

tương tăng PSA sau khi điều trị chu kỳ hóa chất đầu tiên, trong đó, có 5 bệnh nhân đã có sự giảm PSA và đạt được đáp ứng PSA (giảm PSA huyết thanh ít nhất 50%) sau đó. Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả trong các nghiên cứu trước đây và ủng hộ kết luận của họ.

V. KẾT LUẬN

- Số chu kỳ điều trị trung bình $7,4 \pm 2,6$ chu kỳ.
- Sau 3 chu kỳ, tỉ lệ đáp ứng khách quan với điều trị đạt 24 %, tỉ lệ kiểm soát bệnh 92%.
- Tỉ lệ đáp ứng PSA đạt 53,6%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển PSA là 6,0 tháng.
- Tỉ lệ bệnh nhân giảm đau là 66,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **H. I. Scher, et al.,** Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34(12): p. 1402-18.
2. **Dawson N. A.,** Overview of the treatment of disseminated prostate cancer. Available at: uptodate.com.
3. **Y. C. Shen, et al.,** Determine of the optimal number of cycles of docetaxel in the treatment of

- metastatic castration-resistant prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016. 32(9): p. 458-63.
4. **I. F. Tannock, et al.,** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502-12.
5. **S. Naito, et al.,** Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 2008. 38(5): p. 365-72.
6. **G. Song, et al.,** Prostate-specific antigen response rate of sequential chemotherapy in castration-resistant prostate cancer: the results of real life practice. *Prostate Int*, 2013. 1(3): p. 125-32.
7. **J. L. Lee, et al.,** Efficacy and safety of docetaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic hormone-refractory prostate adenocarcinoma: single institutional study in Korea. *Cancer Res Treat*, 2010. 42(1): p. 12-7.
8. **J. Y. Joung, et al.,** Docetaxel chemotherapy of Korean patients with hormone- refractory prostate cancer: comparative analysis between 1st-line and 2nd-line docetaxel. *Yonsei Med J*, 2008. 49(5): p. 775-82.
9. **D. R. Berthold, et al.,** Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(9): p. 2763-7.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSIN KINASE THỂ HỆ 1 VÀ 2

Đặng Xuân Dũng¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Trịnh Lê Huy²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 và 2. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 89 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR điều trị bước 1 bằng TKIs thế hệ 1 và 2 tại bệnh viện K từ tháng 04/2019 đến 04/2023. **Kết quả:** Trong nghiên cứu số bệnh nhân được điều trị bước 1 với Erlotinib, Gefitinib và Afatinib lần lượt là 33, 34, 22. Độ tuổi trung bình tham gia nghiên cứu là $59,6 \pm 9,50$ tuổi, trong đó nam chiếm 48,3%, nữ chiếm 51,7%. Các bệnh nhân đều có đột biến gen loại

thường gặp trong đó, 60,7% bệnh nhân có đột biến Del19 và 39,3% có đột biến L858R. 53,9% bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị kết hợp với xạ phẫu khối u não, 20,2% được điều trị với tia xạ toàn não. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 94,4%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển mPFS là 12,6 tháng; thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng là 54,7%. Tỉ lệ đáp ứng nội sọ là 96,6%, trung vị mPFS tại não là 14,7 tháng. Tác dụng phụ hay gặp trên lâm sàng và cận lâm sàng là nổi ban gặp ở 49,4%, tiêu chảy 22,5%, viêm kẽ móng 19,1%, tăng men gan gặp ở 37,1%, giảm hemoglobin gặp ở 30,3% số bệnh nhân điều trị, chủ yếu là độ 1,2. **Kết luận:** điều trị TKIs bước 1 trên nhóm đối tượng UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR đạt tỉ lệ đáp ứng cao, cải thiện PFS, các độc tính ở mức độ nhẹ nhàng có thể dung nạp được. **Từ khóa:** ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn não, đột biến gen EGFR, điều trị bước một TKIs thế hệ 1,2

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.8.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.9.2023

Ngày duyệt bài: 25.10.2023

SUMMARY

THE RESULTS OF TREATMENT OF EGFR MUTATION WITH BRAIN METASTATIC IN NON SMALL CELL LUNG CACNER BY

TYROSIN KINASE INHIBITORS 1ST AND 2ND GENERATION

Objectives: To describe some clinical and paraclinical features of brain metastatic non-small cell lung cancer with EGFR mutations by 1st and 2nd generation tyrosin kinase inhibitors. Evaluation of the treatment results of the study group of patients.

Subjects and methods: a retrospective descriptive study on 89 patients with brain metastatic non-small cell lung cancer with EGFR mutations who received first-line treatment with 1st and 2nd generation TKIs at K hospital since 04/2019 to 04/2023. **Results:** In the study, the number of patients receiving first-line treatment with erlotinib, gefitinib and afatinib were 33, 34, 22, respectively. The average age of participating in the study was 59.6 ± 9.50 years old, of which male accounted for 48,3%, female accounted for 51,7%. All patients had common gene mutations in which, 60,7% of patients had Del19 mutation and 39,3% had L858R mutation. 53,9% of patients in the study were treated in combination with brain tumor radiosurgery, 20,2% were treated with whole brain radiation. The disease control rate was 94,4%, the median mPFS progression-free survival was 12,6 months; progression-free survival at 12 months was 54,7%. The intracranial response rate was 96,6%, the median cerebral mPFS was 14,7 months. Common side effects in clinical and subclinical are rash common in 49,4%, diarrhea in 22,5%, interstitial inflammation in 19,1%, increase in liver enzymes in 37,1%, decrease in hemoglobin in common in 30,3% of treated patients, mainly grade 1, 2. **Conclusion:** TKIs treatment step 1 in the group of subjects with brain metastatic NSCLC with EGFR mutation achieved a high response rate, improved PFS, and tolerable mild toxicity.

Keywords: non-small cell lung cancer, brain metastasis, EGFR gene mutation, first-line treatment of 1st and 2nd generation TKIs

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) 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 với số ca mới mắc mỗi năm khoảng 2.206.771 ca.¹ Tại Việt Nam tính chung cho cả hai giới, ung thư phổi đứng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với 26262 trường hợp mắc, chiếm 14,4% tổng số ca ung thư với tỷ lệ mắc ở nam là 35,4/100 000, nữ là 11,1/100000.²

UTPKTBN di căn não là nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu, nếu không điều trị bệnh tiến triển nhanh và bệnh nhân có thể tử vong sau 1-2 tháng. Các thuốc hóa trị liệu thường không qua được hàng rào máu não do đó, điều trị nhóm bệnh nhân này còn gặp nhiều khó khăn. Các điều trị nhắm đích (TKIs) là các thuốc phân tử lượng nhỏ có khả năng qua được hàng rào máu não, có tác dụng lên các tổn thương di căn não.³ Tại Việt Nam hiện nay có 3 thế hệ TKI được chấp thuận cho điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN

di căn não có đột biến EGFR. Theo nghiên cứu FLAURA, các bệnh nhân UTPKTBN di căn não được điều trị bằng TKI thế hệ 1 hoặc Osimetinib, cho thấy rằng hiệu quả vượt trội của Osimetinib về tỉ lệ đáp ứng tại não và PFS tại não so với nhóm dùng TKI thế hệ 1.⁴ Nhưng do giá thành của Osimetinib cao, ít bệnh nhân có đủ điều kiện để sử dụng, nên các nhóm thuốc TKI thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn điều trị của đa phần các bệnh nhân hiện nay. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các nhóm thuốc TKIs thế hệ 1 và 2 đối với nhóm bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR nhằm 2 mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 và 2*

2. *Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu có 89 bệnh nhân, các bệnh nhân được điều trị bước 1 với Erlotinib (33 bệnh nhân), Gefitinib (34 bệnh nhân), Afatinib (22 bệnh nhân) tại bệnh viện K từ tháng 04/2019 đến tháng 04/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư phổi không tế bào nhỏ (theo phân loại mô bệnh học WHO – 2015).

- Có đột biến gen EGFR thuộc loại nhạy cảm với TKIs.

- Tuổi > 18, PS 0 - 2

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

- Được điều trị bước 1 bằng TKIs thế hệ 1 hoặc 2.

- Có tổn thương đích có thể đo và đánh giá được trên phương tiện hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Có đầy đủ thông tin về hồ sơ bệnh án cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã điều trị hóa chất hoặc thuốc TKIs EGFR khác trước đó.

- Bệnh nhân có 2 ung thư trở lên.

- Bệnh nhân có đột biến gen EGFR loại kháng thuốc như T790M nguyên phát, chèn đoạn exon 20.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện

- Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu: Hồi cứu hồ sơ BA sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu

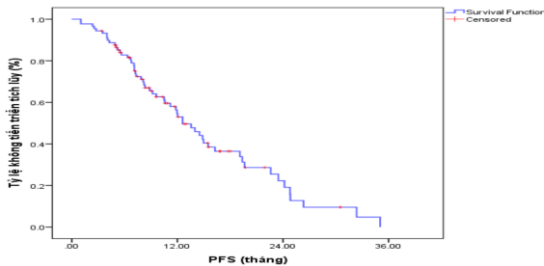
- Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

	Tổng (n=89)	Erlotinib (n=33)	Gefitinib (n=34)	Afatinib (n=22)	P
Tuổi trung bình	59,6 ± 9,5	57,5 ± 11,5	61,2 ± 9,1	59,7 ± 6,2	0,249
Giới					
Nam	43 (48,3%)	17 (51,5%)	14 (41,2%)	12 (54,5%)	0,557
Nữ	46 (51,7%)	16 (48,5%)	20 (58,8%)	10 (45,5%)	
Hút thuốc lá					
Có	27 (30,3%)	10 (30,3%)	7 (20,6%)	10 (45,5%)	0,142
Không	62 (69,7%)	23 (69,7%)	27 (79,4%)	12 (54,5%)	
PS					
PS 0 -1	83 (93,3%)	29 (87,9%)	33 (97,1%)	21 (95,5%)	0,291
PS 2	6 (6,7%)	4 (12,1%)	1 (2,9%)	1 (4,5%)	
Đột biến gen					
Exon 19	54 (60,7%)	20 (60,6%)	22 (64,6%)	12 (54,5%)	0,749
Exon 21	35 (39,3%)	13 (39,4%)	12 (35,3%)	10 (45,5%)	
Xạ não					
Không	23 (25,8%)	11 (33,3%)	7 (20,6%)	5 (22,7%)	0,120
Xạ phẫu	48 (53,9%)	16 (48,5%)	23 (67,6%)	9 (40,9%)	
Xạ toàn não	18 (20,2%)	6 (18,2%)	4 (11,8%)	8 (36,4%)	

Nhận xét: Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 89 bệnh nhân, trong đó 33 bệnh nhân điều trị Erlotinib, 34 bệnh nhân điều trị Gefitinib, 22 bệnh nhân điều trị afatinib. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là 59,6 ± 9,5 tuổi, trong đó nam giới chiếm 48,3% (n = 43), nữ giới chiếm 51,7% (n = 46), 30,3% số bệnh nhân có hút thuốc lá. PS của bệnh nhân chủ yếu 0 – 1 (93,3%), PS = 2 chiếm 6,7% số bệnh nhân. Đột biến gen chủ yếu là DEL19 (exon 19) chiếm 60,7%, đột biến L858R (exon 21 chiếm 39,3%). Các bệnh nhân có chỉ định xạ phẫu u não chiếm 53,9%, xạ toàn não chiếm 20,2%, không điều trị với tia xạ là 25,8%.



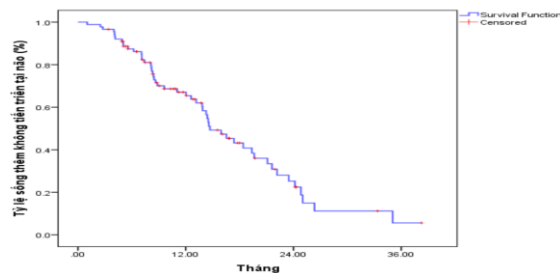
Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tháng

Sống thêm theo Kaplan- Meier	6 tháng	12 tháng	24 tháng
Số trường hợp xảy ra	15	35	50

biến cố tích lũy			
Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy (%)	82,8%	54,7%	22,3%
Trung vị thời gian sống thêm không bệnh	12,6 tháng		
Thời gian theo dõi trung bình (tháng)	19,9 ± 1,7 tháng		

Nhận xét: Thời gian trung vị sống thêm bệnh không tiến triển mPFS đạt 12,6 tháng, tại thời điểm 6 tháng mPFS đạt 82,8%. Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu là 19,9 ± 1,7 tháng.



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

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại não mPFS = 14,7 tháng

Bảng 3. Thời gian sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố

Yếu tố tiên lượng	Thời gian PFS trung vị (tháng)	Giá trị p
Giới	Nam	13,57
	Nữ	0,656

	Nữ	12,6	
PS	0 - 1	14,00	0,000
	2	2,53	
Đột biến gen	Exon 19	16,80	0,714
	Exon 21	18,00	
TKIs	Erlotinib	10,57	0,117
	Gefitinib	14,00	
	Afatinib	14,50	

Xạ não	Xạ phẫu	12,60	0,865
	Xạ toàn não	12,60	
	Không	13,57	

Nhận xét: Trung vị PFS có sự khác biệt trên nhóm đối tượng có PS 0-1 so với nhóm PS 2 ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về PFS theo nhóm giới, nhóm đột biến gen nhóm các thuốc TKIs hay có kết hợp với xạ não hay không ($p > 0,05$).

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

	Tổng (n=89)	Erlotinib (n=33)	Gefitinib (n=34)	Afatinib (n=22)	P
Ban da					
Độ 0	45 (50,6%)	15 (45,5%)	18 (52,9%)	12 (54,5%)	0,585
Độ I	28 (31,5%)	12 (36,4%)	8 (23,5%)	8 (36,4%)	
Độ II	16 (18%)	6 (18,2%)	8 (23,5%)	2 (9,1%)	
Độ III - IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sân mụn					
Độ 0	65 (73,0%)	20 (60,6%)	27 (79,4%)	18 (81,8%)	0,354
Độ I	20 (22,5%)	11 (33,3%)	6 (17,6%)	3 (13,6%)	
Độ II	3 (3,4%)	1 (3,0%)	1 (2,9%)	1 (4,5%)	
Độ III - IV	1 (1,1%)	1 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Viêm kẽ móng					
Độ 0	72 (80,9%)	28 (84,8%)	31 (91,2%)	13 (59,1%)	0,021
Độ I	11 (12,4%)	3 (9,1%)	1 (2,9%)	7 (31,8%)	
Độ II	6 (6,7%)	2 (6,1%)	2 (5,9%)	2 (9,1%)	
Độ III - IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tiêu chảy					
Độ 0	69 (77,5%)	28 (84,8%)	28 (82,4%)	13 (59,1%)	0,06
Độ I	16 (18%)	4 (12,1%)	4 (11,8%)	8 (36,4%)	
Độ II	3 (3,4%)	1 (3,0%)	2 (5,9%)	0 (0%)	
Độ III - IV	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)	
Tăng men gan					
Độ 0	56 (62,9%)	24 (72,7%)	19 (55,9%)	13 (59,1%)	0,214
Độ I	25 (28,1%)	7 (21,2%)	9 (26,5%)	9 (40,9%)	
Độ II	7 (7,9%)	2 (6,1%)	5 (14,7%)	0 (0%)	
Độ III - IV	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	
Giảm hemoglobin					
Độ 0	62 (69,7%)	21 (63,6%)	28 (82,4%)	13 (59,1%)	0,141
Độ I	26 (29,2%)	11 (33,3%)	6 (17,6%)	9 (40,9%)	
Độ II	1 (1,1%)	1 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Độ III - IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Nhận xét: các tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trên lâm sàng là ban da (49,4%), tiêu chảy (22,5%), viêm kẽ móng (19,1%). Các tác dụng phụ và mức độ nặng phân theo từng nhóm thuốc chưa thấy sự khác biệt ($p > 0,05$), trừ viêm kẽ móng gặp nhiều hơn trên nhóm sử dụng afatinib ($p < 0,05$). Các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy tăng men gan (37,1%) và giảm Hemoglobin (30,3%) ở các bệnh nhân điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu. Trong nghiên cứu

của chúng tôi, 33 bệnh nhân được điều trị với Erlotinib, 34 bệnh nhân điều trị Gefitinib, 22 bệnh nhân điều trị Afatinib. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là $59,6 \pm 9,50$ tuổi, tỷ lệ nam/nữ = 0,93, thấp hơn so với báo cáo của GLOBOCAN Việt Nam 2020 với tỷ lệ nam/nữ = 2,46, các nghiên cứu trên nhóm đối tượng di căn não có đột biến EGFR cũng cho thấy tỷ lệ gặp ở nữ giới nhiều hơn như Magnuson (n=351) nam/nữ = 0,48.⁵ Các bệnh nhân hút thuốc là đều là nam giới, chiếm 30,3. Chỉ số toàn trạng của các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu PS 0 –

1, chiếm 93,3%, PS = 2 chiếm 6,7%. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có kết quả GPB là ung thư biểu mô tuyến, chỉ có 1 bệnh nhân GPB là carcinoma không tế bào nhỏ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều mang đột biến gen nhạy cảm với TKIs trong đó Del19 60,7%, L858R chiếm 39,3%, tỷ lệ Del19/L858R = 1,54. Tỷ lệ đột biến EGFR theo ghi nhận chiếm phần lớn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến so với các nhóm mô bệnh học khác đặc biệt trên nhóm đối tượng người dân châu Á, đột biến tại exon 19 (Del19) theo các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ cao hơn nhóm có đột biến exon 21 (L85R), theo tác giả Nguyễn Minh Hà (2014) tỷ lệ đột biến exon 19 là 53,2%, theo tác giả Mai Trọng Khoa và cs (2016) tỷ lệ này là 56,4%.⁶ Các bệnh nhân được điều trị kết hợp TKIs + xạ phẫu (48 bệnh nhân) hoặc TKIs + tia xạ toàn não (18 bệnh nhân) hoặc TKIs đơn thuần (23 bệnh nhân).

4.2. Đánh giá kết quả điều trị. Đánh giá tại thời điểm 3 tháng tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 94,4%, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên (2021) tại bệnh viện Bạch Mai với tỷ lệ kiểm soát bệnh là 94,3%. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về trung vị PFS giữa các phân nhóm tuổi, đột biến gen, loại TKIs điều trị hay có kết hợp với xạ trị tại não ($p > 0,05$). Mặc dù 3 phương pháp điều trị khác biệt nhau cho các tổn thương di căn não là xạ phẫu, xạ toàn não hay không điều trị tia xạ nhưng sự khác biệt về trung vị PFS là không rõ ràng, có thể do sự khác biệt về đặc điểm tổn thương tại não, số ổ di căn, toàn trạng dẫn đến kết quả như vậy. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên (năm 2021) về đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN di căn não bằng TKIs kết hợp với xạ phẫu tại bệnh viện Bạch Mai trên 53 bệnh nhân và của tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền (năm 2018) đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR bằng erlotinib có hoặc không có kết hợp với xạ trị trên 62 bệnh nhân cũng cho kết quả tương tự không có sự khác biệt về trung vị PFS giữa nhóm xạ trị và không được xạ trị.⁷ Về trung vị PFS giữa các nhóm thuốc TKIs được điều trị trong nghiên cứu của tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên là không có sự khác biệt giữa các nhóm thuốc. Các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra sự khác biệt về PFS giữa ba thuốc TKIs thế hệ 1 và 2 là chưa rõ ràng.⁸ Trung vị PFS ở nhóm đối tượng có PS =

0-1 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm PS = 2, điều này cũng được thể hiện rõ ràng qua các nghiên cứu trong và ngoài nước. Thời gian bệnh không tiến triển tại não trong nghiên cứu của chúng tôi ước tính là 14,7 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại não ở thời điểm 3 tháng là 96,6% trong đó bệnh đáp ứng một phần đạt 60,7%, có 13 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn tại não chiếm 14,6%. Trung vị PFS tại não tại thời điểm 12 tháng đạt 67,1%. Phân tích dưới nhóm cho thấy, trung vị PFS tại não tại các dưới nhóm giới, loại thuốc TKIs điều trị, xạ trị não đều cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4.3. Tác dụng không mong muốn. Đối với bệnh nhân UTP giai đoạn cuối mục tiêu quan trọng là giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Chính vì vậy độc tính liên quan tới quá trình điều trị luôn luôn được quan tâm. Các nghiên cứu trong và ngoài nước ghi nhận ban da là triệu chứng hay gặp nhất từ khoảng 54 – 89% số bệnh nhân điều trị, trong nghiên cứu của chúng tôi ban da gặp ở 49,4% số bệnh nhân, chiếm tỷ lệ cao nhất trong các tác dụng phụ của thuốc, viêm kẽ móng gặp ở 19,1% bệnh nhân, sẵn mụn gặp ở 27%, trên hệ tiêu hóa triệu chứng tiêu chảy là phổ biến gặp ở 22,5% số bệnh nhân. Các triệu chứng lâm sàng đa số ở mức độ nhẹ 1,2, trong nghiên cứu cũng ghi nhận 2 bệnh nhân có biểu hiện độ 3 ở nhóm tiêu chảy và sẵn mụn. Trên các xét nghiệm công thức máu và sinh hóa máu, hay gặp nhất là giảm hemoglobin và tăng men gan. Giảm hemoglobin gặp ở 30,3% số bệnh nhân, tăng men gan gặp ở 37,1% số bệnh nhân được điều trị, xu hướng gặp giảm Hb và tăng men gan nhiều hơn ở nhóm điều trị afatinib mặc dù chưa có ghi nhận về mặt thống kê, rất hiếm gặp giảm tiểu cầu và giảm chức năng thận. Hầu hết các biểu hiện ở độ 1,2, ghi nhận 1 bệnh nhân tăng men gan độ 3. Các tác dụng phụ và mức độ nặng phân theo từng nhóm thuốc chưa thấy sự khác biệt ($p > 0,05$), trừ viêm kẽ móng gặp nhiều hơn trên nhóm sử dụng afatinib ($p < 0,05$).

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,1% tại thời điểm 3 tháng với tỷ lệ đáp ứng là 84,44%
- Trung vị PFS là 14,00 tháng, trung vị PFS tại não là 16,00 tháng
- Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban 38,5%, tăng men gan 36,2%, giảm hemoglobin ở 29,7%. Hầu hết các tác dụng phụ ở độ 1,2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

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: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249.
2. **Erratum: Global cancer statistics** 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2020;70(4):313.
3. **Abdallah SM, Wong A.** Brain metastases in non-small-cell lung cancer: are tyrosine kinase inhibitors and checkpoint inhibitors now viable options? Current oncology (Toronto, Ont). 2018;25(Suppl 1):S103-s114.
4. **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.** Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018;378(2):113-125.
5. **Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al.** Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(10):1070-1077.
6. **Hoàng Anh Vũ CVD, Ngô Thị Tuyết Hạnh và cs.** Đột biến gen EGFR và KRAS trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 2011;14:166 - 172.
7. **Huyền NTT.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não đột biến EGFR bằng Erlotinib có hoặc không kết hợp với xạ trị toàn não. 2018:66 - 71.
8. **Kiên NV.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng thuốc ức chế tyrosin kinase kết hợp với xạ phẫu tại bệnh viện Bạch Mai. 2021.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ BIẾN CHỨNG ĐIẾC Ở BỆNH NHÂN VIÊM MÀNG NÃO DO STREPTOCOCCUS SUIS TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG

Thân Mạnh Hùng^{1,2}, Vũ Đình Phú¹

LABORATORIES AND DEAFNESS COMPLICATIONS OF STREPTOCOCCUS SUIS IN NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Streptococcus suis is one of the most common causes of bacteria meningitis in Vietnam. The S. suis meningitis diseases had many sequelae, including irreversible deafness. **Objectives:** To describe the clinical manifestations, laboratories and deaf complications in patients with S. suis meningitis. **Methods:** Prospective, collecting and analyzing clinical and laboratories data as well as the manifestations of deafness over time. **Results:** The S. Suis meningitis patients were generally men, the average mortality rate is 3.9%. The common clinical manifestations were Fever (100%), headache (92.8%), neck stiffness (90.1%), confusion (66.4%). There were 84.53% of patients with leukocytosis, the median CSF white blood cell count was 689 (TB/mm³), the protein was 2.72 g/L. Deaf complications occurred in 53.04% of patients, of which bilateral deafness accounted for 68.75%. 25.61% of patients recovered their deafness after 3 months. **Conclusion:** Fever, headache and altered consciousness are common symptoms. The S. suis meningitis patients had leukocytosis, mild coagulopathy. Deaf complications were found in 53.04%, the recovery was low.

Keywords: Streptococcus suis, S. suis meningitis, deafness

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não mủ do Streptococcus suis (Liên cầu lợn) là một bệnh cấp tính nguy hiểm, bệnh nhân có thể tử vong trong bệnh cảnh

TÓM TẮT

Streptococcus suis đang là một trong những căn nguyên gây viêm màng não mủ phổ biến nhất tại Việt Nam. Bệnh để lại nhiều di chứng trong đó có điếc không hồi phục. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến chứng điếc ở bệnh nhân viêm màng não do S. suis. **Phương pháp:** Tiến cứu, thu thập, phân tích số liệu lâm sàng, cận lâm sàng cũng như các biểu hiện điếc theo thời gian. **Kết quả:** Bệnh chủ yếu ở nam giới, tỷ lệ tử vong trung bình 3,9%. Triệu chứng lâm sàng hay gặp: Sốt (100%), đau đầu (92,8%), cứng gáy (90,1%), rối loạn ý thức (66,4%). Có 84,53% bệnh nhân có tăng bạch cầu máu, trung vị bạch cầu dịch não tủy là 689 (TB/mm³), protein là 2,72 g/L. Biến chứng điếc gặp 53,04% bệnh nhân, trong đó điếc 2 bên chiếm 68,75%. Có 25,61% bệnh nhân phục hồi điếc sau 3 tháng. **Kết luận:** Sốt, đau đầu và rối loạn tri giác là triệu chứng hay gặp. Bệnh nhân viêm màng não do suis có tăng bạch cầu máu, rối loạn đông máu nhẹ. Biến chứng điếc gặp 53,04%, khả năng phục hồi thấp.

Từ khóa: Streptococcus suis, viêm màng não do S. suis, điếc

SUMMARY

THE CLINICAL MANIFESTATIONS,

¹Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc Gia Hà Nội

²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TW

Chịu trách nhiệm chính: Thân Mạnh Hùng

Email: hungkykhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.8.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.9.2023

Ngày duyệt bài: 25.10.2023