

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN GEN T790M THỬ PHÁT BẰNG THUỐC ỨNG CHẾ TYROSINE KINASE THẾ HỆ 3 - OSIMERTINIB

Nguyễn Thị Bích Phượng*, Đỗ Hùng Kiên*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thử phát được điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 – osimertinib. Đánh giá đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng. 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến T790M thử phát, được điều trị bằng thuốc kháng tyrosine kinase thế hệ 3 - osimertinib từ 1/2018 đến tháng 06/2022; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và liên quan đáp ứng điều trị với một số yếu tố. **Kết quả:** Tuổi trung bình $55,6 \pm 12,4$; hay gặp ở nữ giới 52,4%, đa phần người bệnh không hút thuốc 83,3%. Khoảng thời gian điều trị bước một >12 tháng chiếm đến 60,1% các trường hợp. Tiến triển tại phổi hay gặp nhất với 54,8%. Vị trí sinh thiết lại nhiều nhất là hạch ngoại vi với 46,2%; 38,1% trường hợp phát hiện bằng mẫu máu, 9,5% trường hợp mẫu âm tính được khẳng định lại bằng mẫu mô. Đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn đạt 2,4%, đáp ứng một phần 78,6%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92,9%. Đáp ứng tổn thương di căn hệ thần kinh trung ương thu được rất cao 87,5%. Nhóm có chỉ số toàn trạng tốt ECOG < 2 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có thể trạng kém ECOG ≥ 2 . Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc và tình trạng đột biến gen EGFR hay kết quả T790M bằng mẫu máu hoặc mẫu mô. **Kết luận:** Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thử phát thường gặp ở nữ giới, không hút thuốc và có thời gian điều trị bước 1 hơn 12 tháng. Điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ 3 osimertinib có tỉ lệ đáp ứng cao, đặc biệt với tổn thương di căn hệ thần kinh trung ương

Từ khóa: Ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 3, ung thư phổi không tế bào nhỏ đột biến T790M thử phát.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND PRELIMINARY RESULTS OF TREATMENT ACQUIRED T790M MUTATION NON-SMALL LUNG CANCER WITH THIRD GENERATION TKIs – OSIMERTINIB

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Phượng
Email: dr.phuongnguyen0601@gmail.com
Ngày nhận bài: 27.7.2022
Ngày phản biện khoa học: 20.9.2022
Ngày duyệt bài: 27.9.2022

Objectives: The aims of our study were to access clinical characteristics and investigate response rate and related factors of third-generation tyrosine kinase in acquired T790M mutation NSCLC. **Patients and Methods:** Clinical trial, no control group. From January 2018 to June 2022, we enrolled 42 patients have acquired T790M mutation. All patients were treated with osimertinib. Tumor response rate, other related factors were determined. **Results:** Mean age 55.6 ± 12.4 ; female 52.4%, non-smokers 83.3%. Duration of first-line treatment >12 months was 60.1%. Primary tumor progression was the most common with 54.8%. The most re-biopsy site is peripheral lymph nodes with 46.2%; 38.1% of cases detected T790M mutation by blood samples, 9.5% of cases of negative blood samples were confirmed by tissue samples. Complete response 2.4%. Partial response rate was 78.6%. Disease control rate was 92.9%. CNS response rate was very impressive 85.7%. Good performance status has high response rate. Age, gender, smoking status, EGFR mutation and T790M detected by blood or tissue are not related to response rate respectively. **Conclusion:** Advanced non-small cell lung cancer patients has acquired T790M gene mutation are common in female, non-smokers, and have a duration of first-line therapy of more than 12 months. Osimertinib has a high response rate, especially with CNS metastases.

Keywords: third-generation tyrosine kinase, acquired T790M mutation lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2020), ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 2,2 triệu ca mới mắc và hơn 1,8 triệu ca tử vong hàng năm [1]. Tại Việt Nam, theo ghi nhận năm 2020, tỷ lệ bệnh nhân mắc mới UTP lớn thứ hai chỉ sau ung thư gan với hơn 26 nghìn ca; chiếm 14,4% trong tất cả các loại ung thư [1]. Bệnh thường phổ biến ở giới nam nhiều hơn nữ. Các yếu tố nguy cơ của UTP bao gồm hút thuốc lá, môi trường,..[2]

Trong những năm gần đây, những tiến bộ và hiểu biết trong sinh học phân tử bệnh ung thư phổi, các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào – TKI thế hệ 1 đã được áp dụng trong điều trị cho hiệu quả cao với thời gian sống thêm được cải thiện rõ rệt so với hóa trị. Chính vì vậy,

các thuốc TKIs thế hệ 1 đã được coi là điều trị tiêu chuẩn đối với ung thư phổi giai đoạn tiến triển di căn có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên các thuốc này còn nhiều tác dụng phụ ngoại ý trên da hay tăng men gan, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các thuốc thế hệ 1 chỉ khoảng 9-13 tháng. Sau khi tiến triển với TKIs thế hệ 1, bệnh nhân quay trở lại điều trị với hóa trị, mặc dù vậy kết quả điều trị thường ít khả quan.

Hiện nay, việc phát hiện đột biến T790M là đột biến kháng thuốc thứ phát hay gặp nhất đối với các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ 1, với khoảng 60% các trường hợp. Thuốc osimertinib là chất ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) thế hệ 3 với cơ chế ức chế không thuận nghịch thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptors - EGFRs) có đột biến nhạy cảm (EGFRm) và đột biến T790M thứ phát với TKI. Nhờ hiệu quả và độ an toàn đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng AURA1, AURA2 và AURA3, từ tháng 11/2015, osimertinib đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA phê duyệt trong chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa và di căn sau thất bại TKIs thế hệ 1 có đột biến T790M thứ phát [3]. Ở Việt Nam, osimertinib (Tagrisso) đã được Bộ Y tế cấp phép và bắt đầu sử dụng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn từ tháng 1/2018. Hiện tại, ít có nghiên cứu hoặc báo cáo nào đánh giá kết quả của osimertinib trong điều trị bước sau ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến T790M thứ phát tại Việt Nam. Các nghiên cứu chủ yếu về tỷ lệ đột biến gen 790M thứ phát, hoặc báo cáo một vài trường hợp điều trị bệnh với thuốc. Chưa có nghiên cứu báo cáo hiệu quả của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu sau:

- *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen T790M thứ phát từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2022.*

- *Đánh giá đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, thất bại sau điều trị TKIs thế hệ 1 hoặc thế hệ 2, có đột biến T790M thứ phát, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 3 - osimertinib từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2022.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định UTP típ mô bệnh học không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV (theo tiêu chuẩn của AJCC 2017) hoặc giai đoạn tái phát di căn.

- BN đã thất bại điều trị với các thuốc TKI thế hệ 1 (gefitinib/erlotinib) hoặc thế hệ 2 (afatinib) trước khi được điều trị với osimertinib.

- Có đột biến EGFR T790M dương tính được xác định qua xét nghiệm RT-PCR hoặc NGS.

- Tình trạng đột biến T790M được xác định bằng mẫu mô khối u cố định trong khối nền (FFPE) hoặc mẫu huyết tương hoặc dịch thể tiết khối u (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng)

- Được điều trị bằng osimertinib ít nhất 2 chu kì tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Có hồ sơ bệnh án thông tin điều trị và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh không tiến triển hay không có tác dụng mong muốn nghiêm trọng).

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

- Bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc đang mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục,....

2.2. Phương pháp nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng

- Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng

Bước 2: Điều trị bằng osimertinib (Tagrisso) 80mg, uống ngày 1 viên đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và mối liên quan đến một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

2.3. Xử lý số liệu. Nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: dùng phần mềm SPSS 20.0

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình: Test ANOVA ($p < 0,05$). So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p < 0,05$).

2.4. Vấn đề y đức

- Lợi ích của nghiên cứu: Các nghiên cứu trên thế giới đã cho kết quả tốt điều trị thuốc nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen T790M thứ phát, thuốc cũng đã được chấp thuận điều trị và lưu hành tại Việt Nam, việc đánh giá kết quả điều trị giúp bác sỹ lâm sàng có cơ sở dữ liệu nhằm phục vụ điều trị

cho bệnh nhân.

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. 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 NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình 55,6 ± 12,4. Min 30. Max 85			
Giới	Nam	20	47,6
	Nữ	22	52,4
Hút thuốc	Có	11	16,7
	Không	31	83,3
PS	< 2	35	83,3
	≥ 2	7	16,7
Tình trạng đột biến EGFR trước	Đột biến exon 19	25	59,5
	Đột biến exon 21	15	35,7
	Khác	2	4,8
Thuốc sử dụng bước 1	Erlotinib	20	47,6
	Gefitinib	18	42,9
	Afatinib	4	9,5
Thời gian điều trị bước 1	≤12 tháng	13	30,9
	>12 tháng	29	69,1

Nhận xét: - Tuổi trung bình là 55,6 ± 12,4. Tuổi cao nhất là 85 và thấp nhất là 30 tuổi.

- Nữ giới chiếm đến 52,4%, đa phần bệnh nhân không hút thuốc chiếm 83,3%
- Có 16,7% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém (PS ≥ 2)
- Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 55,2%. Còn lại 44,8% trường hợp có đột biến tại exon 21.
- 9,5% được điều trị bằng TKIs thế hệ 2.
- Phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%.

Bảng 2: Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm tìm T790M

Đặc điểm		n	%
Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm T790M	Mẫu máu	16	38,1
	Mẫu mô	22	52,4
	Mẫu mô khi mẫu máu âm tính	4	9,5
Vị trí sinh thiết lại mẫu mô (n=26)	U nguyên phát phổi	3	11,5
	Tổn thương di căn gai	9	24,6
	Hạch trung thất	2	7,7
	Hạch ngoại vi di căn	12	46,2

Nhận xét: - 16/42 bệnh nhân được phát hiện T790M bằng mẫu máu chiếm 38,1%

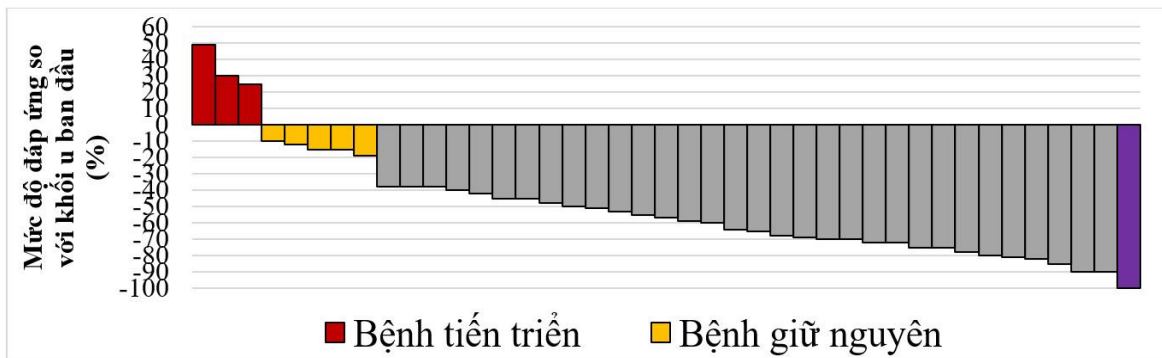
- Hạch ngoại vi là vị trí sinh thiết lại mẫu mô nhiều nhất chiếm 46,2%.

3.2. Kết quả đáp ứng điều trị

Bảng 3: Đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n=42)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	2,4
Đáp ứng một phần	33	78,6
Bệnh giữ nguyên	5	11,9
Bệnh tiến triển	3	7,1
Tổng	42	100

Nhận xét: 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 2,4%; 78,6% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%. 3/42 bệnh nhân tiến triển (7,1%).



Biểu đồ 1. Mức độ đáp ứng

Nhận xét: Đa phần bệnh nhân đạt mức độ đáp ứng cao giảm trên 60% thể tích khối u chiếm 19/33 bệnh nhân (57,6%).

Bảng 4. Đáp ứng tổn thương não

Đáp ứng tổn thương não (n=16)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có đáp ứng	14	57,1
Giữ nguyên	1	14,3
Tiến triển	1	28,6
Tổng	16	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng tổn thương trên não cao chiếm 14/16 bệnh nhân (87,5%). Có 1 bệnh nhân tổn thương giữ nguyên được điều trị thêm với xạ trị gammaknife. 1 bệnh nhân tiến triển cùng với tổn thương tiến triển ngoài não.

Bảng 5. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố

Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tuổi	≤ 65	28	80,0	7	20,0	35	100	0,725
	> 65	6	85,7	1	14,3	7	100	
Giới	Nam	16	80,0	4	20,0	20	100	0,881
	Nữ	18	81,8	4	18,2	22	100	
Tình trạng hút thuốc	Không	25	80,6	6	19,4	31	100	0,932
	Có	9	81,8	2	18,2	11	100	
Đột biến EGFR (n=40)	Exon 19	21	84,0	4	16,0	25	100	0,157
	Exon 21	12	80,0	3	20,0	15	100	
Xét nghiệm T790M	Máu	13	81,3	3	18,8	16	100	0,969
	Mô	21	80,8	5	19,2	26	100	
PS trước điều trị (ECOG)	ECOG < 2	29	82,3	6	17,7	35	100	0,048
	ECOG ≥ 2	5	74,1	2	25,9	7	100	

Nhận xét: Nhóm có chỉ số toàn trạng tốt ECOG < 2 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có thể trạng kém ECOG ≥ 2 (p = 0,048)

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc và tình trạng đột biến gen EGFR hay xét nghiệm tìm T790M mẫu máu hoặc mẫu mô (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

***Tuổi, giới:** Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình là 55,6 ± 12,4. Tuổi cao nhất là 85 và thấp nhất là 30 tuổi. Kết quả này cho thấy độ tuổi của nhóm nghiên cứu thấp hơn trung bình bệnh nhân ung thư phổi nói chung. Đây cũng là đặc điểm của nhóm bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, nữ giới chiếm đến 52,4%; trong khi các nghiên cứu về ung thư phổi nói chung nam giới chiếm phần lớn [2]. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nam giới, đặc biệt là nhóm nữ không hút thuốc, phổ biến tại các nước phương Đông trong đó có Việt Nam [4]. Hơn nữa nữ giới có tỷ lệ gặp đột biến thứ phát T790M cũng cao hơn so với nam giới.

***Hút thuốc:** Nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chỉ chiếm 16,7%. Kết quả này thấp hơn nhiều nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng ung thư phổi trong nước. Theo tác giả Nguyễn Hoài Nga (2014), tỷ lệ hút thuốc là 90,2% [5]. Điều này có thể giải thích do phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nữ giới. Hơn nữa, các nghiên cứu về đột biến gen EGFR, hay nghiên cứu về đột biến T790M thứ phát cũng cho thấy, nhóm bệnh nhân không hút thuốc có tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M cao hơn nhóm hút thuốc hoặc đã từng hút thuốc.

***Đặc điểm đột biến và điều trị bước 1:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy, với các đột biến EGFR bước 1, tỷ lệ đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 59,5%; 35,7% trường hợp có đột biến tại exon 21. Đối với các thuốc điều trị, chỉ 9,5 bệnh nhân được điều trị bằng TKIs thế hệ 2. Đa phần bệnh nhân được điều trị TKIs thế hệ 1, trong đó 47,6% bệnh nhân điều trị với erlotinib. Về thời gian điều trị bước 1, phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu AURA1, AURA2 hay AURA3 [6]. Kết quả về đột biến EGFR trong điều

trị bước 1 của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đây trên nhóm bệnh nhân châu Á. Trong nghiên cứu PIONEER, trong số 121 bệnh nhân Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến EGFR là 64,2%; đột biến ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp sau đó là exon 21, đột biến ở những vị trí khác chiếm tỷ lệ nhỏ [7]. Trong nghiên cứu phân tích của nhóm bệnh nhân người Nhật Bản trong nghiên cứu AURA3 cũng cho thấy, phần lớn bệnh nhân có đột biến exon 19, chiếm 56,1%. Đột biến exon 21 ít gặp hơn chiếm 39,1%. Đột biến khác chỉ gặp 4,8% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi gặp 2 trường hợp đột biến khác bao gồm 1 trường hợp đột biến exon 19 kèm theo đột biến S768I và một trường hợp đột biến G719X. Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy các đột biến này là hiếm gặp, đặc biệt là khi xuất hiện đột biến T790M thứ phát.

4.2. Kết quả điều trị. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh được đánh giá khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 năm 2009. Kết quả cho thấy 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 2,4% ; 78,6% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%. 3/42 bệnh nhân tiến triển (7,1%). Về mức độ đáp ứng, đa phần bệnh nhân đạt mức độ đáp ứng cao giảm trên 60% thể tích khối u chiếm 19/33 bệnh nhân (57,6%). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới. Thử nghiệm AURA3, tỷ lệ đáp ứng đạt 71%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 1%. Trong 411 bệnh nhân có đột biến EGFR T790M dương tính trước khi điều trị trong nghiên cứu đoàn hệ mở rộng AURAex và AURA2, trị số ORR tổng quát theo đánh giá của BICR là 66% (95% CI: 61; 71). Ở bệnh nhân có đáp ứng đã được xác nhận bởi BICR, DOR trung vị là 12,5 tháng (95% CI: 11,1; NE). ORR theo BICR trong AURAex và AURA2 tương ứng là 62% (95% CI: 55; 68) và 70% (95% CI: 63; 77). Các nghiên cứu đều nhận thấy, đáp ứng thuốc đối với đột biến T790M là rất cao. Các nghiên cứu cũng nhận thấy rằng, tỷ lệ đáp ứng này cao hơn rất nhiều so với hóa trị bộ đôi Pemetrexed-Platinum chỉ dao động trong khoảng 30%. Và điểm đặc biệt hơn của thuốc đích so với hóa trị là thuốc còn có đáp ứng với tổn thương di căn thần kinh trung ương. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi là 85,7%. Dữ liệu về hiệu quả trên di căn hệ thần kinh trung ương trong nghiên cứu AURA3 cho thấy, tỷ lệ đáp ứng đạt rất cao 70% [6]. Nghiên cứu FLAURA, trong số 556 bệnh nhân, 128/556 (23%) bệnh nhân di căn hệ thần kinh trung ương. Hiệu quả trên thần kinh trung

ương theo tiêu chuẩn RECIST v1.1 trong nghiên cứu FLAURA [9] đã chứng minh có cải thiện đáng kể về mặt thống kê với tỷ lệ đáp ứng và giảm tỷ lệ tiến triển trên hệ thần kinh trung ương (HR=0,48, 95%CI: 0,26; 0,86, P=0,014). Kết quả nghiên cứu này cũng khẳng định một lần nữa về hiệu quả thuốc trên hệ thần kinh trung ương so với thuốc TKIs thế hệ 1 và 2.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, khi phân tích mối liên quan đáp ứng với một số yếu tố nhận thấy, nhóm có chỉ số toàn trạng tốt ECOG < 2 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm có thể trạng kém ECOG ≥ 2. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,048. Khi phân tích thêm về các yếu tố khác, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc và tình trạng đột biến gen EGFR hay xét nghiệm tìm T790M mẫu máu hoặc mẫu mô (p>0,05). Như vậy ngoài chỉ số toàn trạng, đáp ứng của thuốc không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố lâm sàng hay cận lâm sàng khác. Việc có hiệu quả chỉ trên nhóm có đột biến T790M thứ phát cho thấy mức độ dự báo đáp ứng rất tốt của xét nghiệm đột biến gen, đây cũng chính là tính ưu việt chọn lọc của điều trị đích so với hóa trị truyền thống.

V. KẾT LUẬN

5.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

- Tuổi trung bình là 55,6 ± 12,4; đa phần là nữ giới 52,4%.
- Đa phần bệnh nhân không hút thuốc chiếm 83,3%
- Có 16,7% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém (PS≥2)
- Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn 55,2%. 44,8% trường hợp có đột biến tại exon 21. 9,5% bệnh nhân được điều trị bằng TKIs thế hệ 2.
- Phần lớn bệnh nhân được sử dụng TKIs thế hệ 1-2 > 12 tháng chiếm 69,1%.
- 16/42 bệnh nhân được phát hiện T790M bằng mẫu máu chiếm 38,1%. Hạch ngoại vi là vị trí sinh thiết lại mẫu mô nhiều nhất chiếm 46,2%.

5.4. Kết quả đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan.

Kết quả đáp ứng điều trị đạt tỷ lệ cao với: 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 2,4%; 78,6% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 81%. 3/42 bệnh nhân tiến triển (7,1%). Đa phần bệnh nhân đạt mức độ đáp ứng cao giảm trên 60% thể tích khối u chiếm 19/33 bệnh nhân (57,6%).

Tỷ lệ đáp ứng tổn thương trên não cao chiếm 14/16 bệnh nhân (87,5%). Có 1 bệnh nhân tổn

thương giữ nguyên được điều trị thêm với xạ trị gammaknife. 1 bệnh nhân tiến triển cùng với tổn thương tiến triển ngoài não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et al (2021), Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA Cancer J Clin. 71(3), 209-249.
2. Trần Văn Thuận Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019), "Ung thư phổi", Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư, 176-187.
3. Khozin S., Weinstock C., Blumenthal G. M. et al (2017), Osimertinib for the Treatment of Metastatic EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, Clin Cancer Res. 23(9), 2131-2135.
4. Mai Trọng Khoa Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và CS (2016), Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai, Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2 (Cận lâm sàng-Hệ thống tạo huyết), 7.
5. Nguyễn Hoài Nga Bùi Diệu, Trần Văn Thuận, và CS (2014), Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010, Tạp chí Ung thư học Việt Nam. số 2, 7.
6. Mok T. S., Wu Y. L., Ahn M. J. et al (2017), Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, N Engl J Med. 376(7), 629-640.
7. Pan-Chyr Yang Yuankai Shi, Joseph Siu-kie Au, et al (2012), Molecular Epidemiological prospective study of EGFR mutation from Asian patients with advanced lung adenocarcinoma (PIONEER), J Clin Oncol. 30, 1534.
8. John T., Akamatsu H., Delmonte A. et al (2018), EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer, Lung Cancer. 126, 133-138.
9. Ramalingam S. S., Vansteenkiste J., Planchard D. et al (2020), Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC, N Engl J Med. 382(1), 41-50.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN CHẢY MÁU NÃO CẤP VÙNG NHÂN XÁM TRUNG ƯƠNG DO TĂNG HUYẾT ÁP

Hà Hữu Quý¹, Hồ Thanh Thùy², Võ Hồng Khôi^{1,2,3}, Nguyễn Thị Hoàng Yến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số yếu tố tiên lượng chảy máu não cấp vùng nhân xám trung ương do tăng huyết áp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu được thực hiện trên 121 bệnh nhân chảy máu não cấp nhân xám trung ương do tăng huyết áp điều trị tại Trung tâm thần kinh Bạch Mai từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,6 ± 11,5. Tỷ lệ nam/nữ 1,9. Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở các nhóm tuổi từ 45 tuổi trở lên đặc biệt là hai nhóm tuổi từ 55-64 (40,5%) và ≥ 65 (27,8%). Về mặt các yếu tố tiên lượng, nghiên cứu cho thấy, ở nhóm tuổi < 65 tuổi tỷ lệ tiến triển xấu là 27,4%, ở nhóm tuổi ≥ 65 tỷ lệ tiến triển xấu là 64,9%. Như vậy ở nhóm tuổi ≥ 65 tuổi tiên lượng kém hơn, p < 0,01, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Huyết áp tâm thu lúc vào viện ≥ 180 mmHg tiên lượng kém hơn với p < 0,05 khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm bệnh nhân có điểm Glasgow lúc vào viện ≤ 12 điểm có tỷ lệ tiến triển xấu cao gấp 0,412 lần nhóm có Glasgow > 12 điểm, OR nằm trong khoảng 0,173-0,986 không chứa 1, p < 0,05, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm

có tràn máu não thất, tỷ lệ tiến triển xấu (57,6%) cao hơn tỷ lệ tiến triển tốt (42,4%) với p < 0,05, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nghiên cứu được tiến hành trên 121 bệnh nhân chảy máu não cấp nhân xám trung ương do tăng huyết áp điều trị tại Trung tâm thần kinh Bạch Mai từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,6 ± 11,5. Tỷ lệ nam/nữ 1,9. Kết quả cho thấy các yếu tố có giá trị trong việc tiên lượng kết cục tồi ở bệnh nhân chảy máu não cấp vùng nhân xám trung ương do tăng huyết áp bao gồm: tuổi ≥ 65, huyết áp tâm thu lúc vào viện ≥ 180 mmHg, điểm Glasgow lúc vào viện ≤ 12 điểm, tràn máu não thất.

Từ khóa: Chảy máu não nhân xám trung ương, yếu tố tiên lượng

SUMMARY

PROGNOSIS OF ACUTE HYPERTENSIVE BASAL GANGLIA INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Objective: To describe clinical features acute hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage. **Subjects and methods:** a prospective, descriptive study of 121 patients with acute hypertensive basal ganglia intracerebral hemorrhage at Department of Neurology, Bach Mai Hospital from June 2021 to June 2022. **Results:** The mean age of the study group was 59.6 ± 11.5. Male/Female ratio 1.9. The prevalence is higher in age groups 45 years and older, especially two age groups 55-64 (40.5%) and 65 (27.8%) In terms of prognostic factors, the study showed in the age group < 65 years old, the bad progression rate

¹Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai,

²Đại học Y Hà Nội,

³Đại học Y Dược Đại học Quốc Gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hà Hữu Quý

Email: drhahuuquybm@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 20.9.2022

Ngày duyệt bài: 27.9.2022