

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỐNG THÊM ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN GEN ALK BẰNG CERITINIB

Đỗ Hùng Kiên^{1,✉}, Nguyễn Hoàng Gia²

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu nhằm đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm khi điều trị certinib trên 69 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen ALK từ 1/2019 đến tháng 06/2022 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Kết quả cho thấy, tuổi trung bình $52,6 \pm 11,5$; hay gặp ở nữ giới 52,2%; phần lớn người bệnh không hút thuốc chiếm 59,4%. Di căn não gặp tỷ lệ cao 36,2%. Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu chiếm 89,9%. Xét nghiệm NGS xác định đột biến gen ALK chiếm 55,1%; RT-PCR chiếm 27,5%, nhuộm HMMD 13,0% và FISH 4,3%. 97,1% được thực hiện trên mẫu mô. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là: $19,5 \pm 2,1$ tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là: $23,5 \pm 2,2$ tháng.

Từ khóa: ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 2, ceritinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ đột biến ALK.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất, đồng thời là loại ung thư gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2018, trên thế giới có khoảng 1,83 triệu ca mới mắc và 1,59 triệu ca tử vong do UTP.¹ Chỉ sau 2 năm, theo báo cáo GLOBOCAN 2020, toàn thế giới số ca mắc mới đã tăng lên 2,2 triệu ca và 1,8 triệu ca tử vong. Tỷ lệ mắc UTP có xu hướng tăng tuy nhiên khác biệt giữa các quốc gia trên nhiều khu vực.² Tại Việt Nam, UTP cũng đứng hàng đầu ở nam giới, đứng thứ ba ở nữ với khoảng 21.865 ca mới mắc chiếm tỷ lệ 17,5% và 19.559 ca tử vong, chiếm tỷ lệ 20,6% trong tổng số ca tử vong do ung thư.³

Hơn 10 năm qua, các bằng chứng khoa học đã nhận thấy việc sử dụng hóa trị truyền thống dường như đã đạt hiệu quả đến mức giới

hạn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV với thời gian sống thêm không vượt quá 12 tháng. Ngoài ra, thuốc hóa chất vấp phải vấn đề về thiếu tính chọn lọc đặc hiệu trên từng cá thể, nhiều tác dụng không mong muốn, ảnh hưởng liệu trình điều trị cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Do vậy, cá thể hóa điều trị với những thuốc chuyên biệt hơn dựa trên cơ chế sinh học phân tử của ung thư với ít tác dụng phụ hơn là những hướng đi mới trong điều trị bệnh ung thư nói chung và UTP nói riêng.⁴ 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 đã được áp dụng trong điều trị cho từng các đột biến gen ung thư phổi khác nhau, với hiệu quả cao và thời gian sống thêm được cải thiện rõ rệt so với hóa trị.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen ALK mang những đặc điểm lâm sàng khác biệt so với nhóm khác, đồng thời phương pháp điều trị với nhóm này cũng mang các đặc điểm khác biệt. Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc

Tác giả liên hệ: Đỗ Hùng Kiên

Bệnh viện K

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận: 12/09/2022

Ngày được chấp nhận: 26/09/2022

sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) nhằm tác động vào thụ thể yếu tố phát triển liên quan *ALK* ở những trường hợp có đột biến gen cho kết quả về sống bệnh không tiến triển cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu. Hiện nay, các thuốc này đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn thực hành trong nước và quốc tế cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến *ALK*.⁴

Tại Việt Nam, trong vài năm trở lại đây, ngày càng nhiều người bệnh được chẩn đoán có đột biến gen *ALK* đồng thời tiếp cận các thuốc điều trị nhắm trúng đích trong điều trị ngay từ bước 1 và đã cho kết quả khả quan. Các nghiên cứu về ung thư phổi có đột biến gen đã được tiến hành nhưng chủ yếu được thực hiện trên nhóm bệnh nhân có đột biến gen *EGFR*, chưa có nghiên cứu hay báo cáo nào trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen *ALK* cũng như kết quả điều trị nhóm người bệnh này bằng thuốc ức chế tyrosine kinase - ceritinib. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen *ALK* được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase - ceritinib tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 01/2019 đến hết tháng 06/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

69 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, có đột biến gen *ALK* được điều trị bằng ceritinib tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 01/2019 đến hết tháng 06/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Từ 18 tuổi trở lên.

Được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV (AJCC 2017).

Được khẳng định bằng kết quả mô bệnh học.

Có đột biến gen *ALK*.

Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS): 0, 1, 2, 3; các chỉ số cận lâm sàng cần đạt: số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $\geq 1500/\text{mL}$, số lượng tiểu cầu $\geq 100.000/\text{mL}$, nồng độ hemoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dL}$, nồng độ creatinine $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$, hoạt độ AST và ALT $\leq 2,5$ lần giới hạn bình thường.

Có ít nhất 1 tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 năm 2009.

Được điều trị bằng thuốc ceritinib ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

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

Tiêu chuẩn loại trừ

Không có đột biến hoặc không rõ tình trạng gen *ALK* hoặc có các đột biến khác đi kèm: đột biến gen *EGFR*, đột biến *ROS1*...

BN ngưng dùng thuốc (khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển) vì lý do chủ quan của BN và người nhà, BN từ chối điều trị, không theo dõi được.

Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của ceritinib (Spexib).

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

Bệnh nhân đang mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục...

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: từ tháng 01/2019 đến hết tháng 06/2022 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Loại biến	Phương pháp thu thập số liệu
Biến số và chỉ số cho mục tiêu 01				
1	Tuổi	Ghi nhận theo năm dương lịch của đối tượng nghiên cứu. Tính tại thời điểm bệnh nhân nhập viện điều trị	Rời rạc	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
2	Giới tính	Có 2 giá trị là nam và nữ	Nhị phân	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
3	Tình trạng hút thuốc	Không hút/có hút Số bao năm	Nhị phân Liên tục	Hỏi, phỏng vấn đối tượng nghiên cứu
4	Nơi sinh sống	Là địa bàn sinh sống của đối tượng, được khai khi đăng ký khám bệnh. Phân làm 3 nhóm: nội thành Hà Nội, ngoại thành Hà Nội và các tỉnh khác	Danh mục	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
5	Sử dụng thẻ BHYT	Có/Không	Nhị phân	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
6	Tình trạng sút cân trước điều trị	Có/Không Gầy sút < 5% trọng lượng cơ thể trong 3 tháng gần đây	Nhị phân	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án Phỏng vấn trực tiếp: hỏi bệnh nhân
7	Triệu chứng lâm sàng/cận lâm sàng	Có/Không	Nhị phân	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
8	Chỉ số toàn trạng trước điều trị	Đánh giá theo thang đánh giá ECOG, chia thành các mức: PS từ 0 đến 4	Thứ hạng	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
Biến số và chỉ số cho mục tiêu 02				
9	Mức độ đáp ứng	Phân độ: 4 mức độ Đáp ứng hoàn toàn Đáp ứng 1 phần Giữ nguyên Tiến triển	Thứ hạng	Hỏi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Loại biến	Phương pháp thu thập số liệu
9	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ - ORR	ORR = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần	Phần trăm	Đánh giá ghi nhận trên mẫu bệnh án
	Tỷ lệ kiểm soát bệnh	DCR = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên	Phần trăm	Đánh giá ghi nhận trên mẫu bệnh án
	Các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị	Có liên quan/không liên quan	Nhị phân	
10	Thời gian ghi nhận đáp ứng	Thời gian bắt đầu từ lúc điều trị đến thời điểm BN ghi nhận có giảm triệu chứng	Liên tục	Phỏng vấn trực tiếp hoặc gián tiếp: ghi nhận thời điểm
11	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng)	Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc BN xuất hiện tiến triển hoặc kết thúc nghiên cứu	Liên tục	Phỏng vấn trực tiếp hoặc gián tiếp: ghi nhận thời điểm kết thúc Hồi cứu thời gian chẩn đoán
12	Thời gian sống thêm (tháng)	Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc BN tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu	Liên tục	Phỏng vấn trực tiếp hoặc gián tiếp: ghi nhận thời điểm kết thúc Hồi cứu thời gian chẩn đoán
13	Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của điều trị			
	Một số tác dụng không mong muốn của điều trị: huyết học, gan thận, khác...	Phân độ: 4 mức độ theo CTCAR phiên bản 4.0 năm 2015	Thứ hạng	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án Phỏng vấn trực tiếp: hỏi bệnh nhân
<p><i>Các bước tiến hành nghiên cứu</i></p> <p>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.</p> <p>Bước 2: Điều trị bằng ceritinib (Spexib)</p>		<p>150mg, uống ngày 3 viên tổng liều 450 mg/ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.</p> <p>Bước 3: Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển - PFS và thời gian sống thêm</p>		

toàn bộ - OS theo phương pháp Kaplan Meier.

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 ($p < 0,05$); test Log rank so sánh thời gian sống thêm.

3. Đạo đức nghiên cứu

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 ALK, 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 quy 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

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 $52,6 \pm 11,5$, min = 35, max = 82			
Giới	Nam	33	47,8
	Nữ	36	52,2
Hút thuốc	Có	28	40,6
	Không	41	59,4
PS	< 2	61	88,5
	≥ 2	8	11,5
Điều trị hóa chất trước đó	Chưa điều trị	44	63,8
	Đã điều trị	25	36,2
Số lượng cơ quan di căn	< 3 cơ quan	35	50,7
	≥ 3 cơ quan	34	49,3
Di căn não	Có	25	36,2
	Không	44	63,8

Tuổi trung bình là $52,6 \pm 11,5$. Tuổi cao nhất là 82 và thấp nhất là 34 tuổi. Nữ giới chiếm đến 52,2%, đa phần bệnh nhân không hút thuốc chiếm 59,4%. Có 11,5% bệnh nhân có chỉ số

toàn trạng kém ($PS \geq 2$). Phần lớn bệnh nhân chưa được điều trị trước đó với 63,8%. Di căn từ 3 cơ quan trở lên chiếm 49,3%. Di căn não gặp với tỷ lệ cao 36,2%.

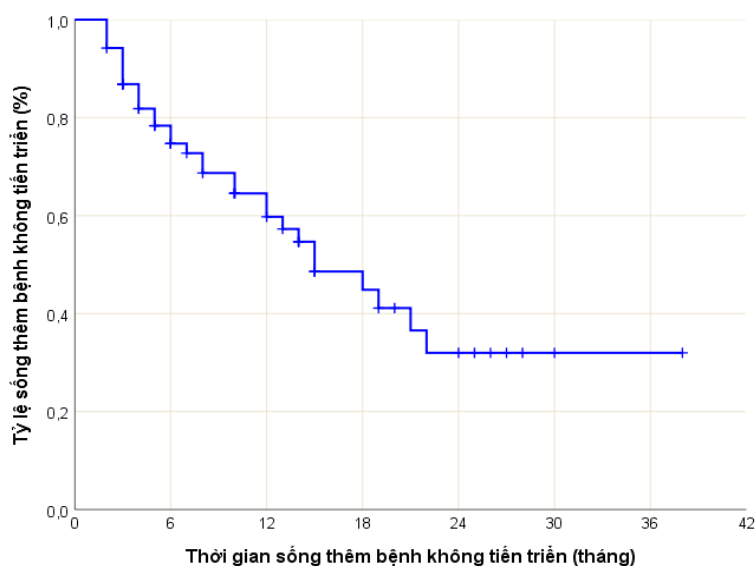
Bảng 2. Kết quả mô bệnh học và xét nghiệm đột biến

	Đặc điểm	n	%
Kết quả mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	62	89,9
	Ung thư biểu mô tuyến tế bào lớn	3	4,3
	Khác	4	5,8
Xét nghiệm xác định đột biến <i>ALK</i>	Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS)	38	55,1
	RT-PCR	19	27,5
	Nhuộm HMMD	9	13,0
	FISH	3	4,3

Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chiếm 89,9%. Giải trình tự gen thế hệ mới - NGS chiếm 55,1% các trường hợp. 27,5% được xét nghiệm bằng RT-PCR đơn. Nhuộm HMMD chỉ chiếm 13,0% và FISH 4,3%.

2. Kết quả sống thêm

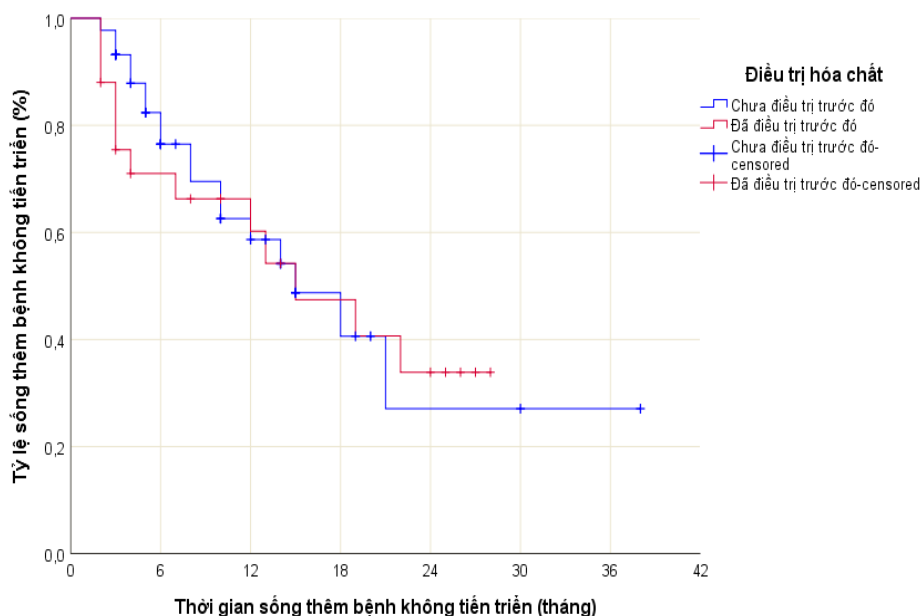
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển - PFS

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển****Bảng 3. Sống thêm không tiến triển**

Sống thêm không tiến triển - PFS						
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	12 tháng (%)	24 tháng (%)
19,5 ± 2,1	15,0	2,0	38,0	78,2	60,0	32,6

Thời gian STKTT trung bình là: $19,5 \pm 2,1$ (tháng), trung vị là: 15,0 (tháng) (ngắn nhất 2,0; dài nhất: 38,0). STKTT 6 tháng là: 78,2%; 12 tháng: 60,0%; 24 tháng: 32,6%.

Liên quan thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với điều trị trước đó

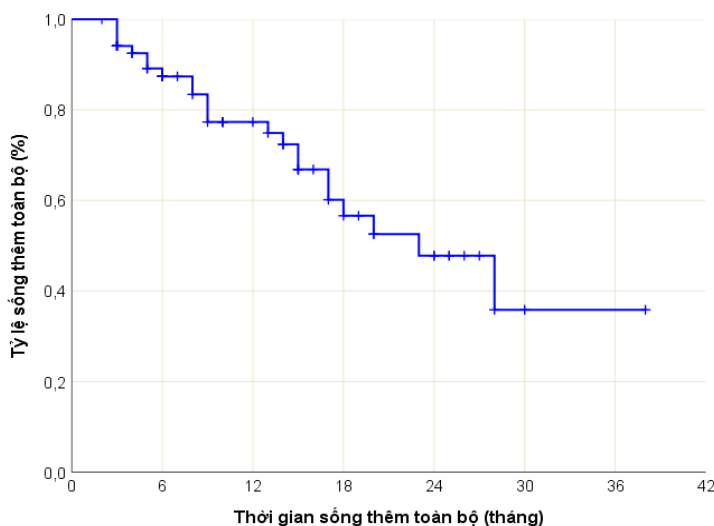


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không tiến triển theo điều trị hóa chất trước đó

Ở nhóm chưa điều trị hóa chất trước đó (điều trị TKIs bước một) có trung bình STKTT là 18,7 tháng; STKTT 12 tháng là 60,0%; STKTT 24 tháng là 34,6% cao hơn so với 15,9

tháng; 58,7% và 27,1% tương ứng ở nhóm đã điều trị hóa chất trước đó. Tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,83$).

Sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 4. Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ					
Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	24 tháng (%)	36 tháng (%)
23,5 ± 2,2	23,0	3,0	38,0	46,8	37,8

Thời gian STTB trung bình là: 23,5 ± 2,2 (tháng), trung vị là: 23,0 (tháng) (ngắn nhất: 3,0; dài nhất: 38,0). STTB: 24 tháng: 46,8%; 36 tháng: 37,8%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi và giới

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình là 52,6 ± 11,5; cao nhất là 85 tuổi; thấp nhất là 35 tuổi. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về ung thư phổi có đột biến *ALK*. Tuổi ung thư phổi nói chung đều cao, theo tác giả Nguyễn Hoài Nga (2014), tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi mắc UTP là 94,6%. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2016) là 60,5; hay nghiên cứu của Hoàng Anh Vũ (2011) là 59 tuổi. Trong khi đó, đa phần bệnh nhân có đột biến *ALK* thường thấp hơn, với kết quả tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận rằng, nam giới có tỷ lệ mắc UTP cao hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2,5 - 4/1. Nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy số bệnh nhân nữ nhiều hơn nam. Nữ chiếm đến 52,2% bệnh nhân. Điều này có thể giải thích do nữ giới có tỷ lệ đột biến *ALK* 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.⁵ Đây cũng chính là điểm khác biệt của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi so với nhóm ung thư phổi nói chung. Kết quả này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu PROFILE 04 hay ACEND, với tỷ lệ bệnh nhân nữ giới chiếm đến 62,0%.⁶

Hút thuốc

Nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chỉ chiếm 41,6%. Kết quả này thấp hơn các nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng ung thư phổi trong nước cũng như ngoài nước. Theo tác giả Nguyễn Hoài Nga (2014), tỷ lệ hút thuốc là 90,2%; theo Bùi Diệu (2010), tỷ lệ này là 80,5%. Điều này có thể giải thích do bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu có tỷ lệ là nữ cao, trong khi đó 95,8% số BN nữ này không hút thuốc. Nghiên cứu PIONEER được thực hiện trên một số nước châu Á trong khu vực, trong đó có Việt Nam, đã nhận định rằng tỷ lệ đột biến gen *EGFR* cao hơn ở nhóm nữ giới và những bệnh nhân không hút thuốc.⁵ Lý do chính khiến tỷ lệ hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hầu hết các nghiên cứu về ung thư phổi nói chung là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ là nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen *ALK*. Các nghiên cứu về đột biến *ALK* cũng cho thấy, đột biến *ALK* trên các bệnh nhân không hút thuốc cũng nhiều hơn nhóm hút thuốc.

Đặc điểm điều trị bước 1

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, phần lớn bệnh nhân được điều trị thuốc ở bước 1 chiếm 63,8%. Vẫn có đến 36,2% bệnh nhân đã được điều trị hóa chất trước đó.

Đặc điểm di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, não và xương là 2 vị trí hay di căn nhất, chiếm đến 44,4% các trường hợp. Ung thư phổi có đột

biến gen *ALK* mang một số đặc điểm khác biệt so với nhóm ung thư phổi khác. Các đặc điểm này bao gồm: tuổi mắc trẻ hơn, bệnh tiến triển thường nhanh hơn, ít đáp ứng với hóa trị đồng thời hay di căn não, di căn màng phổi sớm. Nghiên cứu của một số tác giả Pháp cho thấy, đột biến gen *ALK* có tỷ lệ di căn não cao hơn đến 50% so với 30% của nhóm bệnh nhân có đột biến gen *EGFR*.⁷

Đặc điểm mô bệnh học và xét nghiệm xác định đột biến *ALK*: Nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều nhận thấy, đa phần bệnh nhân có đột biến *ALK* đều ở nhóm ung thư biểu mô tuyến.

Xét nghiệm tìm đột biến gen *ALK* được chấp thuận bao gồm xét nghiệm FISH, xét nghiệm thông qua nhuộm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm RT-PCR và xét nghiệm NGS. Cả bốn phương pháp trên được Bộ Y tế chấp thuận sử dụng trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen *ALK*. Trong nghiên cứu này, kết quả nhận thấy phần nhiều hơn là xét nghiệm NGS và RT-PCR đơn. Các xét nghiệm HMMD và FISH gặp với tỷ lệ ít. Nguyên nhân là do hiện tại ở nước ta, xét nghiệm NGS đã được thực hiện trong những năm gần đây mang lại sự thuận tiện cũng như nhanh chóng đưa đến kết quả sớm hơn so với các phương pháp khác, đặc biệt là đi tìm đột biến gen *ALK* là gen hiếm gặp hơn đối với ung thư phổi. Kết quả RT-PCR cho kết quả chính xác hơn, hiện tại thời gian thực hiện cũng được rút ngắn hơn. Trong khi đó, nhuộm FISH có giá thành cao, thời gian đợi kết quả lâu, ít được sử dụng. Nhuộm hóa mô miễn dịch thì đòi hỏi kit nhuộm đặc hiệu và hệ thống máy Ventana đặc chủng, không phải tất cả các cơ sở y tế đều có máy và kit test để sử dụng.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, kết quả về thời gian STKTT trung bình là: $19,5 \pm 2,1$ tháng, trung vị là: 15,0 tháng. Tỷ lệ STKTT

6 tháng là: 78,2%; 12 tháng: 60,0%; 24 tháng: 32,6%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu ASCEND-4, với nhóm bệnh nhân gần như tương tự cho kết quả thời gian sống thêm là 16,6 tháng.⁸ Các nghiên cứu tại Ý cũng như tại một số nước châu Âu đều cho kết quả thấp hơn với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,1 tháng; hay các nghiên cứu tại Mỹ thời gian sống thêm bệnh không tiến triển còn thấp hơn với PFS chỉ đạt 7,47 tháng.^{9,10} Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu tại các nước châu Á, kết quả của tác giả Katsuyuki Kiura (2020) với thời gian sống thêm PFS là 9,8 tháng; tác giả Hida và CS (2017) với PFS chỉ đạt 8,1 tháng.^{11,12}

Khi phân tích kết quả, chúng tôi nhận thấy ở nhóm chưa điều trị hóa chất trước đó (điều trị thuốc TKIs kháng *ALK* ở bước một) có trung bình STKTT là 18,7 tháng; STKTT 12 tháng là 60,0%; STKTT 24 tháng là 34,6% cao hơn so với 15,9 tháng; 58,7% và 27,1% tương ứng ở nhóm đã điều trị hóa chất trước đó. Tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,83$). Các nghiên cứu ASCEND-1 và ASCEND-2 khi phân tích về đặc điểm điều trị trước đó là hóa trị cũng nhận thấy không có sự ảnh hưởng. Tuy nhiên, khi ở các nghiên cứu sau là nghiên cứu ASCEND-5 thì việc điều trị bằng các thuốc TKIs thế hệ 1 là crizotinib lại có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều thất bại với hóa trị trước đó, không có bệnh nhân nào thất bại sau TKIs thế hệ 1 là crizotinib do thuốc thế hệ 1 hiện không được lưu hành điều trị ở nước ta.

Mặc dù thời gian sống thêm không tiến triển - PFS trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn nhiều so với các tác giả nước ngoài tại châu Âu, châu Mỹ hay tại Nhật Bản, thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng

tôi chỉ đạt 23,5 tháng. Điều này có thể giải thích do tại các nước trên, bệnh nhân được tiếp cận với các thuốc TKIs thế hệ sau nhiều hơn. Các nghiên cứu tại Canada, Nhật Bản hay Mỹ đều nhận thấy, các bệnh nhân được tiếp cận với nhiều hơn 1 thuốc TKIs điều trị sẽ có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn với các bệnh nhân không được tiếp cận với thuốc. Trong khi đó ở nghiên cứu này, hầu hết các bệnh nhân chỉ được chăm sóc giảm nhẹ với 58%, chỉ có 1 phần nhỏ được tiếp cận với thuốc thế hệ sau. Khi phân tích mối liên quan đáp ứng với một số yếu tố nhận thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng liên quan đến độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, điều trị trước đó và tình trạng di căn não ($p > 0,05$). Như vậy, 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 *ALK* cho thấy mức độ dự báo đáp ứng rất tốt của xét nghiệm xác định đột biến gen, đây cũng chính là tính ưu việt chọn lọc của điều trị đích so với hóa trị.

V. KẾT LUẬN

UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến *ALK* thường gặp ở lứa tuổi trẻ hơn, nữ giới, đa phần không hút thuốc. Bệnh nhân thường di căn nhiều cơ quan, di căn não hay gặp và hầu hết có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Phần lớn các trường hợp được xác định bằng xét nghiệm NGS. Điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase ceritinib cho thấy hiệu quả tốt, giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lung Cancer. 2019; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.

aspx, 2013.

2. 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.

3. Nguyễn Hoài Nga BD, Trần Văn Thuấn, và cs. 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*. 2014;số 2:7.

4. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™): Non-small-cell lung cancer. Version 7.2019. www.nccn.org, 10/29/2019.

5. Pan-Chyr Yang YS, Joseph Siu-kie Au, et al. Molecular Epidemiological prospective study of EGFR mutation from Asian patients with advanced lung adenocarcinoma (PIONEER). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30:1534.

6. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(2):154-162.

7. Lipson D CM, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 2012;18:382-384.

8. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10072):917-929.

9. Gobbin E, Galetta D, Tiseo M, et al.

Molecular profiling in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer: An observational prospective study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;111:30-37.

10. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, et al. Real-World Treatment Patterns and Progression-Free Survival Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies for ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2020;25(10):867-877.

11. Kiura K, Imamura F, Kagamu H, et al.

Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): Japanese subset. *Japanese journal of clinical oncology*. 2018;48(4):367-375.

12. Hida T, Satouchi M, Nakagawa K, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. *Japanese journal of clinical oncology*. 2017;47(7):618-624.

Summary

CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OUTCOME OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ALK GENE MUTATED NON-SMALL LUNG CANCER TREATED WITH THE SECOND GENERATION TKIs - CERITINIB AT K HOSPITAL AND HANOI ONCOLOGY HOSPITAL IN VIETNAM

This is a retrospective and prospective descriptive study to evaluate characteristics and survival outcomes in 69 NSCLC patients with *ALK* gene mutations from January 2019 to June 2022 at K Hospital and Hanoi Oncology Hospital. The results show that the average age is 52.6 ± 11.5 years common in female representing 52.2%; the majority of patients were non-smokers. Brain metastasis had a high rate of 36.2%. Adenocarcinoma is the main type with 89.9%. NGS test identified mutations in *ALK* gene accounted for 55.1%; RT-PCR accounted for 27.5%, immunohistopathology staining 13.0% and FISH 4.3%. 97.1% were performed on tissue samples. The mean progression-free survival was 19.5 ± 2.1 months. The mean overall survival was 23.5 ± 2.2 months.

Keywords: second-generation tyrosine kinase, ALK gen mutation, ceritinib, lung cancer.