

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ AFATINIB LIỀU LINH HOẠT Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI UTPKTBN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Nguyễn Thị Thúy Hằng¹, Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹, Phạm Cẩm Phương², Nguyễn Tuấn Khôi³, Hoàng Thị Anh Thư³, Lê Tuấn Anh⁴, Vương Đình Thy Hảo⁴, Nguyễn Đắc Nhân Tâm⁵, Đặng Văn Khiêm⁶, Nguyễn Minh Hải⁷, Võ Thị Huyền Trang², Phạm Văn Thái², Đỗ Hùng Kiên¹, Vũ Hà Thanh¹, Trương Công Minh¹, Phạm Trần Minh Châu³, Nguyễn Hoàng Gia⁸, Phạm Văn Luận⁷, Trịnh Lê Huy^{7,9}, Nguyễn Thị Oanh⁷, Nguyễn Thị Bích Phượng¹, Bùi Xuân Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả điều trị Afatinib ở bệnh nhân cao tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR. 2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của điều trị trên nhóm bệnh nhân này. **Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu, theo dõi dọc với mẫu thuận tiện gồm 230 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV \geq 60 tuổi, có đột biến EGFR, điều trị tại 9 Khoa và Trung tâm Ung thư trên cả nước, từ 4/2018 – 06/2022 bằng Afatinib. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 230 bệnh nhân. Tuổi trung bình là 68,4 tuổi, tỉ lệ nam 57,4%, tỉ lệ nữ 42,6%, phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS 0 và 1, chiếm 94,3%; ECOG PS 2 và 3 chiếm 5,7%; 62,2% bệnh nhân không hút thuốc; di căn não và gan trước điều trị chiếm 26,5% và 7,8%. Các đột biến EGFR thường gặp (Del19, L858R) chiếm 71,7%, đột biến không thường gặp chiếm 28,3%. Bệnh nhân được khởi trị phần lớn với liều 30 mg (chiếm 59,6%) và 40mg (chiếm 38,7%), với tỉ lệ giữ nguyên liều sau 1 tháng điều trị chiếm 83,9%, tỉ lệ giảm liều chiếm 9,1%. Kết quả điều trị: tỉ lệ đáp ứng 76,5%, tỉ lệ kiểm soát bệnh: 91,7%, không khác biệt giữa điều trị liều trên hay dưới 40 mg; thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị (mTTF) là 16,6 tháng. Đối với bệnh nhân di căn não, tỉ lệ đáp ứng là 73,8%, mTTF 12,5 tháng. Tác dụng phụ trên da và niêm mạc chủ yếu gặp viêm quanh móng (chiếm 37%) và tiêu chảy (chiếm 58,3%), phần lớn độ 1,2, giảm liều theo dung nạp giúp kéo dài mTTF trong khi kiểm soát độc tính tốt hơn. **Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, bệnh nhân cao tuổi.

SUMMARY

RESULTS OF AFATINIB FLEXIBLE DOSE TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS WITH NSCLC WITH EGFR MUTATIONS

Objectives: Evaluate the results of Afatinib treatment in elderly patients with advanced stage NSCLC with EGFR mutations and effects of treatment. **Patients and Methods:** Retrospective descriptive study, longitudinal follow-up with a convenience sample of 230 patients with stage IV NSCLC \geq 60 years old, with EGFR mutations, treated at 9 Departments and Cancer Centers across the country, from April 2018 - June 2022 with Afatinib. **Results:** The study was conducted on 230 patients. The average age is 68.4 years old, the proportion of men is 57.4%, the proportion of women is 42.6%, the majority of patients have ECOG PS overall status index 0 and 1, accounting for 94.3%; ECOG PS 2 and 3 accounted for 5.7%; 62.2% of patients did not smoke; Brain and liver metastases before treatment accounted for 26.5% and 7.8%. Common EGFR mutations (Del19, L858R) account for 71.7%, uncommon mutations account for 28.3%. Most patients were started with doses of 30 mg (59.6%) and 40 mg (38.7%), with the rate of keeping the same dose after 1 month of treatment accounting for 83.9%, the rate of dose reduction accounting for 9.1%. Treatment results: response rate 76.5%, disease control rate: 91.7%, no difference between treatment doses above or below 40 mg; survival time to treatment failure (mTTF) was 16.6 months. For patients with brain metastases, the response rate was 73.8%, mTTF 12.5 months. Side effects on the skin and mucous membranes are mainly paronychia (37%) and diarrhea (58.3%), mostly grade 1 and 2. Dosage reduction according to tolerance helps prolong mTTF while controlling better toxicity. **Keywords:** Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, elderly patients

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, là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc đứng đầu ở nam giới và đứng thứ 2 ở cả hai giới¹. Tỷ lệ mắc ung thư phổi rất khác biệt ở các nước. Tại Việt Nam UTP xếp hàng thứ

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Bạch Mai

³Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh

⁴Bệnh viện Chợ Rẫy

⁵Bệnh viện Thống Nhất

⁶Bệnh viện Phổi Trung ương

⁷Bệnh viện 108

⁸Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

⁹Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thúy Hằng

Email: drhang86@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 22.3.2024

2 về số ca mắc mới ở cả hai giới. Ung thư phổi có 2 nhóm giải phẫu bệnh lý chính là UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15%. Hai nhóm này có tiên lượng và phương pháp điều trị hoàn toàn khác nhau. UTPKTBN có tiên lượng tốt hơn và có nhiều biện pháp điều trị hơn UTPTBN. Khoảng 3/4 các bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng. Đi kèm với đó, phần lớn bệnh nhân ung thư phổi là người lớn tuổi, với 71,1% được chẩn đoán ở tuổi ≥ 65 và 36,2% ở độ tuổi ≥ 75 , với nhiều bệnh nền phổi hợp². Điều trị hóa chất mặc dù đã khẳng định được vai trò trong điều trị bệnh, tuy nhiên có nhiều độc tính kèm theo, khó dung nạp hơn và còn nhiều hạn chế như tỷ lệ đáp ứng không cao và thuốc không qua được hàng rào máu não.

Trong những năm gần đây cùng với sự phát triển của ngành sinh học phân tử, nhiều các đột biến gen trong UTP được phát hiện mở ra các hướng điều trị mới hiệu quả và giảm được các tác dụng không mong muốn. Trong đó đột biến gen EGFR trong nhóm UTP không tế bào nhỏ. Tỷ lệ đột biến gen EGFR chiếm khoảng 10-15% các bệnh nhân châu Âu, châu Mỹ và chiếm 40-60% trên bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ tại châu Á.² Trên thế giới các thuốc nhắm đích EGFR đã chứng minh được hiệu quả điều trị cao hơn và ít tác dụng phụ hơn khi so sánh với hóa trị liệu thông qua nhiều nghiên cứu.

Tại Việt Nam hiện nay các thuốc điều trị đích tác động lên đích EGFR- Afatinib, đặc biệt là các thể đột biến EGFR không thường gặp. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của Afatinib trong các bệnh nhân UTP giai đoạn IV tuổi cao, có đột biến gen EGFR. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị Afatinib ở bệnh nhân cao tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR*

2. *Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của điều trị trên nhóm bệnh nhân này*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 230 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV ≥ 60 tuổi, có đột biến EGFR, điều trị tại 9 Khoa và Trung tâm Ung thư trên cả nước, từ 4/2018-06/2022 bằng Afatinib.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Tuổi ≥ 60
- Chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV (AJCC 8) hoặc tái phát sau điều trị tại vùng
- Có đột biến gen EGFR

- Điều trị bước 1 bằng afatinib

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: - Bệnh nhân mắc ung thư khác ngoài UTPKTBN

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

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc không thực hiện đủ liệu trình điều trị.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kì thành phần nào của thuốc Afatinib

- Phụ nữ có thai, đang cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, theo dõi dọc

- Mẫu nghiên cứu: Mẫu thuận tiện 230 bệnh nhân

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm bệnh nhân	N = 230 (%)
Tuổi	
Trung bình (X \pm SD)	68.4 \pm 6.4 (tuổi)
60-69 tuổi	145 (63.0%)
70-79 tuổi	69 (30.0%)
≥ 80 tuổi	16 (7.0%)
Giới	
Nam	132 (57.4%)
Nữ	149 (42.6%)
Thể trạng (ECOG)	
PS 0-1	217 (94.3%)
PS 2-3	13 (5.7%)
Tình trạng hút thuốc lá	
Không hút thuốc lá	143 (62.2%)
Đã bỏ thuốc	25 (10.8%)
Hiện đang hút thuốc	62 (27.0%)
Cơ quan di căn	
Di căn não	61 (26.5%)
Di căn gan	18 (7.8%)
Đột biến gen EGFR	
Exon 19 del	101 (43.9%)
Exon 21 L858R	64 (27.8%)
Đột biến không thường gặp	65 (28.3%)

Nhận xét: - Bệnh nhân nam chiếm 57,4%, nữ chiếm 42,6%

- Nhóm tuổi trung bình là 68,4 \pm 6,4 tuổi, trong đó tỉ lệ nhóm tuổi 60-69, 70-79 và ≥ 80 chiếm tỉ lệ lần lượt 63%, 30% và 7%

- Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS 0,1, chiếm 94,3%; ECOF PS 2,3 chiếm 5,7%. Tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào chiếm 62,2%

- Tỷ lệ di căn não và gan trước điều trị là 26,5% và 6,8%

- Đột biến EGFR phần lớn là đột biến thường gặp (Exon 19 del, exon 21 L858R) chiếm 71,7%

3.2. Đặc điểm về liều và điều trị

3.2.1. Liều điều trị

Đặc điểm điều trị	N = 230 (%)
Liều khởi trị	
20 mg	4 (1.7%)
30 mg	137 (59.6%)
40 mg	89 (38.7%)
Thay đổi liều sau 1 tháng	
Giảm liều	21 (9.1%)
Giữ nguyên liều	193 (83.9%)
Tăng liều	16 (7.0%)

Giảm liều trong quá trình điều trị	
Có	52 (22.6%)
Không	178 (77.4%)
Liều dung nạp (*)	
20 mg	13 (5.7%)
30 mg	148 (64.3%)
40 mg	69 (30.0%)

Nhận xét: - Phần lớn bệnh nhân khởi trị với liều 30 mg (chiếm 59,6%) và 40mg (chiếm 38,7%)

- Sau 1 tháng điều trị, 83,9% bệnh nhân giữ nguyên liều điều trị, có 9,1% phải giảm liều

- Liều 30 mg/ ngày là liều dung nạp của phần lớn bệnh nhân (64,3%)

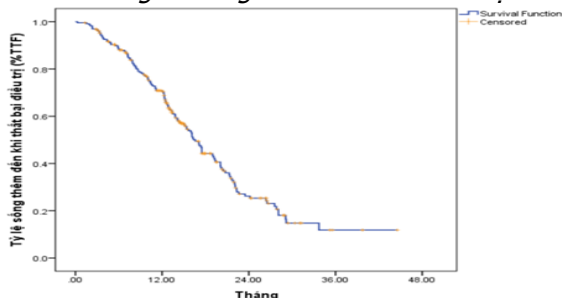
3.2.2. Kết quả điều trị

a. Tỷ lệ đáp ứng chung

Đáp ứng	N	%
Đáp ứng hoàn toàn	29	12.6
Đáp ứng một phần	147	63.9
Bệnh ổn định	35	15.2
Bệnh tiến triển	19	8.3
ORR (%)	76.5%	
DCR (%)	91.7%	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,6%, đáp ứng một phần là 63,9%, bệnh ổn định là 15,2%, có 19 trường hợp tiến triển (8,3%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đáp ứng một phần, đáp ứng hoàn toàn) là 76,5%,. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng một phần, đáp ứng hoàn toàn, bệnh ổn định) là 91,7%.

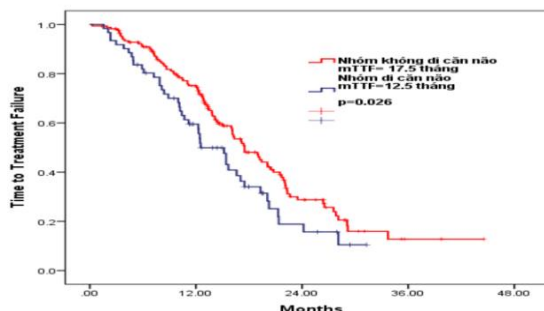
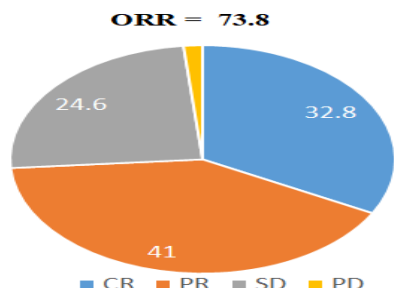
b. Thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị (TTF)



N=230 bệnh nhân	
Thời gian theo dõi trung vị (95%CI)	26.4 tháng (22.8-29.9)
Thời gian TTF trung vị (95%CI)	16.6 tháng (15.1-18.0)
Số biến cố tích lũy (n,%)	142/230 (61.7%)

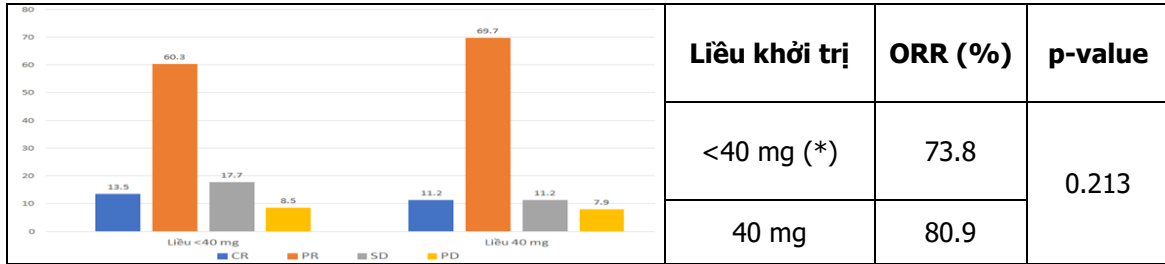
Nhận xét: Theo dõi trung vị 26,4 tháng, thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị trung vị là 16,6 tháng

c. Hiệu quả Afatinib trên nhóm bệnh nhân di căn não



Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh trên 61 bệnh nhân di căn não là 73,8%, thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị là 12,5 tháng

3.2.4. Tỷ lệ đáp ứng theo liều khởi trị



Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng giữa liều trên và dưới 40 mg (p=0,213)

3.3. Độc tính

Tác dụng phụ (phân độ CTCAE 5.0)	All patients N=230		≤40 mg OD n=141		40 mg OD n=89		p value
	No	(%)	No.	(%)	No.	%	
Nổi ban da							
Any grade	110	(47.8)	70	(49.6)	40	(44.9)	0.487
≥ G 3	9	(3.9)	5	(3.5)	4	(4.5)	0.737
Khô da							
Any grade	32	(13.9)	19	(13.5)	13	(14.6)	0.809
≥ G 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-
Viêm quanh móng							
Any grade	85	(37.0)	46	(32.6)	39	(43.8)	0.087
≥ G 3	11	(4.8)	3	(2.1)	8	(9.0)	0.025
Tiêu chảy							
Any grade	134	(58.3)	74	(52.5)	59	(66.3)	0.039
≥ G 3	8	(3.5)	3	(2.1)	5	(5.6)	0.266
Viêm miệng							
Any grade	61	(26.5)	32	(22.7)	29	(32.6)	0.098
≥ G 3	3	(1.3)	1	(0.7)	2	(2.2)	0.561
Tăng men gan (AST/ALT)							
Any grade	18	(7.8)	8	(5.7)	10	(11.2)	0.126
≥ G 3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-

Nhận xét: - Các độ tính trên da và niêm mạc chủ yếu độ 1 và độ 2

- So với liều 40 mg, liều thấp <40 mg hơn giảm tỉ lệ viêm móng và tiêu chảy độ 3,4 có ý nghĩa thống kê với p<0,05

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi có 230 bệnh nhân ≥60 tuổi, phần lớn bệnh nhân ở nhóm tuổi từ 60-69 tuổi (63%) và 70-79 tuổi (30%). Tuổi trung bình là 68,4. Tỷ lệ nam, nữ trong nghiên cứu: nam chiếm 57,4%, nữ chiếm 42,6%, nam/nữ =1,3, tỉ lệ này cao hơn trong các nghiên cứu khác khi phần lớn bệnh nhân là nữ. Trong nghiên cứu của Hisao Imai, tỉ lệ nam là 32,5%, tỉ lệ nữ là 67,5%.³

Đánh giá tình trạng toàn thân của bệnh nhân (sử dụng chỉ số toàn trạng ECOG PS) trước điều trị, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa phần bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG PS 0,1 chiếm 94,3%, nhóm bệnh nhân có chỉ số ECOG PS =2,3 chiếm tỷ lệ 5,7%. Khác với điều trị hóa trị bệnh nhân phải có PS <2, các bệnh nhân điều trị TKI EGFR có thể có đi thể trạng kém hơn vẫn

có thể sử dụng và dung nạp thuốc. Tác giả Ling và cộng sự (2024) cũng sử dụng Afatinib cho những bệnh nhân có PS=3 và 4.² Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu không hút thuốc chiếm 62,2%, là những đối tượng thường xuất hiện đột biến EGFR.

Về lâm sàng, các bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn tái phát, di căn trong đó di căn não và gan chiếm tỉ lệ 26,5% và 7,8%, tương tự như trong nghiên cứu của Ling (2024) chiếm 28,3% và 12%.

Đột biến gen được xác định trước điều trị, trong đó, chiếm phần lớn vẫn là các đột biến thường gặp (Del19, L858R) chiếm 71,7%, các đột biến không thường gặp khác chủ yếu là G719X, S768I và L861Q, đơn độc hoặc đi kèm với các đột biến thường gặp.

4.2. Đặc điểm về liều và điều trị. Liều khởi trị trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là 30 mg (59,6%) và 40 mg (38,7%). Tương tự, trong nghiên cứu đời thực tại Malaysia của Ho GF và cộng sự, liều khởi trị chủ yếu là 40mg và 30 mg (chiếm 52,9% và 35,3%).⁴ Tuy nhiên, liều dung nạp sau ít nhất 1 tháng điều trị chủ yếu là 30 mg (64,3%). Nghiên cứu của Brueckl (2023),

trên nhóm bệnh nhân ≥ 70 tuổi, liều khởi đầu 40 mg, 30 mg và 20 mg chiếm tỉ lệ 62.1%; 31.8% và 6.1%, và liều dung nạp chủ yếu là 20mg và 30mg (40.9% và 30.3%), đã có 57,6% bệnh nhân phải giảm liều điều trị, phần lớn là bệnh nhân bắt đầu bằng liều 40 mg.⁵ Trong nghiên cứu của Ling và cộng sự (2024), tuổi ≥ 65 liên quan đến khả năng dung nạp kém hơn với Afatinib, do đó liều 30 mg là phù hợp cho quần thể bệnh nhân lớn tuổi.²

Afatinib liều 40 mg/ngày là liều được dùng trong các nghiên cứu LUX-Lung 3,6, 7. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Halmos (2019), trung vị PFS là tương tự ở nhóm giảm liều và nhóm giữ nguyên liều điều trị trong 6 tháng đầu tiên, kết quả đó cũng đã khẳng định qua các thử nghiệm lâm sàng khác (Liang [2017], Liu [2017]).⁶ Năm 2017, trong 1 nghiên cứu đời thực, Yang và cộng sự đã cho thấy tương tự về ORR và PFS giữa liều 30 mg và 40 mg afatinib (76% và 95%; 15,4 và 14,6 tháng), trong khi điều trị liều 30 mg ít các tác dụng không mong muốn hơn.⁷

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đáp ứng là 76,5% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 91,7%, thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị (mTTF) là 16,6 tháng. Tỉ lệ này tương tự với kết quả trong nghiên cứu LUX-Lung 6 (66,9% và 92,6%), và LUX-Lung 7 (70% và 91%).^{8,9} Đối với nhóm bệnh nhân di căn não (65 bệnh nhân), tỉ lệ đáp ứng là 73,8% và mTTF là 12,5 tháng. Nghiên cứu về các bệnh nhân trên 65 tuổi của Ling (2024), so sánh với TKI thế hệ 1, điều trị Afatinib kéo dài PFS, OS có ý nghĩa thống kê so với trung vị PFS (14,7 so với 9,9 và 10,8 tháng, $p=0,003$) và OS (22,2 so với 17,7 và 18,5 tháng; $p=0,026$). Với nhóm bệnh nhân di căn não, liều 40 mg vẫn được ưu tiên hơn mặc dù đi kèm tác dụng không mong muốn tăng thêm. Tan và cộng sự (2018) đưa ra nhận định rằng, đối với bệnh nhân di căn não, liều 40 mg liên quan đến cải thiện PFS so với liều 30 mg (13,3 so với 5,2 tháng, $p=0,006$).¹⁰

Thực tế tại khoa của chúng tôi, các bác sĩ thường bắt đầu với liều thấp hơn liều tiêu chuẩn (40mg), để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân, đặc biệt là trên bệnh nhân lớn tuổi. Sau khi theo dõi ít nhất 1 tháng, nếu dung nạp tốt có thể giữ nguyên liều hoặc tăng thêm 10 mg phù hợp với từng bệnh nhân

4.3. Độc tính. Tác dụng không mong muốn thường gặp là tiêu chảy (58,3%), ban da (47,8%), viêm quang móng (37%), viêm miệng (26,5%), chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tác dụng không mong muốn độ 3 thường dưới 5%. Khi so sánh giữa các liều điều trị trên và dưới 40 mg,

chúng tôi thấy rằng, với liều < 40 mg đã giảm tỉ lệ viêm kẽ móng cũng như tiêu chảy, có ý nghĩa thống kê so với liều 40 mg ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự với các nghiên cứu đời thực (Liang, 2017; Liu, 2017; Yang, 2017; Lim, 2018), khi điều trị với liều thấp hơn liều tiêu chuẩn, các tác dụng đi kèm thấp hơn so với các thử nghiệm lâm sàng với tỉ lệ từ 36-57% (Wu, 2014; Park, 2016).

Điều này có thể là do các bác sĩ lâm sàng đã ngày càng quen thuộc với afatinib và có nhiều kinh nghiệm hơn trong việc quản lý các tác dụng phụ liên quan đến thuốc. Thực hành của chúng tôi với liều khởi đầu thấp hơn để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân, sau đó theo dõi việc duy trì hoặc tăng liều sau đó có thể giữ liều tối ưu với ít độc tính hơn cho bệnh nhân trong việc kiểm soát bệnh. Điều này dường như có tác dụng tốt với bệnh nhân Việt Nam và khiến các bác sĩ lâm sàng yên tâm.

V. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi trung bình: $68,4 \pm 6,4$ tuổi, nam (57,4%), nữ (42,6%), ECOG PS 0-1 chiếm 94,3%, PS 2 -3 là 5,7%, tỉ lệ không hút thuốc 62,2%.

- Di căn não trước điều trị chiếm 26,5%, di căn gan 7,8%

- Các đột biến EGFR thường gặp (Del19, L858R) chiếm 71,7%, các đột biến không thường gặp chiếm 28,3%

5.2. Liều điều trị và kết quả điều trị

- Phần lớn bệnh nhân khởi trị với liều 30 mg (59,6%) và 40 mg (38,7%)

- Liều dung nạp chủ yếu là liều 30 mg (64,3%), chủ yếu bệnh nhân điều trị liều 40 mg phải giảm liều điều trị

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 76,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 91,7%, thời gian sống thêm đến khi thất bại điều trị là 16,6 tháng. Tỷ lệ đáp ứng tổn thương não 73,8%, mTTF 12,5 tháng.

- Không có khác biệt về tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm đến thất bại điều trị giữa liều 40 mg và dưới 40 mg

- Độc tính chủ yếu trên da và niêm mạc, phần lớn độ 1 và độ 2. Độc tính độ 3 về tiêu chảy và viêm móng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân điều trị liều 40mg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today.** Accessed December 26, 2023. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. **Hung LJ, Hsu PC, Yang CT, et al.** Effectiveness and safety of afatinib, gefitinib, and erlotinib for treatment-naive elderly patients with epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institute

- retrospective study. *Aging* (Albany NY). 2024; 16(1):550-567. doi:10.18632/aging.205395
- Imai H, Kaira K, Suzuki K, et al.** A phase II study of afatinib treatment for elderly patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2018; 126: 41-47. doi:10.1016/j.lungcan.2018.10.014
 - Ho GF, Chai CS, Alip A, et al.** Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: a multicenter observational study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):896. doi:10.1186/s12885-019-6107-1
 - Brueckl WM, Reck M, Schäfer H, et al.** Older patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with afatinib in clinical practice: A subset analysis of the non-interventional GIDEON study. *Journal of Geriatric Oncology*. 2023; 14(1). doi: 10.1016/j.jgo.2022.10.009
 - Halmos B, Tan EH, Soo RA, et al.** Impact of afatinib dose modification on safety and effectiveness in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: Results from a global real-world study (RealGiDo). *Lung Cancer*. 2019; 127: 103-111. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.028
 - The clinical efficacy of Afatinib 30 mg daily as starting dose may not be inferior to Afatinib 40 mg daily in patients with stage IV lung Adenocarcinoma harboring exon 19 or exon 21 mutations - PubMed.** Accessed February 4, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237484/>
 - Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al.** Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5): 577-589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X
 - Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.** Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2): 213-222. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
 - Tan WL, Ng QS, Lim C, et al.** Influence of afatinib dose on outcomes of advanced EGFR-mutant NSCLC patients with brain metastases. *BMC Cancer*. 2018;18(1): 1198. doi: 10.1186/s12885-018-5110-2

TÌNH HÌNH KHÁNG CARBAPENEM CỦA HỌ VI KHUẨN ENTEROBACTERIACEAE TẠI BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019-2023

Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn², Nguyễn Quang Huy², Nguyễn Minh Hà^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tình hình đề kháng kháng sinh nhóm Carbapenem ở các vi khuẩn thuộc họ vi khuẩn đường ruột (Enterobacteriaceae) ngày càng phức tạp, cần có chiến lược quản lý và sử dụng kháng sinh này hợp lý giúp nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm về tính kháng các kháng sinh thuộc nhóm Carbapenem của các vi khuẩn Enterobacteriaceae tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương giai đoạn 2020-2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Dữ liệu kháng sinh của các chủng vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae phân lập được từ bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2023, có kết quả kháng sinh đồ kháng nhóm Carbapenem. Sự khác biệt về xu hướng nhạy cảm kháng sinh qua các năm được khảo sát bằng phép kiểm Chi bình phương. **Kết quả:** Trong giai đoạn 2019 - 2023, tổng cộng có 11.591 mẫu cấy phân lập được các vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae. Chiếm tỷ lệ cao nhất là E.coli 16,7%; K.pneumoniae 12,8%; Enterobacter spp

3,6%; các vi khuẩn khác thuộc họ Enterobacteriaceae 4,2%. Các bệnh phẩm đường hô hấp, các bệnh phẩm mù/dịch tiết/catheter, nước tiểu và máu là các loại bệnh phẩm có tỷ lệ dương tính cao với các vi khuẩn này. K.pneumoniae là vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng Carbapenem cao nhất (29,6%), theo sau là Enterobacter spp (10,2%), các vi khuẩn Enterobacteriaceae (4,0%) và E.coli (3,6%). Ghi nhận xu hướng tăng đề kháng với Amoxicillin-Clavulanate, Cefoxitin và Imipenem ở E.coli và K.pneumoniae ($p < 0,001$). Tỷ lệ đề kháng Carbapenem ở Khoa Hồi sức chống độc (ICU) cao hơn các nhóm khoa lâm sàng khác với tất cả loài vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae được khảo sát ($p < 0,001$). Các chủng kháng Carbapenem sinh men ESBL và/hoặc AmpC chiếm tỷ lệ thấp hơn các chủng không sinh men. **Kết luận:** Các vi khuẩn Enterobacteriaceae có tỷ lệ đề kháng cao và xu hướng gia tăng đề kháng với nhóm Carbapenem, đặc biệt là K.pneumoniae. Cần có chiến lược quản lý sử dụng chặt chẽ nhóm kháng sinh. **Từ khóa:** Enterobacteriaceae, Carbapenem, đề kháng.

SUMMARY

CARBAPENEM-RESISTANT PATTERN OF ENTEROBACTERIACEAE AT NGUYEN TRI PHUONG HOSPITAL DURING THE PERIOD 2019-2023

Background: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae is complicated. It is need for a comprehensive management strategy and rational use

¹Bệnh viện Nguyễn Tri Phương,

²Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hà

Email: nguyenminhha@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 19.3.2024