

Điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen *EGFR* bằng gefitinib kết hợp xạ phẫu tổn thương não

Treatment of non-small cell lung cancer patients with brain metastasis harboring *EGFR* mutations by gefitinib combined brain radiosurgery

Phạm Văn Luận*, Nguyễn Minh Hải,
Nguyễn Đình Tiến, Trần Văn Đại và Nguyễn Anh Tuấn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não có đột biến gen *EGFR* bằng gefitinib kết hợp với xạ phẫu tổn thương não. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc, 35 BN UTPKTBN di căn não 1 đến 3 ổ, có đột biến gen *EGFR* dương tính được điều trị gefitinib kết hợp với xạ phẫu u não. BN được đánh giá sau mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression-Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng khách quan tại não (Objective Response Rate - ORR). Tiêu chuẩn phụ là tỉ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR), thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS), tác dụng không mong muốn của gefitinib và xạ phẫu u não. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là 63,34 tuổi. Đau ngực và đau đầu là 2 triệu chứng thường gặp nhất chiếm lần lượt là 62,9% và 65,7%. Có 48,6% BN di căn não 1 ổ, 17,1% di căn não 2 ổ và 34,3% BN có 3 ổ di căn. Có 57,1% số BN mang đột biến gen *EGFR* loại mất đoạn trên exon 19 và 42,9% BN mang đột biến điểm L858R trên exon 21. ORR chung là 71,4% và DCR là 94,3%. ORR nội sọ là 80% với 34,3% đáp ứng hoàn toàn. Trung vị PFS $13 \pm 0,92$ tháng, Trung vị OS là $22 \pm 5,8$ tháng. Không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm với vị trí đột biến gen *EGFR* loại mất đoạn exon 19 và L858R và số lượng ổ di căn não. Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị gefitinib gặp ở 54,3% số BN, nhiều nhất là nổi ban với 37,2%. Có 3 BN xuất hiện triệu chứng tăng áp lực nội sọ sau xạ phẫu 48 giờ, 5 BN xuất hiện động kinh và 2 BN sa sút trí tuệ trong quá trình theo dõi sau điều trị. **Kết luận:** Điều trị gefitinib kết hợp với xạ phẫu tổn thương di căn não là một biện pháp hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen *EGFR*.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn não, đột biến gen *EGFR*, gefitinib, xạ phẫu di căn não.

Summary

Objective: To evaluate the results of treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis (BM) harboring *EGFR* mutations using gefitinib combined with radiosurgery for brain damage. **Subject and method:** Prospective study, longitudinal follow-up, 35 patients with NSCLC with BM 1-3 lesions and *EGFR* mutations positive were treated by gefitinib combined brain radiosurgery. Patients are evaluated every 3 months or when symptoms of disease progression occur. The main criteria were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) in the brain. Secondary criteria were disease control rate (DCR), overall survival (OS), adverse effects of gefitinib and brain

Ngày nhận bài: 10/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/6/2024

*Tác giả liên hệ: drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

radiosurgery. *Result:* The average age of patients was 63.34 years old. Chest pain and headache were the two most common symptoms, accounting for 62.9% and 65.7% respectively. There were 48.6% of patients with 1 BM, 17.1% with 2 BMs and 34.3% of patients with 3 BMs. There were 57.1% of patients carrying EGFR of exon 19 deletion mutation and 42.9% of patients with L858R point mutation on exon 21. The overall ORR was 71.4% and the overall DCR was 94.3%. Intracranial ORR was 80% with 34.3% complete response. Median PFS was 13 ± 0.92 months and median OS was 22 ± 5.8 months. There was no relationship between survival and the location of EGFR mutations and the number of brain metastasis. Adverse events related to gefitinib occurred in 54.3% of patients, the most common being rash with 37.2%. There were 3 patients with symptoms of increased intracranial pressure 48 hours after radiosurgery, 5 patients with epilepsy and 2 patients with dementia during post-treatment follow-up. *Conclusion:* Gefitinib combined with radiosurgery for brain metastasis is an effective and safe measure in patients with non-small cell lung cancer with brain metastasis harboring EGFR mutations.

Keywords: Non-small cell lung cancer, brain metastasis, EGFR mutations, gefitinib, radiosurgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng 30-40% bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) nhập viện khi đã ở giai đoạn di căn xa, có tiên lượng rất xấu, thời gian sống thêm thường ngắn, thể trạng yếu do triệu chứng tại cơ quan hô hấp hoặc các cơ quan có ung thư di căn gây nên¹. UTPKTBN có thể di căn tới bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, tuy nhiên có một số vị trí thường gặp nhất, đó là não, xương, gan, tuyến thượng thận 2 bên, phổi và màng phổi, trong đó, tỉ lệ di căn não khoảng 30-50% các trường hợp². BN UTPKTBN di căn não có tiên lượng rất xấu, nếu không được điều trị, thời gian sống thêm chỉ khoảng 1-2 tháng, nếu chỉ điều trị triệu chứng bằng cách sử dụng corticoid toàn thân kết hợp với xạ trị toàn não, thời gian kéo dài thêm được 3-6 tháng. Điều trị hóa chất đối với các BN này bị hạn chế rất lớn bởi hóa chất không ngấm qua được hàng rào máu não để phát huy tác dụng, do đó, thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng chỉ 4-12,6 tháng³. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, ở BN UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR, đặc biệt là đột biến nhạy cảm thuốc đích bao gồm đột biến mất đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R của exon 21, các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) bao gồm cả 3 thế hệ với gefitinib, erlotinib của thế hệ 1, afatinib thế hệ 2 hay osimertinib thế hệ 3 đều có hiệu quả tốt khi dùng đơn trị hoặc kết hợp với xạ trị ổ di căn não⁴⁻⁸. Các nghiên cứu cho thấy, khi kết hợp với xạ trị, nhất là với liều > 10Gy làm thay đổi cấu trúc tế bào ở hệ thống hàng rào máu não, do

đó các loại thuốc có phân tử nhỏ hoặc thuốc hòa tan trong nước có thể đi qua được dễ dàng hơn⁵. Tại Việt Nam, các thuốc TKI đã được chỉ định khá rộng rãi cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR có hoặc không kèm theo di căn não. Trong đó, các TKI thế hệ 1 và 2 vẫn là các thuốc được sử dụng chủ yếu để điều trị cho BN và cũng đã có một số nghiên cứu đánh giá về hiệu quả của TKI thế hệ 1, 2 ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa^{9,10}. Tuy nhiên, nghiên cứu đánh giá riêng biệt về hiệu quả phối hợp điều trị đích với xạ phẫu tổn thương não ở BN UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR còn hạn chế. Mục tiêu của nghiên cứu này là *đánh giá hiệu quả điều trị UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR dương tính bằng gefitinib kết hợp xạ phẫu tổn thương di căn não.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Điều trị gefitinib kết hợp với xạ phẫu tổn thương não cho 35 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR thường gặp tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Thời gian tiến hành thu thập số liệu: tháng 01/2017 đến tháng 12/2022. Thời gian kết thúc nghiên cứu và phân tích số liệu tháng 10/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN trên 18 tuổi.

BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng mô bệnh học.

BN UTPKTBN di căn não tại thời điểm mới được chẩn đoán và có triệu chứng thần kinh, có chỉ định xạ phẫu.

Có đột biến gen EGFR loại mất đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21.

Số lượng di căn não không quá 3 tổn thương.

Nếu tổn thương đơn độc, kích thước tổn thương không quá 3cm.

BN có thang điểm toàn trạng 3-4 điểm, chỉ định xạ phẫu u não nếu tình trạng này do di căn não gây nên.

BN là phụ nữ: Đang không mang thai hoặc cho con bú, nếu trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai đến 6 tuần sau liệu điều trị cuối cùng của quá trình điều trị.

Đồng ý điều trị đích, xạ phẫu tổn thương não.

Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh) cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua hồ sơ bệnh án, thư từ, gọi điện thoại cho BN và gia đình BN.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN UTPKTBN không có di căn não.

BN không mang đột biến gen EGFR hoặc mang đột biến EGFR không thường gặp.

BN không được điều trị xạ phẫu tổn thương não.

BN đã có xạ phẫu hoặc xạ toàn não trước đó.

BN đã điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch trước đó.

BN có bằng chứng dị ứng nặng với thuốc gefitinib.

BN đang có đợt hoạt động của virus viêm gan B, C, HIV.

BN có tiền sử bệnh phổi kẽ hoặc viêm phổi do xạ trước đó.

BN có bạch cầu hạt < 1,5G/l, hemoglobin < 90g/l, tiểu cầu < 100G/l, ALT và/hoặc AST > 2,5 lần giới hạn bình thường trên (Upper Limit of Normal) nếu không có di căn gan và trên > 5 lần giới hạn bình thường trên nếu có di căn gan, bilirubin toàn phần > 1,5 lần giới hạn bình thường trên nếu không có di căn gan và > 3 lần giới hạn bình thường trên

nếu có di căn gan hoặc đường mật, creatinin > 1,5 lần giới hạn bình thường trên.

BN không đồng ý điều trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc, mẫu thuận tiện.

Phương pháp đánh giá:

Đánh giá tình trạng toàn thân theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Đánh giá di căn hạch rốn phổi, trung thất và di căn phổi đối diện, di căn gan, tuyến thượng thận bằng CT ngực, 1/2 trên ổ bụng.

Đánh giá di căn não bằng MRI sọ não với các đặc điểm tổn thương thường nằm ở vùng tiếp giáp giữa chất trắng và chất xám, ngấm thuốc dạng viên và có phù não xung quanh tổn thương¹¹.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo Liên Ủy ban ung thư Mỹ (American Joint Committee on Cancer - AJCC) phiên bản 8, năm 2017.

Xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng phương pháp polymerase chain reaction (PCR) hoặc xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS).

Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) phiên bản 5 - 2017.

Điều trị, theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:

Thuốc điều trị: IRESSA 250mg của Hãng AstraZeneca, mỗi ngày uống 1 viên, uống nguyên viên hoặc để viên thuốc tự tan trong cốc nước rồi uống hoặc bơm qua sonde dạ dày.

Xạ phẫu u não với BN có từ 1-3 tổn thương di căn. Các BN được điều trị chống phù não bằng corticoid trước trong và sau xạ phẫu u não. Với các BN có ECOG 4 điểm, nếu triệu chứng không cải thiện, không chỉ định xạ phẫu u não.

Các BN trong nghiên cứu được điều trị bằng Hệ thống TrueBeam STx tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện TỰ QUỠ 108, với quy trình xạ trị dựa trên hướng dẫn của NCCN, ASTRO và đã được Hội đồng khoa học của Bệnh viện TỰ QUỠ 108 phê duyệt.

Việc điều trị đích và xạ phẫu được thực hiện trong cùng một thời điểm.

Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc BN không muốn tiếp tục điều trị.

Các BN tiến triển sau điều trị bước 1 được xét nghiệm các đột biến gen kháng thuốc. BN sẽ được điều trị đích thế hệ 3 nếu có T790M dương tính, hoặc điều trị theo kết quả đột biến gen. BN không có đột biến kháng thuốc sẽ được điều trị bằng hóa chất hoặc hóa chất kết hợp miễn dịch căn cứ theo thể trạng người bệnh.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

Tiêu chuẩn chính: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression-Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng khách quan toàn thân và tại não (Objective Response Rate - ORR).

Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh toàn thân (Control Disease Rate) và tác dụng không mong muốn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

BN được lựa chọn điều trị đích và xạ phẫu tổn thương di căn não theo hướng dẫn của NCCN, ASTRO và được thông qua Tiểu ban Ung thư phổi - trung thất của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trước khi chỉ định điều trị. Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đánh giá đề cương đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bệnh viện, và có quyết định giao nhiệm vụ đề tài tại số 5913/QĐ-BV108, ngày 17 tháng 12 năm 2020. BN đồng ý tham gia điều trị đều có đơn tự nguyện.

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm		Số lượng (n = 35)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		63,34 ± 12,3 (43–86)	
Phân bố độ tuổi	< 60	13	37,1
	≥ 60	22	62,9
Giới tính	Nam	22	62,9
	Nữ	13	37,1
Tiền sử hút thuốc	Có	19	54,3
	Không	16	45,7
Tiền sử gia đình	Có người ung thư phổi	2	5,7
	Có người ung thư khác	0	00
Triệu chứng lâm sàng	Ho khan	15	42,9
	Ho ra máu	9	25,7
	Đau ngực	22	62,9

Các đặc điểm		Số lượng (n = 35)	Tỷ lệ %
	Khó thở	2	5,7
	Gầy sút	10	28,6
	Đau đầu	23	65,7
	Chóng mặt	15	42,9
	Liệt	6	17,1
	Nôn	6	17,1
	Không triệu chứng	0	0
Số ổ di căn não	1 ổ	17	48,6
	2 ổ	6	17,1
	3 ổ	12	34,3
Đột biến gen EGFR	Mất đoạn exon 19	20	57,1
	L858R	15	42,9

Độ tuổi trung bình của BN là 63,34 tuổi, cao nhất 86 tuổi, thấp nhất 43 tuổi. Phần lớn BN có độ tuổi từ 60 trở lên và BN nam giới chiếm tỉ lệ 62,9%. Có 45,7% BN không hút thuốc, 2 BN có tiền sử gia đình có người mắc UTP. Đau ngực và đau đầu là 2 triệu chứng thường gặp nhất chiếm 62,9% và 65,7% theo lần lượt. Không có BN nào không có triệu chứng khi nhập viện. BN có 1 ổ di căn não chiếm tỉ lệ cao nhất với 48,6%. Có 57,1% số BN mang đột biến gen EGFR loại mất đoạn trên exon 19 và 42,9% BN mang đột biến điểm L858R trên exon 21.

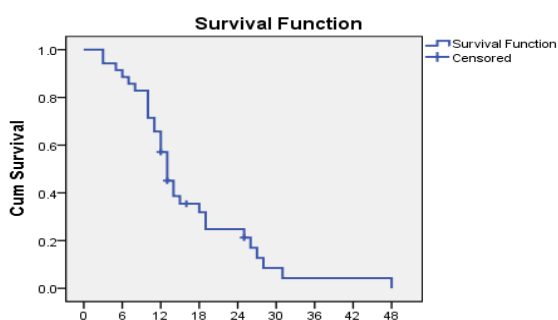
3.2. Kết quả điều trị gefitinib kết hợp xạ phẫu tổn thương di căn não

Bảng 2. Đáp ứng toàn thân và nội sọ với điều trị (n = 35)

Mức độ đáp ứng	Đáp ứng toàn thân		Đáp ứng nội sọ	
	Số lượng (n = 35)	Tỷ lệ %	Số lượng (n = 35)	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	17,1	12	34,3
Đáp ứng một phần	19	54,3	16	45,7
Bệnh ổn định	8	22,9	7	20
Bệnh tiến triển	2	5,7	0	0
Đáp ứng khách quan	25	71,4	28	80
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	33	94,3	35	100

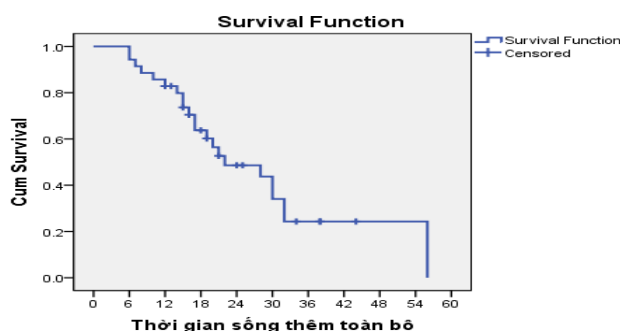
Đáp ứng toàn thân: Có 6 BN chiếm 17,1% đạt đáp ứng hoàn toàn, 54,3% BN đáp ứng 1 phần và 22,9% BN bệnh ổn định. ORR là 71,4%, DCR là 94,3%.

Đáp ứng nội sọ: Có 12 BN chiếm 34,3% đáp ứng hoàn toàn, 45,7% đáp ứng 1 phần, không có BN nào tiến triển bệnh. ORR nội sọ là 80% và 100% BN đạt DCR nội sọ.



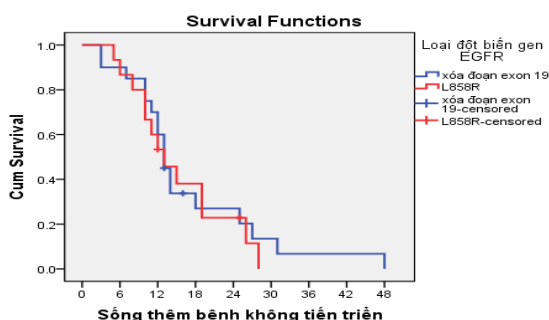
Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (n = 35)

Trung vị PFS 13 tháng (CI 95%: 11,2-14,8 tháng).

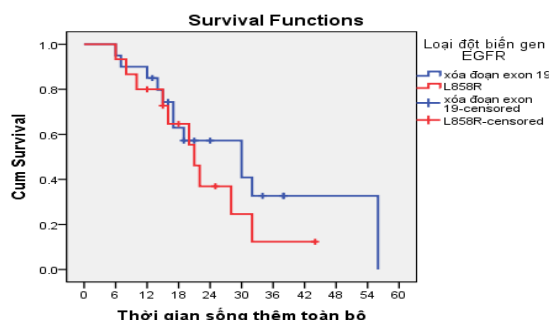


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị OS là 22 tháng (CI 95%: 10,6-33,4 tháng). Tỷ lệ OS 1 năm là 82,9%, 2 năm 48,6%, 3 năm là 24,3%



A



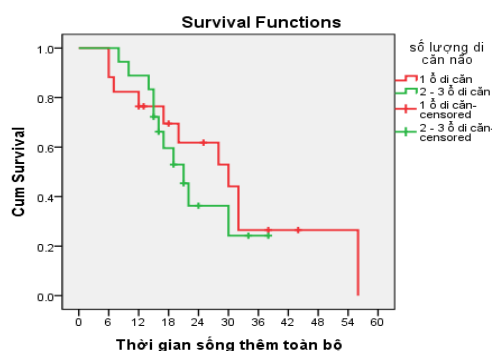
B

Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa PFS (A) và OS (B) với loại đột biến gen EGFR (n = 35)

Trung vị PFS và OS của BN mang đột biến điểm L858R là 13 tháng và 21 tháng. Trung vị PFS và OS của BN mang đột biến mất đoạn exon 19 là 13 tháng, và 30 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về PFS và OS với $p > 0,05$.



A



B

Biểu đồ 4. Mối liên quan giữa PFS (A), OS (B) với số ổ di căn não (n = 35)

Trung vị PFS của nhóm BN có 1 ổ di căn não và nhóm có 2-3 ổ di căn não lần lượt là 18 tháng và 12 tháng, $p=0,25$. Trung vị OS của BN có 1 ổ di căn não là 30 tháng và trung vị OS của BN có 2-3 ổ di căn não là 21 tháng, $p=0,57$.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn		Số lượng (n = 35)	Tỷ lệ %
Chung		19	54,3
Nổi ban	Tất cả	13	37,2
	Độ 1	10	28,6
	Độ 2	3	8,6
	≥ độ 3	0	0
Tiêu chảy	Tất cả	3	8,6
	Độ 1	3	8,6
	Độ 2	0	0
	≥ độ 3	0	0
Viêm kẽ móng	Tất cả	5	14,3
	Độ 1	3	8,6
	Độ 2	2	5,7
	≥ độ 3	0	0
Chán ăn	Tất cả	5	14,3
	Độ 1	4	11,4
	Độ 2	1	2,9
	≥ độ 3	0	0
Tăng men gan	Tất cả	1	2,9
	Độ 1	0	0
	Độ 2	1	2,9
	≥ độ 3	0	0

Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị đích gặp ở 54,3% số BN. Nhiều nhất là nổi ban với 37,2%, tiếp theo là viêm kẽ móng, tiêu chảy, chán ăn. Có 1 BN tăng men gan độ 2. Các tác dụng phụ liên quan đến xạ phẫu: Không có BN nào tử vong sau xạ phẫu 48 giờ. Có 3 BN xuất hiện triệu chứng đau đầu và nôn do phù não tăng lên sau xạ phẫu 48 giờ. 5 BN xuất hiện động kinh và 2 BN sa sút trí tuệ trong quá trình theo dõi sau điều trị. Không trường hợp nào phải dừng thuốc điều trị đích vì tác dụng không mong muốn. Không gặp trường hợp nào ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

Với BN UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR, điều trị đích kết hợp hoặc không kết hợp với

xạ trị u não đã được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trên Thế giới cũng như ở Việt Nam. Tại Việt Nam, các thế hệ EGFR-TKI đã được đưa vào thực hành thường quy trong điều trị cho đối tượng BN này. Sau 6 năm, chúng tôi ghi nhận có 35 BN UTPKTBN có 1-3 ổ di căn não và có đột biến gen EGFR được điều trị gefitinib kết hợp xạ phẫu tổn thương di căn não. Tất cả các BN vào viện đều có triệu chứng lâm sàng, trong đó, đau ngực và đau đầu là 2 triệu chứng thường gặp nhất chiếm 62,9% và 65,7% theo lần lượt. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Phạm Văn Thái, đau ngực 53,1%, ho khan 59,3%, hội chứng tăng áp lực nội sọ 72,8%, liệt 19,8%, sụt cân 38,3%¹². Các triệu chứng thần kinh nổi trội hơn ở BN UTPKTBN di căn não là một trong các yếu tố làm kéo dài thời gian BN được chẩn đoán bệnh, bởi nhiều BN được chẩn đoán

và điều trị theo hướng bệnh lý thần kinh trước khi được phát hiện có tổn thương phổi và chụp lại MRI sọ não để xác định lại tình trạng tổn thương não sau khi đã chụp CT sọ trước đó. Số lượng ổ di căn não chiếm tỉ lệ nhiều nhất là 1 ổ với 48,6%, tuy nhiên, các BN này ổ di căn có kích thước lớn và gây phù não xung quanh do đó vẫn được chỉ định xạ phẫu để kiểm soát triệu chứng tại não thay vì chờ tác dụng của thuốc TKI. Trong nghiên cứu của Brown PD và cộng sự, ở nhóm BN được điều trị xạ phẫu đơn thuần, số lượng BN có 1 ổ di căn não chiếm nhiều nhất với 49,5%, tiếp theo là BN có 2 ổ di căn, chỉ có 15,3% số BN có 3 ổ di căn não¹³. Nghiên cứu của Phạm Văn Thái cũng có 51,9% số BN có 1 ổ di căn não, và chỉ có 16% có 3 ổ di căn được điều trị gamma Knife¹².

Đánh giá về đáp ứng toàn thân, chúng tôi có ORR là 71,4% và DCR là 94,3%, với 17,1% BN đạt đáp ứng hoàn toàn. Về đáp ứng nội sọ tại não, chúng tôi ghi nhận có 34,3% BN đáp ứng hoàn toàn và không có BN nào tiến triển bệnh tại não, ORR nội sọ là 80%. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu hồi cứu của Zhang Q và cộng sự ở 43 BN UTPKTBN của Trung Quốc di căn não có đột biến gen EGFR, điều trị bằng gefitinib hoặc erlotinib, kết quả ORR nội sọ là 57%, DCR là 91%¹⁴. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu pha II của luchi T và cộng sự năm 2013 ở 41 BN ung thư biểu mô tuyến di căn não tại Nhật Bản với 20 BN được xạ phẫu hoặc xạ toàn não cho thấy, ORR tại não lên tới 87,8% với 13% đáp ứng hoàn toàn¹⁵. Mặc dù trên một cơ mẫu chưa nhiều, tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu này cũng đã cho thấy hiệu quả của gefitinib ở BN UTPKTBN di căn não, có hoặc không có điều trị xạ trị u não kết hợp. ORR và DCR nội sọ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu này được giải thích do hiệu quả của sự phối hợp giữa xạ phẫu tổn thương não với điều trị đích. Trong một nghiên cứu gần đây, đánh giá về hiệu quả của xạ phẫu đối với BN UTPKTBN di căn não đa ổ (2-15 ổ) ở 34 BN, tác giả Nguyễn Anh Tuấn và cộng sự tại Bệnh viện TƯQĐ 108 ghi nhận ORR nội sọ là 79,4%¹⁶. Kết quả này mặc dù thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi 1 chút do chúng tôi chỉ lựa chọn BN có tối đa 3 ổ di căn não, tuy nhiên có thể thấy được hiệu quả của xạ phẫu trong việc tăng hiệu quả đáp ứng nội sọ.

Trung vị PFS trong nghiên cứu của chúng tôi là 13 tháng với 1/4 số BN chưa tiến triển bệnh tại thời điểm 2 năm và trung vị OS là 22 tháng. Kết quả về trung vị PFS của chúng tôi tương tự kết quả phân tích trên nhóm BN châu Á trong nghiên cứu FLAURA, ở nhóm BN di căn não được điều trị bằng erlotinib hoặc gefitinib, trung vị PFS là 13,8 tháng¹⁷. Tuy nhiên kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của luchi T và cộng sự về hiệu quả của gefitinib ở BN UTPKTBN di căn não, với trung vị PFS là 14,5 tháng¹⁵. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng việc kết hợp xạ trị tổn thương não với điều trị gefitinib làm tăng tỉ lệ đáp ứng tại não, thời gian tiến triển nội sọ cũng như trung vị OS so với điều trị bằng gefitinib đơn thuần¹⁴. Hiệu quả của điều trị đích kết hợp với xạ phẫu tốt hơn so với xạ toàn não kết hợp điều trị đích có thể được giải thích do số lượng ổ di căn não trong chỉ định xạ phẫu ít hơn so với xạ toàn não, do đó giảm gánh nặng triệu chứng gây nên cho người bệnh, bên cạnh đó, xạ phẫu u não với việc tập trung liều xạ tại vị trí tổn thương sẽ giúp hiệu quả kiểm soát tại chỗ tốt hơn so với xạ toàn não khi chùm tia xạ được chiếu lên toàn bộ nhu mô não.

Đánh giá về mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen với PFS và OS, luchi T và cộng sự thấy rằng, BN mang đột biến gen EGFR loại mất đoạn ở exon 19 có trung vị PFS nội sọ dài hơn có ý nghĩa thống kê so với BN mang đột biến điểm L858R với $p=0,003$, đồng thời, trung vị OS là 30,3 tháng đối với nhóm BN có đột biến mất đoạn exon 19, dài hơn so với nhóm BN mang đột biến điểm L858R là 19,8 tháng với $p=0,025$ ¹⁵. Kết quả trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng, trung vị PFS của BN mang đột biến mất đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R là bằng nhau, trong khi đó, trung vị OS của BN mang đột biến mất đoạn exon 19 xu hướng dài hơn so với nhóm BN còn lại, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Về ảnh hưởng của số lượng ổ di căn não đến thời gian sống thêm của người bệnh, chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cả về PFS và OS giữa nhóm BN có 1 ổ di căn não so với nhóm có 2-3 ổ di căn não, mặc dù BN di căn não 1 ổ có trung vị PFS và OS dài hơn so với các BN còn lại. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Zhu Q và cộng sự cho thấy, dù

BN có di căn não > 3 ổ hay 1-3 ổ đều nhận được lợi ích khi kết hợp TKI và xạ trị não¹⁸.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi kết hợp điều trị đích và xạ trị tổn thương di căn não đó là liệu việc kết hợp này có làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn hay không. Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng, dù kết hợp thêm xạ trị cũng không làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn đặc biệt là nôn hay chán ăn. Các tác dụng phụ này có thể xuất hiện do phù não tăng lên trong quá trình xạ trị. Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị đích chúng tôi gặp ở 54,3% số BN, nhiều nhất là nổi ban với 37,2%, tiếp theo là viêm kẽ móng, tiêu chảy, chán ăn, có 1 BN tăng men gan độ 2. Liên quan đến xạ phẫu, có 3 BN xuất hiện triệu chứng đau đầu và nôn do phù não tăng lên sau xạ phẫu 48 giờ, 5 BN xuất hiện động kinh và 2 BN sa sút trí tuệ trong quá trình theo dõi sau điều trị. Các tác dụng không mong muốn này đều tự hết hoặc sau khi được điều trị nội khoa, vấn đề chống phù não đã được kiểm soát tốt trong quá trình điều trị. Chúng tôi không có trường hợp nào phải dùng thuốc điều trị đích vì tác dụng không mong muốn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng chưa ghi nhận trường hợp nào có tình trạng hoại tử não sau xạ phẫu. Kết quả này tương tự tỉ lệ các tác dụng không mong muốn thường gặp khi dùng gefitinib đơn trị^{4,9}.

V. KẾT LUẬN

Điều trị gefitinib kết hợp với xạ phẫu tổn thương di căn não là một biện pháp hiệu quả ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR với tỉ lệ đáp ứng khách quan chung là 71,4%, tỉ lệ đáp ứng khách quan nội sọ là 80%, trung vị PFS là 13 tháng và trung vị OS là 22 tháng. Đồng thời, việc kết hợp điều trị này không làm tăng tỉ lệ các tác dụng không mong muốn so với điều trị gefitinib đơn trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K et al (2015) *Speccific organ metastase and survival in metastatic non-small cell lung cancer*. *Molecular and clinical oncology* 3: 217-221.
2. Ni W, Chen W, Lu Y (2018) *Emerging finding into molecular mechanism of brain metastase*. *Cancer Medicine* 2018(7): 3820-3833.
3. Zheng MH, Sun HT, Xu JG et al (2016) *Combining Whole-Brain Radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for Brain metastase from non-small cell lung cancer: A meta-analysis*. *BioMed Research International Volume* 2016, Article ID 5807346.
4. Ares LP, Tan EH, O'Byrne K et al (2017) *Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-LUNG 7 trial*. *Annals of Oncology* 28: 270-277.
5. Khalifa J, Amini A, Popat S et al (2016) *Brain metastase from NSCLC: Radiation therapy in the Era of Targeted therapy*. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(10): 1627-1643.
6. Kelly WJ, Shah NJ and Subramaniam DS (2018) *Management of Brain Metastase in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant non-small cell lung cancer*. *Frontiers in oncology* 2018(8): 208.
7. Khandekar MJ, Piotrowska Z, Willers H et al (2018) *Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor and Radiation in the management of Brain metastases from EGFR mutant Lung cancers*. *The Oncologist* 23: 1054-1062.
8. Soria JC, Ohe Y, Reungwetwattana T et al (2018) *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced non-small cell lung cancer*. *The New England Journal of Medicine* 378(2): 113-125.
9. Pham Van Luan, Nguyen Dinh Tien, Nguyen Minh Hai et al (2021) *Real-world analysis of the effect of gefitinib as a first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations*. *Therapeutic Advance in Medical Oncology* 13: 1-7.
10. Thanh Ha Vu, Hoa Thai Thi Nguyen, Linh Khanh Dao et al (2021) *Effectiveness and Tolerability of First-Line Afatinib for Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer in Vietnam*. *Asian Pac J Cancer Prev* 22(5): 1581-1590.
11. Soffiattia R, Cornub P, Delattre JY et al (2006) *EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: Report of an EFNS Task Force*. *European Journal of Neurology* 13: 674-681.

12. Phạm Văn Thái (2015) *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá xạ trị*. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
13. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al (2016) *Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery with Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 316(4): 401-409.
14. Zhang Q, Zhang X, Yan H et al (2016) *Effects of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors alone on EGFR-mutant non-small cell lung cancer with brain metastasis*. Thorac Cancer, 2016; 7(6): 648-654.
15. Iuchi T, Shingyoi M, Sakaida T et al (2013) *Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma*. Lung Cancer 82(2): 282-287.
16. Nguyễn Anh Tuấn, Bùi Quang Biểu, Hoàng Đào Chinh và cộng sự (2023) *Kết quả bước đầu xạ phẫu di căn não đa ổ ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2023, tập 18, số đặc biệt 5, tr. 7-14.
17. Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH et al (2018) *Osimertinib versus Standard of care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset*. J of Thorac Oncol 14(1): 99-106.
18. Zhu Q, Sun Y, Cui Y et al (2017) *Clinical outcome of tyrosine kinase inhibitors alone or combined with radiotherapy for brain metastases from epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Oncotarget 8(8): 13304-13311.