

cơ suy dinh dưỡng [4], [6], [7], kết quả đều tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ suy dinh dưỡng trên nhóm bệnh tim bẩm sinh có tím cao hơn so với nhóm không tím.

4.2.3. Liên quan giữa tỷ lệ suy dinh dưỡng với tiền sử sản khoa. Kết quả nghiên cứu mối liên quan giữa tỷ lệ suy dinh dưỡng với tiền sử sản khoa cho thấy, trong 82 trẻ sinh đủ tháng có 41 bệnh nhi có suy dinh dưỡng (chiếm 50%) tỷ lệ này trong 23 bệnh nhi sinh thiếu tháng là 69,6%, Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,055$.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng ở nhóm trẻ có cân nặng khi sinh lớn hơn 2500gr là 39,6% và nhóm có cân nặng nhỏ hơn 2500 gr là 93,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$.

Theo Đoàn Quốc Hưng [3], kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ mắc bệnh tim bẩm sinh có cân nặng khi sinh thấp hơn 2500gr nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn 3,04 lần so với nhóm trẻ cân nặng khi sinh > 2500gr ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước. Từ kết quả này cho thấy, yếu tố cân nặng lúc sinh cho thấy công tác phòng chống suy dinh dưỡng cần tích cực ngay từ việc tăng cường nhận thức của các bà mẹ từ thời kỳ mang thai, cần đi khám định kỳ và bổ sung dinh dưỡng hợp lý.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ có liên quan đến cân nặng khi sinh và phân loại bệnh tim bẩm sinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ môn Nhi - Trường Đại học Hà Nội (2013)**, "Bệnh tim bẩm sinh ở trẻ em", Bài giảng nhi khoa, tập 2, NXB Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 15-35.
- Đoàn Quốc Hưng, Triệu Thị Huyền Trang (2018)**. Tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân nhi tim bẩm sinh tại Khoa Phẫu thuật Tim mạch - Lồng Ngực bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Tạp chí Ngoại khoa, 6.
- Nguyễn Xuân Ninh 2016**, "Đánh giá tình trạng dinh dưỡng", Sách giáo khoa nhi khoa tập 1, NXB Y học, tr. 119-124.
- Vũ Văn Quý (2019)**, "Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh tim bẩm sinh tại bệnh viện Nhi trung ương", Luận văn thạc sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
- Hoàng Thị Tín, Lê Nguyễn Thanh Nhân (2014)**, "Tình trạng dinh dưỡng ở trẻ mắc bệnh tim bẩm sinh trước và sau phẫu thuật chỉnh tim", Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 4.
- Doãn Thị Thu (2017)**, "Nghiên cứu tình trạng suy dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi bị tim bẩm sinh", Luận văn thạc sỹ - Bác sỹ nội trú, Trường đại học Y dược Huế.
- Okoromah C. A., Ekure E. N., Lesi F. E., et al. (2011)**, "Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study. 96(4), 354-360.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CERITINIB TRÊN BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN ALK TẠI BỆNH VIỆN K

Đinh Khắc Dũng*, Vũ Hồng Thăng*, Nguyễn Thị Thái Hòa*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến ALK bằng ceritinib và một số tác dụng không mong muốn của thuốc. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến ALK được điều trị bằng ceritinib tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 5/2022. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 41 bệnh nhân. Tuổi trung bình

49 tuổi, tỷ lệ nữ 53,7%, nam 46,3%. Tỷ lệ đáp ứng: 4,9% đáp ứng toàn bộ, 68,3% đáp ứng một phần, 14,6% bệnh ổn định, bệnh tiến triển 12,2%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 19,9 tháng (6,2-33,6 tháng). Tác dụng không mong muốn: Tiêu chảy 73,2% (2,4% độ 3), Tăng men gan 41,5% (2,4% độ 3). Mệt mỏi 19,5%, đau bụng 34,1%, buồn nôn 46,3%, hạ bạch cầu 2,4%, thiếu máu 7,3% chủ yếu ở độ 1, không có trường hợp nào độ 3,4.

Từ khóa: Ceritinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen ALK

SUMMARY

TO EVALUATE THE TREATMENT OUTCOMES FOR PATIENTS WITH STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH CERITINIB AT VIET NAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: To evaluate the treatment outcomes

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Khắc Dũng

Email: dunghmuy1a@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.8.2022

Ngày duyệt bài: 19.8.2022

for patients with non small cell lung cancer stage IV with ceritinib and some adverse events the drug. **Patients and method:** A retrospective combined prospective study. The patient diagnosed non small cell lung cancer stage IV at Vietnam National Cancer Hospital, from January 2018 to May 2022 treat with ceritinib. **Results:** 41 patients median age at diagnosis was 49, 53.7% female, 46.3% male. The response rate: 4.9% complete response, 68.3% partial response disease, 14.6% stable disease, 12.2% progression disease. Median progression free survival was 19.9 months (6.2 months-33.6 months). To the adverse events of ceritinib: Diarrhea 73.2% (2.4% at grade 3). Increased ALT, AST were 41.5% (2.4% grade 3). Fatigue 19.5%, abdominal pain 34.1%, nausea 46.3%, neutrophils 2.4%, anemia 7.3% mainly at grade 1, no one had grade 3, 4.

Keyword: ceritinib in stage IV non small cell lung cancer with ALK-rearranged

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, theo Globocan 2020 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11,4% các loại ung thư nói chung, là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc đứng đầu ở nam giới và đứng thứ 2 ở cả hai giới¹. Tại Việt Nam ung thư phổi xếp hàng thứ 2 về số ca mắc mới và là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả hai giới¹. Bệnh phát hiện chủ yếu ở giai đoạn muộn điều trị hóa trị có tỷ lệ đáp ứng thấp và nhiều độc tính. Trong những năm gần đây cùng với sự phát triển của y học phân tử, rất nhiều các đột biến gen trong ung thư phổi được phát hiện mở ra các hướng điều trị mới hiệu quả và giảm được các tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ đột biến gen ALK chiếm khoảng 3-7% trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ^{1,2}. Trên thế giới các thuốc nhắm đích ALK như Ceritinib, đã chứng minh được hiệu quả điều trị cao hơn và ít tác dụng phụ hơn khi so sánh với hóa trị liệu được chứng minh qua nhiều nghiên cứu như ASCEND-3, ASCEND-4^{3,4}. Tại Việt Nam hiện nay các thuốc điều trị tác động lên đích ALK từ đã được chấp thuận để điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen ALK. Đã có các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các thuốc kháng ALK này trên các bệnh nhân, tuy nhiên tại bệnh viện K chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của Ceritinib trong các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của Ceritinib trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen ALK.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen ALK được điều trị bằng Ceritinib tại bệnh viện K từ 1/2018 đến 5/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

- Có đột biến gen ALK: thực hiện trên mẫu mô hoặc mẫu máu, mẫu dịch (màng phổi, màng tim, ổ bụng...) bằng các kỹ thuật hóa mô miễn dịch, FISH, giải trình tự gen.

- Tuổi > 18, PS=0-3

- Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Ceritinib.

- Bệnh nhân hoặc người đại diện đồng ý tham gia điều trị và cho phép sử dụng các dữ liệu cá nhân phục vụ cho nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không có đột biến gen ALK.

- Bệnh nhân suy gan, suy thận hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị Ceritinib.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

Cỡ mẫu: mẫu thuận tiện, dự kiến 40 bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

3.1.1. Đặc điểm tuổi

Bảng 1: Đặc điểm nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 60	28	68,3
60-69	10	24,4
≥ 70	3	7,3

Nhận xét:

- Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 49 tuổi

- Nhóm tuổi thường gặp nhất dưới 60 tuổi, chiếm tỉ lệ 68,3%, nhóm tuổi 60-69 chiếm 24,4%, nhóm tuổi trên 70 tuổi chiếm 7,3%.

3.1.2. Đặc điểm giới

Bảng 2: Đặc điểm về giới trong nghiên cứu

Giới	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nam	19	46,3
Nữ	22	53,7

Nhận xét: Nữ giới chiếm tỷ lệ nhiều hơn với 53,7%, nam giới chiếm 46,3%

3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3: Các triệu chứng lâm sàng

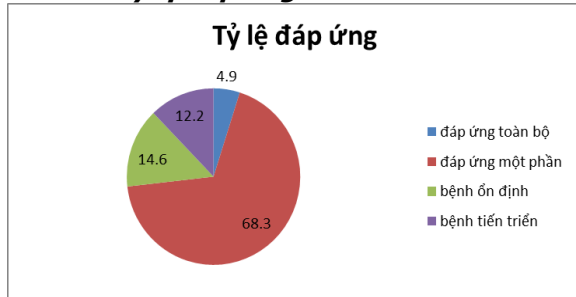
Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Ho khan	17	41,5

Ho máu	9	22,0
Đau tức ngực	24	58,5
Khó thở	12	29,3
Khàn tiếng	1	2,4
Phù áo khoác	0	0
Hạch thượng đòn	12	29,3
Gầy sút	8	19,5

Nhận xét: Triệu chứng hay gặp nhất: 58,8% đau tức ngực, 41,5% ho khan. Khó thở, hạch thượng đòn đều có tỷ lệ 29,3%. Ho máu, gầy sút cân, khàn tiếng lần lượt là 22%, 19,5%, 2,4%.

3.2 Kết quả điều trị

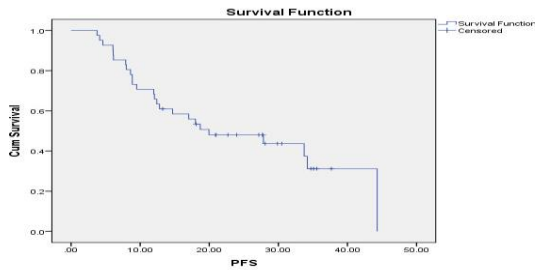
3.2.1 Tỷ lệ đáp ứng



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng

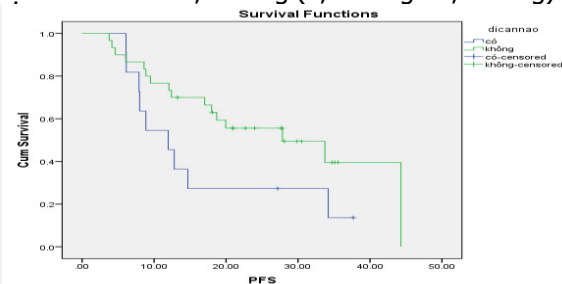
Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 4,9%, đáp ứng một phần là 68,3%, bệnh ổn định là 14,6%, bệnh tiến triển 12,2%.

3.2.2 Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 19,9 tháng (6,2 tháng-33,6 tháng).



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo tình trạng di căn não

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở nhóm không di căn não 27,8 tháng so với có di căn não 11,9 tháng (P=0,069).

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn

Tác dụng phụ	ĐỘ 1 – 2		ĐỘ 3 – 4	
	n	%	n	%
Mệt mỏi	8	19,5	0	0
Đau bụng	14	34,1	0	0
Tiểu chảy	29	70,8	1	2,4
Táo bón	3	7,3	0	0
Buồn nôn	19	46,3	0	0
Hạ hồng cầu	3	7,3	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	1	2,4	0	0
Hạ tiểu cầu	0	0	0	0
Tăng GOT	16	39,1	1	2,4
Tăng GPT	16	39,1	1	2,4

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn hay gặp: tiêu chảy 73,2%, có 2,4% độ 3. Tăng AST, ALT 41,5%, có 2,4% độ 3. Các tác dụng phụ khác: buồn nôn, đau bụng, mệt mỏi, táo bón, thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính có tỷ lệ lần lượt 46,3%, 34,1%, 19,5%, 7,3%, 7,3%, 2,4% đều ghi nhận ở độ 1, 2, không có trường hợp nào độ 3, 4.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng

❖ **Tuổi, nhóm tuổi và tỷ lệ giới:** Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 49, nhóm tuổi chủ yếu dưới 60 tuổi với tỷ lệ 68,3%, nữ chiếm tỷ lệ 53,7%, nam chiếm tỷ lệ 46,3%. Trong nghiên cứu của Soria vs CS tuổi trung bình là 55 tuổi, nhóm dưới 65 tuổi chiếm 78%, tỷ lệ nữ 54%, nam chiếm tỷ lệ 46%, nghiên cứu của Kim và CS độ tuổi trung bình 55 tuổi, tỷ lệ nữ 55%, tỷ lệ nam 47%. Nghiên cứu của Nishio và CS tuổi trung bình 56 tuổi, nhóm tuổi thường gặp dưới 65 tuổi chiếm tỷ lệ 75,8%, tỷ lệ nữ 59,7%, tỷ lệ nam 40,3%^{3,4}. Như vậy có sự tương đồng về tỷ lệ giới trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả nước ngoài.

❖ **Các triệu chứng lâm sàng:** Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng hay gặp nhất: 58,8% đau tức ngực, 41,5% ho khan. Khó thở, hạch thượng đòn đều có tỷ lệ 29,3%. Ho máu, gầy sút cân, khàn tiếng lần lượt là 22%, 19,5%, 2,4%. Nghiên cứu Hàn Thị Thanh Bình triệu chứng thường gặp: ho khan và ho có đờm 78,6%, ho máu 20,2%, đau ngực 54,8%, gầy sút cân 73,8%. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với các nghiên cứu khác nhận xét về triệu chứng lâm sàng trong bệnh ung thư phổi⁵.

3.3 Kết quả điều trị

❖ **Tỷ lệ đáp ứng.** Kết quả theo biểu đồ 1 trong nghiên cứu: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 4,9%, đáp ứng một phần 68,3%, bệnh ổn định 14,6%, bệnh tiến triển 12,2%. Trong nghiên cứu của Nishio tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 1,6%, đáp ứng một phần 66,1%, bệnh ổn định 21,8%, bệnh tiến triển 4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng về tỷ lệ đáp ứng một phần với tác giả Nishio nhưng tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn và bệnh ổn định thấp hơn, có thể lý giải do cỡ mẫu bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn của tác giả⁴.

❖ **Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.** Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả theo biểu đồ 2 trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 19,9 tháng (6,2 tháng-33,6 tháng). Nghiên cứu của Soria trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 16,6 tháng (95%CI 12,6 tháng-27,2 tháng). Nghiên cứu của Nishio trung vị sống thêm không bệnh tiến triển 16,6 tháng, kết quả đánh giá của nhóm kiểm chứng độc lập của nghiên cứu này là 19,4 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trên^{3,4}.

❖ **Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo tình trạng di căn não.** Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả: trung vị thời gian sống thêm bệnh tiến triển của nhóm không di căn não và nhóm di căn não là 27,8 tháng so với 11,9 tháng (P=0,069), kết quả có xu hướng kéo dài thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm không di căn não hơn nhóm di căn não. Trong nghiên cứu của Soria trung vị thời gian sống thêm không bệnh của nhóm không di căn não 26,3 tháng, trong khi nhóm di căn não có kết quả thấp hơn là 10,3 tháng³.

3.4 Tác dụng không mong muốn

❖ Tác dụng không mong muốn ghi nhận có độ nặng: tiêu chảy 73,2%, độ 3 chiếm 2,4%; tăng AST, ALT 41,5%, độ 3 chiếm 2,4%. Trong nghiên cứu của Soria và CS độc tính tiêu chảy 85%, có 5% độ 3,4, tăng AST 60% (31% độ 3,4), tăng ALT 53% (17% độ 3,4). Nghiên cứu của Kim và CS, độc tính tiêu chảy 80% (độ 3 chiếm 6%), tăng ALT 15% (3% độ 3), tăng ALT 23% (8% độ 3)^{3,6}. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có điểm tương đồng với các nghiên cứu của tác giả trên, các bệnh nhân có bệnh lý về gan được điều trị kiểm soát bệnh nền khi điều trị cùng ceritinib nên độc tính độ 3 tăng ALT, AST thấp hơn.

❖ Tác dụng không mong muốn ghi nhận mức độ nhẹ: buồn nôn, đau bụng, mệt mỏi, táo bón, thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính có tỷ lệ

lần lượt 46,3%, 34,1%, 19,5%, 7,3%, 7,3%, 2,4% đều ghi nhận ở độ 1, 2, không có trường hợp nào độ 3, 4. So sánh với nghiên cứu của tác giả Soria: độc tính buồn nôn 69% (3% độ 3), đau bụng 25% (2% độ 3), mệt mỏi 29% (4% độ 3,4), táo bón 19%, thiếu máu 15% (2% độ 3,4), hạ bạch cầu 5%. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gặp độc tính độ 3,4 thấp hơn nghiên cứu của Soria, các bệnh nhân khi có độc tính được theo dõi, điều chỉnh liều theo khuyến cáo³.

V. KẾT LUẬN

5.1. Kết quả điều trị

❖ Tỷ lệ đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn (4,9%), đáp ứng một phần (68,3%), bệnh ổn định (14,6%), bệnh tiến triển 12,2%.

❖ Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển 19,9 tháng.

❖ Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển có xu hướng tăng ở nhóm không di căn não so với nhóm di căn não (27,8 tháng so với 11,9 tháng, P=0,069)

5.2. Tác dụng không mong muốn

❖ Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết: tiêu chảy 73,2% (2,4% độ 3). Tăng AST, ALT 41,5% (2,4% độ 3), buồn nôn, đau bụng, mệt mỏi, táo bón, thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính có tỷ lệ lần lượt 46,3%, 34,1%, 19,5%, 7,3%, 7,3%, 2,4%, không có trường hợp nào độ 3,4.

❖ Tác dụng mong muốn trên hệ tạo huyết: thiếu máu 7,3%, hạ bạch cầu trung tính 2,4%, không có trường hợp hạ độ 3,4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today.** <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 23/03/2019.
2. **Grande E., Bolós M.-V., và Arriola E. (2011).** Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment. *Mol Cancer Ther*, **10(4)**, 569-579.
3. **Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, et al (2017).** First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 389 (10072): 917-929.
4. **Nishio M, Felip E, Orlov S, et al (2019).** Final Overall Survival and Other Efficacy and Safety Results From ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALKi-Naive Patients With ALK-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol*. 5(4):609-617.
5. **Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2018).** Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIB, IV bằng hóa trị phức đồ kết hợp cisplatin với paclitaxel hoặc etoposid. Luận văn tiến sĩ chuyên ngành ung thư, trường Đại học Y Hà Nội.
6. **Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al (2016).** Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 17(4):452-463.