

Kết quả bước đầu điều trị osimertinib bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR

Initial results of osimertinib as a first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation

Nguyễn Minh Hải, Phạm Văn Luận*, Nguyễn Đình Tiến,
Thị Thị Duyên, Bùi Thị Thanh, Đào Duy Tuyên

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Osimertinib hiện nay được chỉ định điều trị bước 1 cho bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa mang đột biến gen EGFR, tuy nhiên, dữ liệu đời thực tại Việt Nam còn hạn chế. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá kết quả bước đầu điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng osimertinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu và theo dõi dọc, 54 BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 bằng osimertinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng lần đầu sau 2 tháng và sau đó mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tiêu chuẩn phụ là tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) và tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là 64,07 tuổi và có 14 BN di căn não. ORR là 87,1% với 13% đáp ứng hoàn toàn, DCR là 98,1%. Trung vị PFS 24 tháng, tỷ lệ PFS ước tính 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 68,5%, 47,3% và 25,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa về trung vị PFS giữa BN di căn não và BN không di căn não (24 tháng cho mỗi nhóm BN), $p=0,93$. Trung vị PFS ở BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 27 tháng, BN mang đột biến L858R là 19 tháng, BN mang đột biến không thường gặp là 25 tháng, $p=0,67$. Tác dụng không mong muốn gặp ở 27,8% BN, đều là độ 1, độ 2. **Kết luận:** Osimertinib là một lựa chọn hiệu quả và an toàn trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR, osimertinib điều trị bước một.

Summary

Background: Osimertinib is currently indicated as first-line treatment for patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations; however, real-world data in Vietnam were limited. The objective of the study was to evaluate the initial results of first-line treatment in patients with advanced NSCLC with EGFR mutations by osimertinib. **Subject and method:** Retrospective study combining prospective and longitudinal follow-up, 54 patients with advanced NSCLC with EGFR mutations were treated with osimertinib as first-line treatment. Patients were followed and assessed for response at 2 months and then every 3 months or when symptoms of disease progression. Primary endpoints were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), secondary endpoints were disease control rate (DCR) and adverse events. **Result:** The mean age of patients was 64.07 years, 14

Ngày nhận bài: 21/03/2025, ngày chấp nhận đăng: 29/7/2025

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

patients had brain metastasis, and 9 patients had uncommon EGFR mutations. ORR was 87.1% with 13% complete response, DCR was 98.1%. Median PFS was 24 months, estimated PFS rates at 1 year, 2 years and 3 years were 68.5%, 47.3% and 25.9%, respectively. There was no statistically significant difference in median PFS between patients with brain metastasis and patients without brain metastasis (24 months for each patient group), $p=0.93$. Median PFS in patients with exon 19 deletion mutation was 27 months, while patients with L858R mutation was 19 months and patients with uncommon EGFR mutations was 25 months, $p=0.67$. Adverse events occurred in 27.8% of patients, all were grade 1, grade 2. **Conclusion:** Osimertinib is an effective option and safety in first-line treatment of advanced NSCLC patients with EGFR mutations.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR mutations, osimertinib first line.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, Quốc tế, đa trung tâm hiện nay cho thấy, bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa mang đột biến gen EGFR đáp ứng tốt với điều trị bước 1 bằng các thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKIs), bao gồm cả 3 thế hệ, trong đó, việc điều trị bằng osimertinib - một EGFR-TKI thế hệ 3 mang lại hiệu quả tốt hơn cho người bệnh so với các EGFR-TKI thế hệ 1 cả về tỷ lệ đáp ứng khách quan, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) cũng như thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ^{1, 2}. Nghiên cứu FLAURA là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3, đánh giá hiệu quả của osimertinib như là liệu pháp điều trị bước 1 so với erlotinib hoặc gefitinib ở BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển di căn xa có đột biến gen EGFR không phải T790M. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả vượt trội với trung vị PFS là 18,9 tháng của osimertinib so với 10,2 tháng của TKIs thế hệ 1 ($p<0,001$). ORR ở 2 nhóm không có sự khác biệt với 80% cho osimertinib và 76% ở nhóm còn lại ¹. Bên cạnh đó, cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị OS giữa 38,6 tháng với osimertinib và 31,8 tháng với TKI thế hệ 1 giảm 20% nguy cơ tử vong với $p=0,046$ ². Gần đây, một số nghiên cứu cũng đã thực hiện để đánh giá hiệu quả của osimertinib ở BN UTPKTBN mang đột biến không thường gặp bao gồm G719X, S768I và L861Q. Kết quả từ các nghiên cứu này cho thấy osimertinib cũng là một TKI có hiệu quả ở đối tượng BN mang đột biến EGFR không thường gặp ^{3, 4}.

Tại Việt Nam, một vấn đề được đặt ra là các nghiên cứu đa trung tâm, Quốc tế hầu như có rất ít BN người Việt Nam được tham gia, do đó, không có

dữ liệu về hiệu quả của các thuốc TKIs cho người Việt Nam từ các nghiên cứu này. Hiện nay, các EGFR-TKIs cả 3 thế hệ đã được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR và có một số nghiên cứu đơn lẻ đã được thực hiện để đánh giá về hiệu quả của các thuốc này ⁵⁻⁸. Tuy nhiên, các nghiên cứu về osimertinib còn ít và chủ yếu tập trung ở BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R hoặc đột biến kép chứa 2 loại đột biến gen này nên chưa đánh giá được một cách tổng quát hiệu quả của loại EGFR-TKI trên BN mang các loại đột biến gen EGFR khác nhau. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả bước đầu của việc điều trị osimertinib bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa mang đột biến gen EGFR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị đích bước 1 bằng thuốc osimertinib tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 9 năm 2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN UTPKTBN giai đoạn IIIB, IIIC không có chỉ định hóa - xạ trị đồng thời và giai đoạn IV theo phân loại của AJCC phiên bản 8 năm 2017.

BN mang đột biến gen EGFR bao gồm cả đột biến thường gặp và đột biến không thường gặp.

BN trên 18 tuổi.

Chưa được điều trị toàn thân trước đó bằng đích khác, hóa chất hoặc miễn dịch.

- Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu.

- BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- 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 giai đoạn I - IIIA

BN đã điều trị bất cứ một biến pháp điều trị toàn thân nào trước đó.

BN có bằng chứng dị ứng nặng với thuốc osimertinib.

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.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

BN có xét nghiệm bạch cầu hạt $< 1,5G/l$, hemoglobin $< 90g/l$, tiểu cầu $< 100G/l$, ALT và/hoặc $ATS > 2,5$ lần giới hạn bình thường trên 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 có một loại ung thư khác kết hợp.

BN dừng điều trị vì lí do không liên quan đến hiệu quả điều trị.

BN không đồng ý điều trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, theo dõi dọc.

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

Các bước tiến hành

BN được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, sinh thiết khối u hoặc chọc dịch màng phổi để có chẩn đoán xác định.

Các loại bệnh phẩm được sử dụng để làm xét nghiệm đột biến gen EGFR: Mảnh sinh thiết, khối u sau phẫu thuật, khối tế bào dịch màng phổi.

Gửi mẫu bệnh phẩm đã đọc giải phẫu bệnh làm xét nghiệm đột biến gen EGFR.

Điều trị osimertinib bước 1 cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR.

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

Thuốc điều trị: Osimertinib (Tagrisso) liều 80mg, mỗi ngày uống 1 viên.

BN được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng 32 dãy, lát cắt 1,25mm, MRI sọ não, xạ hình xương, làm điện tim để khảo sát khoảng QT.

Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ⁹. Các BN kháng thuốc osimertinib được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để xác định các đột biến kháng thuốc. Sau đó, BN sẽ được điều trị bằng thuốc các thuốc kháng ALK hoặc ROS 1 nếu xuất hiện 2 loại đột biến này. Các BN không có đột biến kháng thuốc sẽ nhận được điều trị hóa chất hoặc hóa chất kết hợp miễn dịch nếu thể trạng cho phép.

BN có di căn não được chỉ định điều trị tại chỗ bằng xạ phẫu, xạ toàn não hoặc không có xạ trị kết hợp tùy thuộc vào số lượng, kích thước tổn thương và triệu chứng lâm sàng.

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 5.0 - 2017 ¹⁰.

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.

Thời gian phân tích kết quả: Tháng 02/2025.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

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

Tiêu chuẩn phụ: Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR) và tác dụng không mong muốn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Osimertinib đã được chấp thuận trong điều trị bước 1 BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR tại Việt Nam. BN tham gia nghiên cứu đã được giải thích kỹ về lý do thu thập thông tin, những thăm khám cần thiết, hiệu quả của thuốc, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình điều trị và có đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các số liệu thu được sẽ được bảo mật và chỉ phục vụ cho

mục đích khoa học và làm cơ sở cho việc chăm sóc, điều trị. Đề tài tuân thủ theo đúng các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được phân tích bởi hàm Cox-Regression. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

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

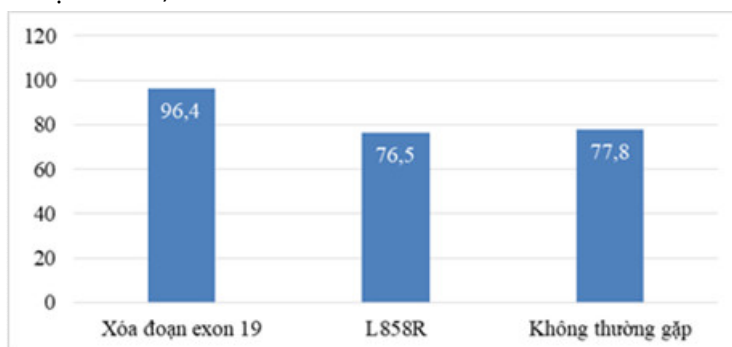
Các đặc điểm		Số lượng n = 54	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình	64,07 ± 10,9 (34 - 83)	
	≥60	38	70,4
	<60	16	29,6
Giới	Nam	21	38,9
	Nữ	33	61,1
Hút thuốc	Có	20	37
	Không	34	63
Di căn não	Có	14	25,9
	Không	40	74,1
Giai đoạn bệnh	IIIB/IIIC	6	11,1
	IV	48	88,9
Loại đột biến gen	Xóa đoạn exon 19	28	51,9
	L858R	17	31,5
	Không thường gặp	9	16,7

Tuổi trung bình của BN là 64,07 tuổi, cao nhất là 83 tuổi, thấp nhất là 34 tuổi, đa số BN trên 60 tuổi, nữ giới và không có tiền sử hút thuốc với tỷ lệ lần lượt là 70,4%, 61,1% và 63%. Có 25,9% BN di căn não và 88,9% BN giai đoạn IV. Có 50% BN mang đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19, đột biến điểm L858R chiếm 33,3% và có 16,7% BN mang đột biến EGFR không thường gặp.

Bảng 2. Đáp ứng của BN trong quá trình điều trị osimertinib

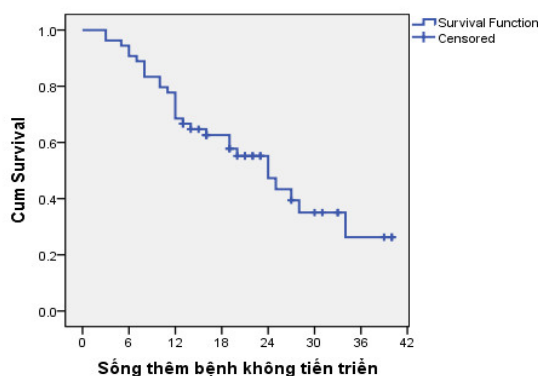
Mức độ đáp ứng	Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	7	13
Đáp ứng một phần	40	74,1
Bệnh ổn định	6	11,1
Bệnh tiến triển	1	1,9
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR)	47	87,1
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)		98,1

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 13%, đáp ứng 1 phần 74,1%, bệnh ổn định 11,1%, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 87,1% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 98,1%.



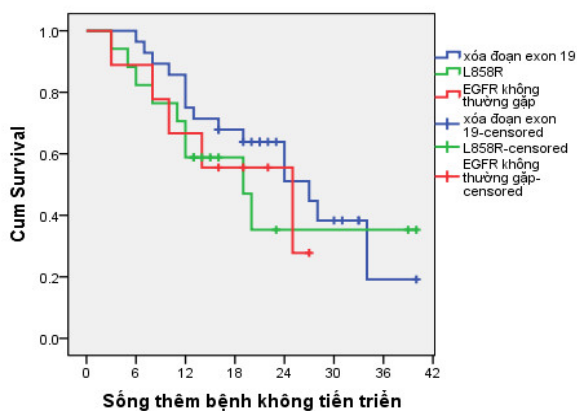
Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan theo loại đột biến gen EGFR

BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 có ORR là 96,4% cao hơn so với ORR của BN mang đột biến điểm L858R với 76,5%. BN mang đột biến đột biến không thường gặp là 77,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

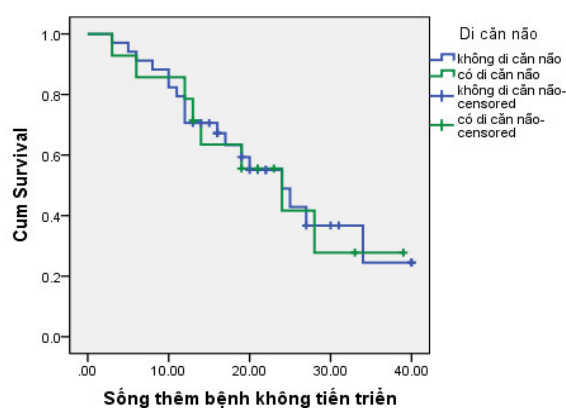


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị PFS là 24 tháng (KTC 95%: 17,4 - 30,6 tháng). Tỷ lệ PFS ước tính 1 năm là 68,5%, thời điểm 2 năm là 47,3%, thời điểm 3 năm là 26,3%.



A



B

Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa PFS với loại đột biến gen (A) và tình trạng di căn não (B)

Trung vị PFS ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 là 27 tháng (KTC 95%: 17,8 - 36,2 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến điểm L858R là 19 tháng (KTC 95%: 9,5 - 28,5 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến EGFR không thường gặp là 25 tháng (KTC 95%: 8,5 - 41,5 tháng), $p = 0,67$.

Phân tích trên 48 BN giai đoạn IV, trung vị PFS ở BN di căn não là 24 tháng (KTC 95%: 12,9 - 35,2 tháng), trung vị PFS ở BN không di căn não là 24 tháng (KTC 95%: 15,9 - 32 tháng), $p = 0,93$.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị

Tác dụng không mong muốn		Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
Chung		15	27,8
Nổi ban	Mọi mức độ	14	25,9
	Độ 1	12	22,2
	Độ 2	2	3,7
	Độ ≥ 3	0	0
Tiêu chảy	Mọi mức độ	2	3,7
	Độ 1	2	3,7
	Độ 2	0	0
	Độ ≥ 3	0	0
Viêm kẽ móng	Mọi mức độ	3	5,6
	Độ 1	1	1,9
	Độ 2	2	3,7
	Độ ≥ 3	0	0
Tăng men gan	Mọi mức độ	1	1,9
	Độ 1	1	1,9
	Độ ≥ 2	0	0
Viêm miệng	Mọi mức độ	2	3,7
	Độ 1	2	3,7
	Độ ≥ 2	0	0

Tác dụng không mong muốn gặp ở 27,8% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 25,9%, viêm kẽ móng gặp ở 5,6% số BN, tiêu chảy và viêm miệng đều gặp ở 2 BN chiếm 3,7%. 1 BN bị tăng men gan do thuốc. Tất cả các tác dụng không mong muốn đều độ 1, độ 2. Không gặp tác dụng không mong muốn gây thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu, viêm phổi kẽ và ảnh hưởng đến khoảng QT.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu về hiệu quả của osimertinib trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Việt Nam hiện nay còn hạn chế bởi số lượng nghiên cứu, cỡ mẫu trong các nghiên cứu cũng như thời

gian theo dõi⁵⁻⁷. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành điều trị và theo dõi dọc 54 BN với độ tuổi trung bình là 64,07 tuổi và đa số BN có độ tuổi từ 60 trở lên. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận đa số BN là nữ giới và không có tiền sử hút thuốc. Đây là xu hướng được ghi nhận trong các nghiên cứu hiện nay về điều trị đích, bởi những đối tượng BN thường gặp đột biến gen EGFR với tỷ lệ cao^{1, 5, 6}. Về tỷ lệ các loại đột biến gen EGFR, tương tự như các nghiên cứu trong nước và trên Thế giới về điều trị đích EGFR-TKI, chúng tôi ghi nhận BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,9%, đột biến điểm L858R chiếm tỷ lệ thấp hơn. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận có 9 BN chiếm 16,7% số BN

được điều trị mang đột biến gen EGFR không thường gặp. Đây là một điểm khác so với các nghiên cứu hiện nay tại Việt Nam, bởi trong các nghiên cứu này chỉ thu nhận BN có đột biến xóa đoạn exon 19 hoặc đột biến điểm L858R hoặc có đột biến T790M nguyên phát, đột biến không thường gặp rất ít ⁵⁻⁸.

Đánh giá về ORR, trong một nghiên cứu của Ji W. và cộng sự ở 385 BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa, các tác giả ghi nhận ORR chung của 308 BN mang đột biến gen EGFR thường gặp là 75,6% và DCR là 94,2%, trong khi đó, ORR của BN mang đột biến không thường gặp là 64,9% ¹¹. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá ORR với mức độ đáp ứng tốt nhất BN đạt được trong quá trình điều trị thay vì chỉ lấy tỷ lệ đáp ứng ở một thời điểm cố định. Qua đó, chúng tôi ghi nhận ORR chung của BN là 87,1% với 13% số BN đạt đáp ứng hoàn toàn và DCR của nghiên cứu là 98,1%. Bên cạnh đó, khi phân tích mối liên quan giữa ORR với các loại đột biến gen EGFR khác nhau, chúng tôi ghi nhận, BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 có ORR cao nhất với 96,4%, trong khi đó, ORR của BN mang đột biến điểm L858R và BN mang đột biến không thường gặp lần lượt là 76,5% và 77,8%. Kết quả ORR của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với kết quả từ nghiên cứu FLAURA châu Á với ORR 80% ở nhóm BN điều trị bằng osimertinib, tuy nhiên, DCR tương đương nghiên cứu của chúng tôi với 98% ¹². Trong nghiên cứu đời thực FLOWER tại Ý ở 126 BN UTPKTBN, ORR chung đạt được là 73% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể được giải thích do sự khác nhau về chủng tộc bởi trong nghiên cứu này, các tác giả chỉ thu nhận BN da trắng ¹³. Nguyễn Thị Vân và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu ở 67 BN UTPKTBN, tỷ lệ đáp ứng của các BN được đánh giá tại thời điểm 3 tháng sau điều trị với ORR là 82,1% và DCR là 96,5%, kết quả này không quá thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi ⁵. Tuy nhiên, các tỷ lệ này trong nghiên cứu của tác giả có thể thay đổi nếu đánh giá ở các thời điểm tiếp theo, bởi không ít BN có thể sẽ đạt được đáp ứng tốt nhất ở thời điểm sau 3 tháng điều trị. Trong một nghiên cứu khác, Nguyễn Thị Như Hoa và cộng sự ghi nhận ORR ở 53

BN tương tự kết quả của chúng tôi với 84,9%, và DCR cũng là 98,1%. Đồng thời, các tác giả cũng ghi nhận ORR theo loại đột biến gen EGFR lần lượt là 84,8% với nhóm mang đột biến xóa đoạn exon 19, với BN mang đột biến L858R là 86,7% và 80% đối với BN mang đột biến không thường gặp ⁶.

Về PFS, các nghiên cứu hiện nay đều cho thấy rằng, osimertinib là một lựa chọn hiệu quả cho điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN, tuy nhiên, kết quả giữa các nghiên cứu là khác nhau. Nghiên cứu FLAURA cho thấy, BN được điều trị với osimertinib đạt được trung vị PFS chung là 18,9 tháng và trung vị PFS ở nhóm di căn não là 15,2 tháng ¹. Các nghiên cứu đời thực sau đó cũng đã được tiến hành tại các trung tâm y tế trên Thế giới để đánh giá về hiệu quả của loại TKI thế hệ 3 này. Từ dữ liệu đời thực tại Trung Quốc, các tác giả ghi nhận trung vị PFS ở nhóm BN mang đột biến EGFR thường gặp là 20,8 tháng, trong đó, với BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 trung vị PFS là 22,7 tháng, dài hơn so với BN mang đột biến L858R chỉ đạt được 14,8 tháng về PFS. Với tình trạng di căn não, osimertinib cũng cho thấy kết quả khả quan với trung vị PFS là 15,6 tháng ¹¹. Trong khi đó, dữ liệu PFS với BN da trắng cũng đạt được trung vị là 18,9 tháng ở 126 BN tại Ý trong nghiên cứu FLOWER ¹³. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận trung vị PFS của BN đạt được là 24 tháng. Bên cạnh đó, khi phân tích trên BN mang các loại đột biến gen EGFR khác nhau, chúng tôi thấy rằng, trung vị PFS đạt cao nhất ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 với 27 tháng, trong khi đó, BN mang đột biến điểm L858R chỉ đạt được trung vị PFS 19 tháng, thậm chí, kết quả này còn thấp hơn 6 tháng so với BN có đột biến EGFR không thường, mặc dù sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Phân tích ở 14 BN có di căn não với 4 BN được xạ trị u não kết hợp, trung vị PFS đạt được cũng là 24 tháng bằng với trung vị PFS của BN không di căn não. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với dữ liệu từ nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân và cộng sự với trung vị PFS là 17,6 tháng. Các tác giả cũng ghi nhận, trung vị PFS của BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R là khá tương đồng nhau với 21 tháng và 20,4 tháng theo lần lượt, trung vị PFS ở BN di căn

não là 17,8 tháng so với nhóm không di căn não là 25 tháng⁵. Trong một phân tích khác của Đặng Thành Trung và cộng sự ở 46 BN UTPKTBN được điều trị bước 1 bằng osimertinib, trung vị PFS đạt được là 16 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tác giả có 2 BN ung thư biểu mô vảy được điều trị osimertinib, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị bởi đây là một tuýp mô bệnh học có đáp ứng không tốt với liệu pháp điều trị đích⁷. Về vấn đề điều trị các thuốc EGFR-TKI ở BN di căn não, việc lựa chọn cách tiếp cận điều trị phụ thuộc vào triệu chứng do di căn não gây nên, kích thước, vị trí, tình trạng phù não của tổn thương và loại EGFR-TKI sẵn có. Từ đó, các nhà lâm sàng có thể lựa chọn điều trị đích đơn thuần, điều trị đích kết hợp với xạ phẫu hoặc xạ toàn não. Với dữ liệu đã được chứng minh qua nghiên cứu FLAURA về khả năng giảm qua hàng rào máu não của osimertinib, hiện nay đa số các BN di căn não có thể được điều trị đơn thuần bằng loại TKI thế hệ 3 này mà không cần kết hợp với xạ trị tại não^{1,2}. Trong một nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của osimertinib ở 35 BN UTPKTBN di căn não với 22 BN được điều trị osimertinib đơn thuần, 14 BN điều trị osimertinib kết hợp xạ phẫu u não và 2 BN được kiểm soát bệnh bằng osimertinib kết hợp xạ toàn não, kết quả cho thấy trung vị PFS toàn thân là 14,97 tháng và trung vị PFS nội sọ là 28,63 tháng⁸. Về hiệu quả của osimertinib ở BN UTPKTBN mang đột biến không thường gặp bao gồm G719X, S768I và L861Q, nghiên cứu pha 2 UNICORN cho thấy, trung vị PFS của BN đạt được 9,4 tháng³. Từ kết quả này, osimertinib đã được chấp thuận chỉ định điều trị bước 1 cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa mang đột biến gen EGFR không thường gặp¹⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng BN mang đột biến không thường gặp mặc dù cao hơn so với các nghiên cứu hiện nay tại Việt Nam, tuy nhiên còn hạn chế chỉ với 9 BN, do đó, kết quả đạt được về PFS chưa phản ánh một cách rõ ràng về hiệu quả của osimertinib trên đối tượng BN này.

Một vấn đề được quan tâm khác khi điều trị bằng osimertinib đó là các tác dụng không mong muốn. Mặc dù, dữ liệu từ nghiên cứu FLAURA cho

thấy, đây là một TKI khá an toàn so với TKI thế hệ 1, tuy nhiên, cũng có thể gặp một số tác dụng không mong muốn nặng nề cho người bệnh như kéo dài khoảng QT hay viêm phổi kẽ do thuốc...¹. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp tác dụng không mong muốn ở 27,8% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 25,9%, các tác dụng không mong muốn khác gặp với tỷ lệ rất thấp như viêm kẽ móng, tiêu chảy, viêm miệng hay tăng men gan do thuốc. Cơ chế gây nổi ban và viêm kẽ móng của osimertinib có thể do một số yếu tố sau. Một là osimertinib ức chế EGFR ở tế bào da và biểu mô. EGFR không chỉ hiện diện trong tế bào ung thư mà còn có vai trò quan trọng trong quá trình tăng sinh, biệt hóa và sửa chữa của tế bào biểu mô da và tuyến bã nhờn. Khi osimertinib ức chế EGFR ở các mô lành, đặc biệt là da và mô quanh móng, nó gây ra giảm tăng sinh tế bào sừng, mất lớp bảo vệ da, làm da dễ tổn thương, và gây viêm do mất cân bằng miễn dịch cục bộ, tạo điều kiện cho vi khuẩn cơ hội (như *Staphylococcus aureus*) phát triển. Hai là, do tổn thương tuyến bã nhờn và nang lông. EGFR điều hòa chức năng tuyến bã nhờn, khi tuyến bã nhờn bị ức chế, da khô, dễ kích ứng, đồng thời viêm quanh nang lông gây nổi ban dạng trứng cá với các vị trí thường gặp như mặt, ngực, lưng. Đối với viêm quanh móng, tác dụng không mong muốn này có thể xuất hiện sau vài tuần đến vài tháng điều trị do tổn thương biểu mô quanh móng, hoặc viêm mạn tính tạo điều kiện cho vi khuẩn hoặc nấm phát triển gây nên các triệu chứng như đau, sưng, đỏ, chảy dịch quanh móng¹⁵. Đặc biệt, tất cả các tác dụng không mong muốn này đều độ 1, độ 2. Đồng thời, chúng tôi không gặp trường hợp nào có tác dụng không mong muốn từ độ 3 trở lên, cũng như không gặp BN nào bị ảnh hưởng đến hệ tạo máu, viêm phổi kẽ hoặc có ảnh hưởng đến khoảng QT. Kết quả này của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Như Hoa và cộng sự⁶ nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Đặng Thành Chung hay nghiên cứu của Nguyễn Đình Đức^{7,8}.

V. KẾT LUẬN

Với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, osimertinib là một lựa chọn hiệu quả với tỷ lệ đáp ứng khách

quan là 87,1% và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 24 tháng. Đồng thời, đây là một thuốc ức chế tyrosine kinase an toàn với tỷ lệ tác dụng không mong muốn chỉ gặp ở 27,8% số bệnh nhân. Các nghiên cứu tiếp theo với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ là cần thiết để thấy được hiệu quả của loại EGFR-TKI này trên thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al (2018) *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer FLAURA*. N Engl J Med 378: 113-125.
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 382(1): 41-50. doi: 10.1056/NEJMOA1913662.
3. Okuma Y, Kubota K, Shimokawaet M et al (2024) *First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients with NSCLC and Uncommon EGFR Mutations, the UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial*. JAMA Oncol 10(1): 43-51. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5013.
4. Cho JH, Lim SH, An HJ et al (2020) *Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A multicenter, open-label, Phase II trial (KCSG-LU15-09)*. J Clin Oncol 38: 488-495. doi: 10.1200/JCO.19.00931.
5. Nguyễn Thị Vân, Đỗ Anh Tú, Vũ Hồng Thăng (2023) *Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR bằng Osimertinib*. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 531, số 1, tr. 378-382.
6. Nguyễn Thị Như Hoa, Lê Văn Quảng, Đỗ Hùng Kiên (2023) *Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR*. Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế Số 91, tr. 70-75. DOI: 10.38103/jcmhch.91.12.
7. Đặng Thành Trung, Nguyễn Thị Thu Hường, Nguyễn Khánh Hà (2025) *Kết quả điều trị Osimertinib bước 1 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội*. Tạp chí Y học Việt Nam, 546 (2), tr. 23-27.
8. Nguyễn Đình Đức, Đỗ Hùng Kiên, Trịnh Lê Huy (2023) *Kết quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến gen EGFR bằng Osimertinib*. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 532, số 1, tr. 56-60.
9. Eiseihauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RESIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer 45: 228-247.
10. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.
11. Ji W, Jiang D, Zhang J et al (2023) *First-line osimertinib for patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations: A real-world study*. Annals of Oncology 34(4): 1661-1706. 10.1016/annonc/annonc1391.
12. Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH et al *Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset*. Journal of Thoracic Oncology (1): 99 - 106. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.004>.
13. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F et al (2022) *First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study*. The Oncologist 27: 87 - 88. <https://doi.org/10.1002/onco.13951>.
14. NCCN Guideline Insights. Non - Small Cell Lung Cancer, version 1.2025, feature updates to the NCCN Guidelines.
15. Lacouture M, Sibaud V (2018) *Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails*. American Journal of Clinical Dermatology 19 (1): 31-39. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0384-3>.