
Nhóm tuổi			0,612
< 60 tuổi	27	20,2	
≥ 60 tuổi	28	16,5	
Giới tính			0,223
Nam	29	18,3	
Nữ	26	21,2	
Di căn não			0,055
Có	13	14,5	
Không	42	22,0	
Toàn trạng (ECOG)			0,039
0	40	23,5	
1-2	15	17,0	
Loại đột biến gen <i>EGFR</i>			0,671
L858R exon 21	25	19,5	
Deletion exon 19	30	20,5	
Tình trạng gầy sút cân			0,241
< 5% trọng lượng	13	18,5	
> 5% trọng lượng	42	16,5	
Thời gian PFS bước 1 với TKIs			0,032
< 6 tháng	17	14,0	
> 6 tháng	38	23,5	
Loại thuốc TKIs trước đó			0,864
Gefitinib	20	17,5	
Erlotinib	20	20,0	
Afatinib	15	21,5	
Hoá chất tiếp theo			0,447
Pemetrexed	22	22,0	

Đặc điểm	Số bệnh nhân	OS trung vị (tháng)	p
Hoá chất tiếp theo			0,447
Docetaxel	21	21,5	
Khác*	12	19,0	

OS: Overall Survival; PFS: Progression-free Survival; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor; Khác*: theo dõi hoặc hoá chất gemcitabine, hoặc navelbine

Phân tích đơn biến cho thấy yếu tố toàn trạng, thời gian PFS trung bình bước 1 điều trị với TKIs trước đó ảnh hưởng đến thời gian trung vị sống thêm toàn bộ:

Thời gian trung vị OS của bệnh nhân ECOG 0 cao hơn so với nhóm ECOG 1 - 2 (24,5 tháng so với 17,0 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,039$.

Thời gian trung vị OS bệnh nhân có thời gian PFS trung bình của điều trị bước 1 với TKIs trước đó > 6 tháng cao hơn so với nhóm ≤ 6 tháng (23,5 tháng so với 14,0 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

Các yếu tố nhóm tuổi, giới tính, tình trạng di căn não, loại thuốc TKIs bước 1 và loại hoá chất bước sau không ảnh hưởng đến trung vị OS.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi là một trong những ung thư phổi biến và là nguyên nhân hàng đầu ở cả hai giới, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có tiên lượng xấu. Mặc dù trường hợp có đột biến gen *EGFR* tương đối gặp nhiều ở dân số châu Á so với quần thể khác trên thế giới tuy nhiên nhóm bệnh nhân này có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển khi điều trị với TKIs thế hệ 1, 2 khoảng 9 - 12 tháng tùy vào từng nghiên cứu. Khi bệnh tiến triển, việc xét nghiệm tìm cơ chế kháng thuốc được tiến hành, tuy nhiên có đến gần 30% các trường hợp không sử dụng được thế hệ 3 vì không có đột biến T790M. Việc điều trị hóa chất bộ đôi platinum

được đặt ra nhằm mục tiêu kiểm soát bệnh. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước phân tích hiệu quả của phác đồ pemetrexed carboplatin trong điều trị ung thư phổi kháng EGFR không có T790M. Nghiên cứu Aura3, nhóm bệnh nhân điều trị pemetrexed-carboplatin có thời gian trung vị PFS là 4,4 tháng, nhóm bệnh nhân di căn não có trung vị PFS là 4,2 tháng. Nghiên cứu Aura 3 cũng đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ tính từ thời điểm phân chia ngẫu nhiên (điều trị hoá chất) cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung vị 22,5 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ thời điểm 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 43% và 30%.^{6,7} Nghiên cứu của tác giả Metro G và tác giả Giorgio V Scagliotti ghi nhận kết quả tương tự.^{8,9} Tuy nhiên, đối với phác đồ paclitaxel-carboplatin trong nhóm đối tượng này gần như chưa có báo cáo. Khi so sánh với các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn điều trị hóa trị phác đồ paclitaxel - carboplatin chúng tôi nhận thấy các kết quả khá tương đồng, PFS trung bình $5,39 \pm 2,2$ tháng (2 - 30 tháng), PFS trung vị 5,0 tháng, tỷ lệ PFS thời điểm 6 tháng là 29,7%. So sánh với các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ nói chung của tác giả R. Rosell năm 2002 trên bệnh nhân không đánh giá tình trạng EGFR, thời gian sống thêm toàn bộ với paclitaxel/carboplatin là 8,2 tháng.¹⁰ Một nghiên cứu khác trên ung thư phổi không tế bào nhỏ với phác đồ paclitaxel/carboplatin của Alan Sandler năm 2006 cho thấy thời gian sống

thêm trung vị là 10,3 tháng.¹¹ Một nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ của Mohamed năm 2012, thời gian PFS trung vị nhóm điều trị paclitaxel tuần/carboplatin cao hơn (7 tháng) so với paclitaxel 3 tuần/carboplatin là 5,6 tháng, thời gian OS trung vị của hai nhóm lần lượt là 10,8 tháng so với 9 tháng. Tỷ lệ bệnh ổn định dao động từ 27,3 - 38,1%, tuy nhiên đây là các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ không xác định tình trạng EGFR.¹²

Mặc dù không có sự phân tích yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, chúng tôi so sánh với các đặc điểm của bệnh nhân và thấy nhóm bệnh nhân thể trạng tốt và thời gian PFS bước 1 điều trị với TKIs > 6 tháng có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị của bệnh nhân ECOG 0 cao hơn so với nhóm ECOG 1 - 2 (24,5 tháng so với 17,0 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,039$. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị bệnh nhân có thời gian PFS trung bình của điều trị bước 1 với TKIs trước đó > 6 tháng cao hơn so với nhóm < 6 tháng (23,5 tháng so với 14,0 tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Điều này có thể giải thích rằng, các bệnh nhân có thể trạng tốt, dung nạp với hoá trị tốt, ít ảnh hưởng và không bị gián đoạn hoặc giảm liều trong quá trình điều trị, ngoài ra nhóm tiến triển nhanh trong điều trị TKIs trước đó cũng được xem là yếu tố tiên lượng xấu. Các yếu tố nhóm tuổi, giới tính, di căn não, loại đột biến và thuốc TKIs điều trị trước đó và loại hoá chất điều trị tiếp theo không ảnh hưởng đến OS trong điều trị hóa trị paclitaxel - carboplatin. Tuy nhiên, hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi về đánh giá phác đồ paclitaxel - carboplatin điều trị sau kháng TKIs thế hệ 1, 2 không có đột biến *T790M* đó là bệnh nhân nếu có kiểm soát bệnh sẽ dừng sau 4 hoặc 6 chu kì do tác

dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi, gây tê bì tay chân, đa phần các bệnh nhân phải chuyển sang hoá chất bước tiếp theo (pemetrexed, docetaxel, gemcitabine...), do đó có thể khó đánh giá tách rời hiệu quả của phác đồ paclitaxel - carboplatin, tuy nhiên với kết quả của nghiên cứu cho thấy điều trị paclitaxel-carboplatin đem lại lợi ích sống thêm cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng TKIs không có đột biến *T790M*.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị paclitaxel-carboplatin sau kháng thuốc EGFR TKIs thế hệ 1, 2, không có đột biến *T790M* trên mẫu mô hoặc sinh thiết lỏng, chúng tôi ghi nhận thời gian trung vị OS là 16,9 tháng, và yếu tố toàn trạng ECOG, thời gian PFS trung bình bước 1 điều trị với TKIs trước đó ảnh hưởng đến thời gian trung vị OS.

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. Davis F, Dolecek T, Mccarthy B, Villano J. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro-Oncol.* 2012;14:1171-1177.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.*

2009;361(10):947-957.

5. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334.

6. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640.

7. Wu YL, Mok TSK, Han JY, et al. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Ann Oncol.* 2019;30:ix158.

8. Metro G, Chiari R, Mare M, et al. Carboplatin plus pemetrexed for platinum-pretreated, advanced non-small cell lung cancer: A retrospective study with pharmacogenetic evaluation. *Cancer Chemother Pharmacol.*

2011;68(6):1405-1412.

9. Scagliotti GV. Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Sel Proc Fromthe Chemother Found Symp Innov Cancer Ther Tomorrow.* 2005;32:S5-S8.

10. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1539-1549.

11. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550.

12. El-Shenshawy HM, Taema S, El-Zahaf E, El-Beshbeshi W, Sharaf Eldeen D, Fathy A. Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: The standard every 3-weeks versus weekly paclitaxel with carboplatin. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2012;61(4):485-493.

Summary

SURVIVAL OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS OF PACLITAXEL – CARBOPLATIN CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER ACQUIRED RESISTED TO FIRST- AND SECOND-GENERATIONS OF EGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS

This study aimed to evaluate survival outcomes and to analyze prognostic factors affected to median overall survival of paclitaxel - carboplatin chemotherapy for the treatment of advanced/ metastatic non-small cell lung cancer resisted to first- and second- generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors without presence of T790M mutation at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. This was a retrospective and prospective analysis of 55 patients with advanced/ metastatic metastatic non-small cell lung carcinoma were diagnosed and treated at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. Our study showed that a mean progression-free survival (PFS) was 5.39 ± 2.2 months (range, 2 - 30 months), median PFS was 5.0 months. Mean overall survival (OS) was 17.4 ± 2.3 months and a median

OS was 16.9 months. The 1-year and 2-year OS were 68.3% and 35.1%, respectively. The univariate analysis showed that ECOG and the mean PFS of TKIs treatment were risk factors significantly affected mean OS. Paclitaxel - carboplatin chemotherapy is one of regimen choices for patients with non-small cell lung cancer after acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors without presence of *T790M* mutation with a mean overall survival (OS) of 17.4 ± 2.3 months and a median OS of 16.9 months.

Keywords: non-small cell lung cancer, advanced/ metastatic stage, Resistance to EGFR TKIs, paclitaxel-carboplatin.