

Candida là tác nhân phổ biến gây nhiễm nấm xâm lấn và các nhiễm trùng không xâm lấn do nấm. Trong đó, *C. albicans* là tác nhân gây bệnh chủ yếu ở bệnh phẩm máu, dịch vô trùng, phân, họng; đứng thứ 2 sau *C. tropicalis* ở bệnh phẩm nước tiểu.

Fluconazole là thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng nhiễm nấm, có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất với các loài Candida, đặc biệt đã xuất hiện các chủng *C. tropicalis* đề kháng cao với fluconazole và voriconazole. Amphotericin B còn nhạy cảm với chi Candida, cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocandins và flucytosine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW.** Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases - Estimate Precision. *Journal of Fungi.* 2017;3(4):57.
- Glöckner A.** Leitliniengerechte Therapie: Candidämie/invasive Candidiasis. *Mycoses.* 2010;53(s1):30-5.
- Cuenca-Estrella M.** Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clinical microbiology and infection: the*

official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20 Suppl 6:54-9.

- Bộ Y tế.** Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh. Nhà xuất bản Y học. 2017.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.** Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(12):1813-21.
- Eggimann P PD.** Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1429-48.
- Nguyễn Nhị Hà.** Tình hình nhiễm nấm xâm nhập và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng nấm phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai từ 2013-2017. Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội. 2017.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al.** Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2016;62(4):e1-50.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN KHÁNG ĐIỀU TRỊ ĐÍCH EGFR THỂ HỆ 1, 2

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị thuốc kháng tyrosine kinase (TKIS) EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiền cứu 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ nam giới chiếm 50,9%, tuổi trung bình 58,2 ± 8,2 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có liên quan hút thuốc lá chiếm 40% và tiền sử bệnh lý phổi tắc nghẽn mạn tính chiếm 23,6%. Triệu chứng lâm sàng thường gặp ung thư phổi giai đoạn muộn thường gặp ho, đau ngực và khó thở, chiếm lần lượt 80%; 74,5% và 60%. Thể trạng ECOG

1 chiếm 44,5%. Tần suất di căn hay gặp vị trí di căn xương (chiếm 67,3%), tiếp theo di căn phổi đối bên (63,6%), và màng phổi, màng tim (chiếm 58,2%). Có 64,7% bệnh nhân tiến triển vị trí u phổi và hạch ban đầu. Đa phần bệnh nhân được sinh thiết lại vị trí u phổi (chiếm 48,2%), dịch màng phổi (17,6%) tại thời điểm tiến triển. **Kết luận:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR thường gặp tuổi trung niên, không hút thuốc. Triệu chứng thường gặp là ho, đau ngực và khó thở, với tần suất hay gặp di căn xương và phổi đối bên tại thời điểm tiến triển thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, kháng TKIS.

SUMMARY

STUDY OF CLINICAL AND SUBCLINICAL FEATURES OF PATIENTS DIAGNOSED OF ADVANCED/METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER ACQUIRED RESISTED TO EGFR TKIS FIRST- AND SECOND-GENERATIONS

Objective: Describing the clinical and subclinical features of patients diagnosed of advanced/metastatic non-small cell lung cancer acquired

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.12.2022

Ngày duyệt bài: 12.12.2022

resistance to EGFR TKIs first- and second-generations at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022.

Patients and method: Retrospective and prospective analysis of 85 patients with advanced/metastatic non-small cell lung carcinoma acquired resistance to EGFR TKIs first- and second-generations were diagnosed and treated at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. **Results:** The average age was 58.2 ± 8.2 , rate of male patients was 50.9%. Rate of smoking accounted for 40% and rate of medical history of chronic obstructive pulmonary disease accounted for 23.6%. The common symptoms of advanced lung cancer patients were dry cough, chest pain and dyspnea, accounting for 80%; 74.5% and 60%, respectively. For performance status, ECOG 1 accounted for 44.5%. The common metastatic locations in our patients were bone, lung and pleural/pericardial metastases, accounting for 67.3%; 63.6% and 58.2%, respectively. There were 64.7% of cases had progressed in primary lung tumor and mediastinal nodes. Most of patients underwent lung tumor biopsies (48.2%), cellblock of pleural fluid (17.6%) at the time of progressive disease. **Conclusion:** Advanced/metastatic EGFR-positive non-small cell lung cancer often occurred in middle-older aged patients without history of smoking. The common clinical symptoms were dry cough, chest pain and dyspnea with presence of bone and lung metastases.

Keywords: Non-small cell lung cancer, advanced/ metastatic stage, resistance to EGFR TKIs.

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 tỉ 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 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 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 so với hóa trị, trung bình từ 9-13 tháng [3-5]. Đối với nhóm bệnh nhân tiến triển 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.

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 đề tài đánh giá và phân tích riêng trên nhóm bệnh nhân kháng EGFR thế hệ 1, 2. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu "Mô tả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị thuốc kháng tyrosine kinase (TKIS) EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển với thuốc điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 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 thuốc kháng tyrosine kinase EGFR thế hệ 1 hoặc 2 và tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST v1.1
- 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, 3

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

* Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu
- Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu
- Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện, ước tính khoảng 50-60 bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu

2.3. 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
- 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

*** 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 sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 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.

2.4. Xử lý số liệu. Các thuật toán thống kê

được sử dụng như sau:

+ So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T (T-Test).

+ Mỗi liên quan giữa đáp ứng với các yếu tố loại định tính: sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher.

+ 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 ($X \pm SD$).

+ Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

2.5. Vấn đề y đức. 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

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2017 đến 05/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K.

3.1. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi và giới tính

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Giới tính		
Nam	28	50,9
Nữ	27	49,1
Nhóm tuổi		
≤ 40 tuổi	3	5,4
40 - 60 tuổi	31	56,5
≥ 61 tuổi	21	38,2
Tuổi ($X \pm SD$)	Tuổi trung bình $58,2 \pm 8,2$; Min – Max: 28-80	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam nữ gần tương đương nhau. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 40-60 tuổi (chiếm 56,5%), tuổi trung bình là $58,2 \pm 8,2$, trong đó ít tuổi nhất là 28 tuổi và cao tuổi nhất là 80 tuổi.

3.1.2. Tiền sử bản thân và gia đình

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bản thân và gia đình bệnh nhân

Tiền sử	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tiền sử bản thân		
Hút thuốc	22	40
Bệnh tim mạch	13	23,6
Tiền sử gia đình		
Mắc ung thư	5	9,1
Không mắc ung thư	50	90,9

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá, thuốc lào là 40%. Bệnh nhân có các tiền sử bệnh phổi và tim mạch liên quan, tỷ lệ bệnh tim mạch 23,6% bao gồm tăng huyết áp, bệnh mạch vành,...

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng

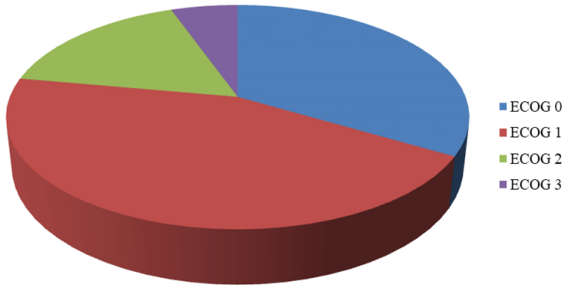
Bảng 3.3. Đặc điểm Triệu chứng lâm sàng

Biến số	Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Triệu chứng lâm sàng hay gặp	Ho khan	44	80
	Đau ngực	41	74,5
	Ho máu	16	29,1
	Khó thở	33	60
	Khàn tiếng	22	40
	Nổi hạch	8	14,5

thượng đòn		
Đau xương	9	16,4
Sốt	3	5,5
Đau đầu	13	2,4

Nhận xét: Các triệu chứng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn thường gặp ho, đau ngực và khó thở, chiếm lần lượt 80%; 74,5% và 60%. Các triệu chứng ít gặp hơn như sốt (5,5%) và đau đầu (2,4%).

3.1.4. Đặc điểm toàn trạng tại thời điểm tiến triển



Biểu đồ 3.1: Chỉ số toàn trạng ECOG

Nhận xét: Đa phần các bệnh nhân có toàn trạng ECOG 1 điểm (chiếm 44,5%).

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

3.2.1. Tổn thương di căn xa

Bảng 3.4. Đặc điểm tổn thương di căn xa

Đặc điểm di căn	Số bệnh nhân	Tần suất %
Phổi đối bên	35	63,6
Màng phổi, màng tim	32	58,2
Xương	37	67,3
Não	13	23,6
Gan	9	16,4
Khác	5	9,1

Nhận xét: Tần suất di căn hay gặp vị trí di căn xương (chiếm 67,3%), tiếp theo di căn phổi đối bên (63,6%), và màng phổi, màng tim (chiếm 58,2%).

3.2.2. Vị trí tiến triển sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR

Bảng 3.5. Vị trí tiến triển bệnh

Vị trí tiến triển	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
U nguyên phát, hạch	55	64,7
Tổn thương phổi mới	27	31,8
Tràn dịch màng phổi	19	22,4
Di căn não	12	14,1
Di căn xương	10	11,8
Tràn dịch màng tim	8	9,4
Di căn gan	7	8,2
Di căn thượng thận	7	8,2

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các trường hợp tiến triển tăng kích

thước u phổi và hạch vị trí nguyên phát. Có 27 trường hợp xuất hiện tổn thương phổi mới. Một số trường hợp ung thư tiến triển trên vị trí di căn trước đây, một số trường hợp xuất hiện thêm tổn thương di căn mới.

3.2.3. Tình trạng sinh thiết tổn thương mới

Bảng 3.6. Tình trạng sinh thiết tổn thương tiến triển

Phương pháp chẩn đoán	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cellblock dịch màng phổi	15	17,6
Sinh thiết u phổi	41	48,2
Sinh thiết hạch ngoại vi	10	11,8
Sinh thiết gan	2	2,4
Không sinh thiết	17	20,0

Nhận xét: Đa phần bệnh nhân sinh thiết vị trí u phổi (chiếm 48,2%), dịch màng phổi (17,6%). Có 17 trường hợp tiến triển vị trí khó sinh thiết.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam nữ gần tương đương nhau. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 40-60 tuổi (chiếm 56,5%), tuổi trung bình là 58,2 ± 8,2, trong đó ít tuổi nhất là 28 tuổi và cao tuổi nhất là 80 tuổi. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR đặc biệt đối tượng châu Á. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự năm 2019 trên đối tượng ung thư phổi giai đoạn muộn có đột biến EGFR điều trị erlotinib bước một, tuổi trung bình mắc bệnh 56,27 ± 7,9 tuổi, BN trẻ nhất là 39 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi [6]. Nghiên cứu của tác giả Xu Q năm 2019 trên đối tượng ung thư phổi có đột biến EGFR có tuổi trung bình 58 [7]. Nhìn chung các nghiên cứu ghi nhận tuổi mắc bệnh thường trẻ hơn nhóm không mang đột biến EGFR. Nguyễn Thanh Hoa ghi nhận có đến 72% thuộc nhóm tuổi < 60 tuổi [6]. Giới tính cũng có sự khác biệt so với ung thư phổi không mang đột biến EGFR, trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ gặp nữ giới cao hơn, tỷ lệ này tương tự với các nghiên cứu trong nước và ngoài nước đã báo cáo. Nguyễn Thanh Hoa ghi nhận tỷ lệ nữ giới chiếm 40% bệnh nhân nghiên cứu, tác giả Xu Q ghi nhận có đến 58,3% bệnh nhân là nữ giới [6,7].

Thuốc lá vẫn được coi là một trong nguy cơ hàng đầu gây ra ung thư phổi, tuy nhiên các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR có tỷ lệ không hút thuốc lá cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có đột biến

EGFR. Nghiên cứu của chúng tôi, Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá, thuốc lào là 40%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với đặc điểm đối tượng của các nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Nghiên cứu của Xu Q năm 2019 ghi nhận tỷ lệ không hút thuốc lá chiếm hơn 60% [7]. Tác giả Nguyễn Thanh Hoa cũng ghi nhận tỷ lệ không hút thuốc lá cao trong nhóm bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân có các tiền sử bệnh phổi và tim mạch liên quan, Bệnh nhân có các tiền sử bệnh phổi và tim mạch liên quan, tỷ lệ bệnh tim mạch 23,6% bao gồm tăng huyết áp, bệnh mạch vành,... Vai trò của đánh giá kỹ các bệnh phổi hợp đặc biệt liên quan thuốc lá và bệnh lý tim mạch, phổi rất quan trọng trước điều trị, nhằm cân nhắc các phương pháp điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị, hạn chế các nguy cơ, biến chứng xảy ra. Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân có liên quan giữa tiền sử gia đình có người mắc bệnh lý ung thư trong nghiên cứu của chúng tôi thấp, các nghiên cứu trên thế giới hiện tại chưa tìm ra mối liên quan giữa tiền sử gia đình và nhóm bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR, cần có thêm các nghiên cứu chuyên sâu để đánh giá thêm vấn đề này.

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của ung thư phổi thường xuất hiện muộn nhưng đa dạng và tùy thuộc vào từng bệnh nhân, từng vị trí u và di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn thường gặp ho, đau ngực và khó thở, chiếm lần lượt 80%; 74,5% và 60%. Các triệu chứng ít gặp hơn như sốt (5,5%) và đau đầu (2,4%). Kết quả này phù hợp với các triệu chứng lâm sàng ung thư phổi giai đoạn muộn trên y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nhìn chung, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đánh giá tiến triển sau điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2; đặc điểm lâm sàng đa dạng, đa phần bệnh nhân tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh nhưng chưa có biểu hiện lâm sàng, nhưng cũng có bệnh nhân xuất hiện triệu chứng lâm sàng rõ rệt. Chính vì vậy, đa phần các bệnh nhân trong nghiên cứu có thể trạng tương đối ổn định (ECOG 0-1 điểm). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác đã công bố.

Đặc điểm triệu chứng cận lâm sàng. Ung thư phổi giai đoạn muộn thường tiến triển nhanh, nhiều vị trí di căn xa. Những tổn thương di căn thường gặp đó là di căn phổi đối bên, màng phổi, màng tim. Ngoài ra cũng hay gặp vị trí di căn não, xương, gan và tuyến thượng thận. Nhưng bệnh nhân có đột biến EGFR theo nghiên

cứ của Nguyễn Thanh Hoa, tần suất hay gặp di căn xương (55%), di căn màng phổi (20%) và di căn não (19%)[6]. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng ghi nhận tỷ lệ di căn não trên bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR cao hơn so với nhóm không mang đột biến. Nghiên cứu đánh giá đặc điểm bệnh nhân tiến triển sau điều trị đích EGFR của tác giả Kim HR trên 360 bệnh nhân, tác giả ghi nhận hơn 58% bệnh nhân tiến triển tại u phổi và hạch trung thất, hơn 25% xuất hiện tổn thương phổi mới, gần 15% tràn dịch màng phổi, 14,8% di căn thần kinh trung ương, 13% di căn xương và 4,2% xuất hiện di căn gan mới [8]. Tác giả Barron F nghiên cứu trên 123 bệnh nhân kháng EGFR cũng ghi nhận vị trí tiến triển thường gặp là tại phổi (21,9%), tại xương (17,9%), tại màng phổi (14,6%), tại não (14,6%), tại gan (10,6%), và tại hạch (9,7%) [9].

Đối với bệnh nhân có tiến triển sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2; việc tìm hiểu nguyên nhân kháng thuốc là vấn đề được quan tâm nhiều. Các cơ chế kháng thuốc đã được ghi nhận như sự xuất hiện của gen kháng thuốc T790M điều trị bằng thuốc thế hệ 3 osimertinib, có tỷ lệ gặp cao nhất chiếm 60-70% [10]. Cơ chế kháng thuốc T790M là do sự cấu trúc thay đổi Threonin thành Methionin gây biến đổi vị trí tương tác của vùng kinase, ức chế hoàn toàn sự bám của TKIs thế hệ 1, 2 với tyrosine kinase, bên cạnh đó đột biến T790M khôi phục lại ái lực của vùng kinase với ATP trong khi giảm ái lực với TKIs thế hệ 1, 2. Ngoài ra, có thể gặp các trường hợp xuất hiện các đột biến hiếm gặp như lặp đoạn HER2, ALK, MET. Tỷ lệ hiếm gặp hơn có thể các trường hợp chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ, thường gặp những trường hợp tiến triển rầm rộ trên lâm sàng.

Để xác định cơ chế kháng thuốc, chúng ta có thể thực hiện xét nghiệm gen trên mẫu mô tiến triển hoặc mẫu máu. Nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các trường hợp tiến triển tăng kích thước u phổi và hạch vị trí nguyên phát. Có 27 trường hợp xuất hiện tổn thương phổi mới. Một số trường hợp ung thư tiến triển trên vị trí di căn trước đây, một số trường hợp xuất hiện thêm tổn thương di căn mới. Đa phần bệnh nhân sinh thiết vị trí u phổi (chiếm 48,2%), dịch màng phổi (17,6%). Có 17 trường hợp tiến triển vị trí khó sinh thiết. Nghiên cứu của Oxnard đánh giá các bệnh nhân tiến triển sau điều trị TKI EGFR cho thấy 72% sinh thiết phổi hoặc màng phổi để đánh giá kháng thuốc, 9% sinh thiết hạch và 19% sinh thiết tổn thương di căn xa khác. Nghiên cứu của Helena đánh giá trên 155 bệnh

nhân, tỷ lệ sinh thiết phổi lại chiếm 50,6%; xét nghiệm cellblock dịch màng phổi chiếm 8,6%; sinh thiết gan 8%; sinh thiết xương 5,5%. Việc sinh thiết lại tổn thương nhằm đánh giá mô bệnh học cũng như tìm hiểu cơ chế gen kháng thuốc có vai trò quan trọng, chỉ những trường hợp khó tiếp cận u tiến triển hoặc nguy cơ cao khi sinh thiết, hoặc bệnh nhân từ chối thì việc xét nghiệm sinh thiết lỏng mới được đặt ra, bởi vì ngoài cơ chế kháng thuốc do xuất hiện gen mới, còn có tỷ lệ thấp trường hợp chuyển dạng tế bào nhỏ.

V. KẾT LUẬN

Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR thường gặp bệnh nhân trung niên, không hút thuốc. Triệu chứng thường gặp là ho, đau ngực và khó thở với tần suất hay gặp di căn xương và phổi đối bên tại thời điểm tiến triển thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA. Cancer J. Clin. 2021, 71, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
- 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, doi: 10.1093/neuonc/nos152.
- Rosell, R.; Carcereny, E.; Gervais, R.; Vergnenegre, A.; Massuti, B.; Felip, E.; Palmero, R.; Garcia-Gomez, R.; Pallares, C.; Sanchez, J.M.; et al. Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EORTC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 239–246, doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Mok, T.S.; Wu, Y.-L.; Thongprasert, S.; Yang, C.-H.; Chu, D.-T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y.; et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 947–957, doi:10.1056/NEJMoa0810699.
- Sequist, L.V.; Yang, J.C.-H.; Yamamoto, N.; O’Byrne, K.; Hirsh, V.; Mok, T.; Geater, S.L.; Orlov, S.; Tsai, C.-M.; Boyer, M.; 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, 3327–3334, doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.
- Nguyễn Thanh Hoa, Đ.H.K. Đánh Giá Kết Quả Điều Trị Bước Một Của Thuốc Erlotinib Trên Bệnh Nhân Ung Thư Phổi Tại Bệnh Viện K. Học Thạc Hành 2019, 1106(8), 10–12.
- Xu, Q.; Liu, H.; Meng, S.; Jiang, T.; Li, X.; Liang, S.; Ren, S.; Zhou, C. First-Line Continual EGFR-TKI plus Local Ablative Therapy Demonstrated Survival Benefit in EGFR-Mutant NSCLC Patients with Oligoprogressive Disease. *J. Cancer* 2019, 10, 522–529, doi:10.7150/jca.26494.
- Kim, H.-R.; Lee, J.C.; Kim, Y.-C.; Kim, K.-S.; Oh, I.-J.; Lee, S.Y.; Jang, T.W.; Lee, M.K.; Shin, K.-C.; Lee, G.H.; et al. Clinical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Experienced Acquired Resistance during Gefitinib Treatment. *Lung Cancer* 2014, 83, 252–258, doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.008.
- Barrón, F.; Cardona, A.F.; Corrales, L.; Ramirez-Tirado, L.-A.; Caballe-Perez, E.; Sanchez, G.; Flores-Estrada, D.; Zatarain-Barrón, Z.L.; Arrieta, O.; for the Study of Lung Cancer (CLICaP), on behalf of L.A.C. Characteristics of Progression to Tyrosine Kinase Inhibitors Predict Overall Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation. 2018 2018, 10, 2166–2178.
- Westover, D.; Zugazagoitia, J.; Cho, B.C.; Lovly, C.M.; Paz-Ares, L. Mechanisms of Acquired Resistance to First- and Second-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Ann. Oncol.* 2018, 29, i10–i19, doi:10.1093/annonc/mdx703.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH NHỒI MÁU NÃO DO TẮC ĐỘT MẠCH NÃO GIỮA ĐOẠN M2

Cao Đại Dương³, Mai Duy Tôn^{1,2,3},
Đào Việt Phương^{1,2}, Nguyễn Anh Tuấn^{1,3}

TÓM TẮT

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Đại học Y Dược – Đại học Quốc gia Hà Nội

³Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Mai Duy Tôn

Email: tonresident@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 2.12.2022