

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT AFATINIB KẾT HỢP GAMMA KNIFE TẠI NÃO TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO, CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Vũ Hà Thanh^{1,2*}, Nguyễn Thị Thái Hòa², Trương Công Minh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng (tổng thể và nội sọ), sống thêm không tiến triển nội sọ và sống thêm không bệnh tiến triển chung.

Thiết kế: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não, có đột biến EGFR, tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 10/2024, điều trị afatinib kết hợp gamma knife.

Kết quả: 44 bệnh nhân được tuyển chọn. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 72,7% trong đó không có đáp ứng hoàn toàn, 72,7% đáp ứng 1 phần. Tỷ lệ đáp ứng tại não đạt 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 22,7% và đáp ứng 1 phần là 50%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) đạt 12,9 tháng (10,2-19,2). Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (iPFS) đạt 28,2 tháng (14,7-NR). Bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có iPFS trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm mang đột biến hiếm (34,4 tháng so với 17,0 tháng; $p = 0,019$).

Kết luận: Kết hợp gamma knife và TKIs thế hệ 2 (afatinib) cho hiệu quả điều trị tốt về đáp ứng, PFS, iPFS trên bệnh nhân UTPKTBN, di căn não có đột biến EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; đột biến EGFR; afatinib; di căn não; gamma knife.

FIRST-LINE AFATINIB COMBINED WITH GAMMA KNIFE FOR BRAIN METASTASES IN EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS: TREATMENT OUTCOME

Objective: To evaluate the response rate (overall and intracranial), intracranial progression-free survival (iPFS), and overall progression-free survival (PFS).

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hà Thanh

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Methods: This retrospective descriptive study included patients diagnosed with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases, who received treatment with afatinib in combination with gamma knife radiosurgery at the National Cancer Hospital between January 2018 and October 2024.

Results: A total of 44 patients were included. The overall response rate (ORR) was 72.7%, with no complete responses and 72.7% partial responses. The intracranial response rate (iORR) was also 72.7%, including 22.7% complete responses and 50% partial responses. The median PFS was 12.9 months (95% CI, 10.2–19.2), and the median iPFS was 28.2 months (95% CI, 14.7–not reached). Patients with common EGFR mutations (Del19/L858R) had a significantly longer median iPFS compared to those with uncommon mutations (34.4 vs. 17.0 months; $p = 0.019$).

Conclusion: The combination of gamma knife radiosurgery and second-generation TKIs (afatinib) demonstrated favorable efficacy in terms of response rate, PFS, and iPFS in patients with EGFR-mutant NSCLC and brain metastases.

Key words: non - small cell lung cancer, EGFR mutations, afatinib, brain metastases, gamma knife

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não được đánh giá là có tiên lượng xấu hơn so với các vị trí di căn khác [1]. Điều trị bệnh nhân di căn não gặp nhiều khó khăn do các thuốc hóa trị thông thường khó xuyên qua hoặc xuyên qua hàng rào máu não với tỷ lệ thấp, do đó đáp ứng tại não thường kém.

Hiện nay các phương pháp điều trị mới như là các thuốc nhắm đích phân tử nhỏ đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng của nhiều loại ung thư, trong đó có UTPKTBN di căn não. Một trong số đó là các tác nhân ức chế tyrosine kinase (TKI) tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR). Các thuốc này cho kết quả về sống không tiến triển bệnh cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu qua các thử nghiệm lâm sàng [2, 3]. Với trọng lượng và kích thước phân tử nhỏ, các thuốc TKIs đã được chứng minh có thể tiếp cận tới các khối tổn thương trong não qua một số thử nghiệm lâm sàng lớn như Optimal, Eurtac, Luxlung, Flaura...[2] [4, 5].

Xạ trị toàn não được chỉ định cho một vài trường hợp đặc biệt để giảm triệu chứng tuy nhiên lại có nhiều tác dụng phụ. Xạ phẫu tại não với

dao gamma là phương tiện điều trị sử dụng bức xạ gamma tập trung, hội tụ chính xác chùm tia gamma năng lượng cao để tiêu diệt khối u tại não. Kỹ thuật này tập trung lượng phóng xạ ở mức độ cao bề mặt trực tiếp liên kết DNA của tế bào u, tiêu hủy khối u bằng tia gamma mà không cần mở hộp sọ hay sử dụng các kỹ thuật xâm lấn khác. Ngoài ra tia gamma tác dụng gián tiếp lên phân tử nước H_2O trong u, tạo ra các phân tử oxy hóa tự do, các gốc oxy hóa này sẽ tiêu diệt tế bào u còn lại và không làm hại mô lành [6, 7]. Việc kết hợp Gamma knife và điều trị đích trong UTPKTBN di căn não được khuyến cáo áp dụng trong các hướng dẫn điều trị trong và ngoài nước. Tuy vậy cần thực hiện các nghiên cứu khoa học để tổng hợp thông tin về hiệu quả của việc kết hợp điều trị này cho các nhà lâm sàng. Do đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài với hai mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn não, điều trị bước 1 với xạ phẫu tại não kết hợp thuốc *afatinib*.

2. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển chung của nhóm nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

44 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN, di căn não, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (UTBM tuyến), có đột biến nhạy cảm thuốc của gen EGFR, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) thế hệ 2 (afatinib) tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến tháng 10/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học.

Bệnh nhân được xác định có đột biến gen EGFR ngoại trừ đột biến T790M và INS20 đơn độc nguyên phát.

Xác định di căn não có thể đo lường được trên MRI/CT sọ não.

Điều trị Gamma knife tổn thương di căn não trước khi tiến triển.

Điều trị triệu chứng tại vùng (ngoài não) hoặc chăm sóc giảm nhẹ nội khoa được chấp nhận.

Chỉ định xạ trị (bao gồm liều xạ, số lượng tổn thương và thể tích tổn thương tối đa tại não) được quyết định bởi nhà xạ trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Mắc 2 ung thư trở lên.

Phụ nữ có thai/cho con bú.

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

Chuyển đổi các TKIs khác trong quá trình điều trị không do tiến triển hoặc độc tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, theo dõi dọc. Chọn mẫu: Thuận tiện.

- Cỡ mẫu: công thức ước tính cỡ mẫu theo ước tính sống còn:

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu;

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa

trên xác suất sai lầm loại 1;

($Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ nếu xác suất sai lầm loại 1 là 5%);

$Z_{1-\beta}$: là giá trị được tính dựa trên lực thống kê;

($= 0,842$ nếu lực thống kê là 80%);

$HR = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)}$ là tỷ số nguy hại được tính dựa

trên tỷ số sống sót kỳ vọng ở nhóm thực nghiệm và tỷ số sống sót được rút ra từ các nghiên cứu trước đó. (Trong nghiên cứu của Kim và cs, tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ tiến triển tại não là 10,1%, chúng tôi kỳ vọng hiệu quả tương đương ở nhóm can thiệp so với nghiên cứu trước đó) [8].

Áp dụng công thức có được cỡ mẫu ước tính:

$$36 = \frac{(0,4887 + 1)^2 (1,96 + 0,842)}{(0,4887 - 1)^2 (2 - 0,101 - 0,0505)}$$

- Các bước tiến hành: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng ghi nhận các thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, hạch; vị trí, kích thước, số lượng tổn thương di căn.

- Đột biến EGFR được phát hiện bằng phương pháp phản ứng chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR) hoặc giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) trong mẫu sinh thiết trước điều trị hoặc sinh thiết lỏng.

- Điều trị afatinib (30÷40 mg), uống liên tục ngày 1 viên.

- Điều trị giảm nhẹ triệu chứng bằng nội khoa và/hoặc xạ trị triệu chứng tại vùng (ngoài não) được phép kết hợp khi cần thiết theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng. Điều chỉnh liều theo hướng dẫn sử dụng đã được Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt [9]. Liều dung nạp là liều mà bệnh nhân có thể sử dụng hằng ngày mà không gặp phải bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào cần phải can thiệp điều trị. Thời gian theo dõi tối thiểu là ít nhất đạt đến lần đánh giá đầu tiên, thời gian theo dõi tối đa là đến thời điểm phân tích (30/6/2025).

- Đánh giá đáp ứng toàn thân được ghi nhận tại lần đầu tiên sau 3 tháng $\pm$ một tháng, bao gồm công thức máu, sinh hóa máu, chụp CTScanner.

- Đánh giá đáp ứng tại tổn thương não được ghi nhận theo lần đánh giá đầu tiên, tối thiểu sau 3 tháng $\pm$ một tháng, đánh giá bằng CT/MRI sọ não.

2.3. Các biến số và chỉ số

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Công cụ khảo sát: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: khai thác bệnh án/hỏi bệnh nhân.

+ Tuổi: Tính theo năm, khảo sát tuổi trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Thể trạng (PS): Tính tỷ lệ phần trăm thể trạng chung theo các mức độ của ECOG [10].

+ Các biến khác như giới, tình trạng hút thuốc, tình trạng di căn não tại thời điểm chẩn đoán và các loại đột biến EGFR: Tính tỷ lệ phần trăm.

Đáp ứng: Theo tiêu chuẩn Recist 1.1. [11] Công cụ: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: Tra cứu thông tin trên hồ sơ bệnh án, đo đặc trên chẩn đoán hình ảnh. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression Free Survival - PFS): đánh giá sau mỗi 3 tháng $\pm$ một tháng hoặc tại thời điểm bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST1.1 [11]. Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm và test Log Rank để so sánh.

Cách tính: PFS (tháng) = (ngày tiến triển/tử vong/dừng do độc tính, tùy theo sự kiện nào xảy ra trước) - ngày bắt đầu điều trị)/30,45.

- Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (tháng): Thời gian từ lúc điều trị đến lúc bệnh tiến triển tại não theo RECIST 1.1/tử vong/dừng do độc tính, tùy theo sự kiện nào xảy ra trước.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và phần mềm R Software for Windows phiên bản 4.3.3.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đây là phác đồ điều trị đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTPKTBN giai đoạn IV của Bộ Y tế. Nghiên cứu này nằm trong khuôn khổ của đề tài nghiên cứu đã được phê duyệt hội đồng đạo đức số 905/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN.

Thông tin của bệnh nhân là bảo mật và chỉ được sử dụng trong nghiên cứu. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và chúng tôi tôn trọng tất cả các quyết định của bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Characteristic	N = 44
Giới	
Nam	27 (61,4%)
Nữ	17 (38,6%)
Tuổi	
Tuổi < 65	32 (72,7%)
Tuổi $\geq$ 65	12 (27,3%)
Chỉ số toàn trạng	
PS 0	16 (36,4%)

Characteristic	N = 44
PS 1	22 (50,0%)
PS 2-3	6 (13,6%)
Hút thuốc	
Đã bỏ/Không hút	25 (56,8%)
Đang hút thuốc lá - thuốc lào	19 (43,2%)
Phân loại đột biến	
Chứa đột biến thường gặp (Del19/L858R)	25 (56,8%)
Đột biến không thường gặp	19 (43,2%)
Liều khởi trị	
30 mg	34 (77,3%)
40 mg	10 (22,7%)
Liều dung nạp	
20 mg	1 (2,3%)

Characteristic	N = 44
30 mg	35 (79,5%)
40 mg	8 (18,2%)

PS: performance status (chỉ số toàn trạng)

Trong số 44 bệnh nhân được tuyển chọn, nam giới chiếm 61,4%, 72,7% bệnh nhân dưới 65 tuổi. 36,4% bệnh nhân có ECOG 0, 50% có ECOG 1 và 13,6% có ECOG từ 2 đến 3. Có 56,8% bệnh nhân đã bỏ hoặc không hút thuốc. Phân tích đặc điểm đột biến cho thấy 56,8% bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19 hoặc L858R), còn lại 43,2% mang đột biến không thường gặp. Phần lớn bệnh nhân được khởi trị với liều 30 mg (77,3%), trong khi 22,7% bắt đầu với liều 40 mg. Liều dung nạp 30mg được dùng cho 79,5% bệnh nhân, 18,2% dùng liều 40 mg và chỉ có 1 bệnh nhân (2,3%) dùng liều 20 mg.

3.2. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ

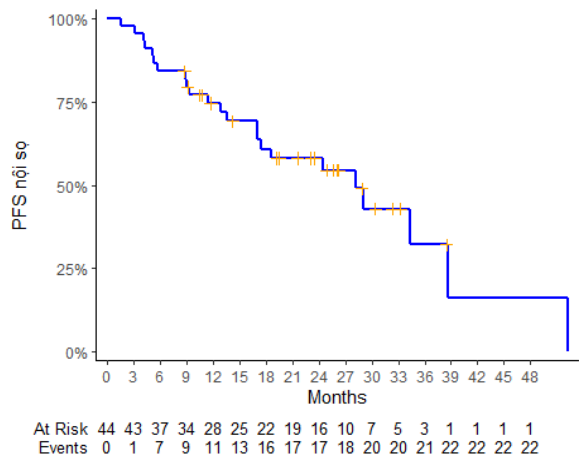
Mức độ đáp ứng	Đáp ứng tổng thể	Đáp ứng tại não
	n (%)	n (%)
Hoàn toàn	0 (0,0%)	10 (22,7%)
Một phần	32 (72,7%)	22 (50,0%)
Ổn định	9 (20,5%)	11 (25,0%)
Tiến triển	3 (6,8%)	1 (2,3%)
Đáp ứng khách quan	32 (72,7%)	32 (72,7%)
Kiểm soát bệnh	41 (93,1%)	43 (97,7%)
Tổng	44 (100%)	44 (100%)

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 72,7% trong đó không có đáp ứng hoàn toàn, 72,7% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh chung đạt 93,1%.

Tỷ lệ đáp ứng tại não đạt 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 22,7% và đáp ứng một phần là 50%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não đạt 97,7%.

3.3. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (intracranial Progression - free survival - iPFS)

3.3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ



Thời gian (tháng)

Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ đạt 28,2 tháng (14,7-NR) với trung vị thời gian theo dõi là 26,1 tháng (23,4-33,2).

3.3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và các yếu tố liên quan

Bảng 3. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và các yếu tố liên quan

Yếu tố	Median iPFS (95% CI)	p-value
Chỉ số toàn trạng		0,797
PS 2	28,2 (NR- NR)	
PS 0-1	29,0 (17,0 - NR)	
Phân loại đột biến		0,019
Chứa đột biến thường gặp (Del19/ L858R)	34,4 (24,5 - NR)	
Đột biến hiếm gặp	17,0 (11,4 - NR)	

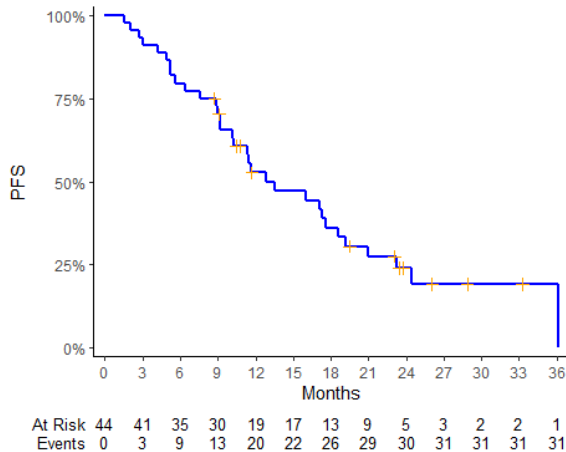
Yếu tố	Median iPFS (95% CI)	p-value
Số cơ quan di căn		0,866
>2 cơ quan di căn	17,4 (11,4 - NR)	
≤ 2 cơ quan di căn	28,2 (17,0 - NR)	
Liều khởi trị		0,764
40 mg	31,5 (11,4 - NR)	
<40 mg	28,2 (17,0 - NR)	
Liều dung nạp		0,836
40 mg	18,6 (11,4 - NR)	
<40 mg	28,2 (17,0 - NR)	

NR: not reach - chưa đạt 50% biến cố

Bảng 3 trình bày trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ theo các đặc điểm lâm sàng và điều trị. Trong số các yếu tố được phân tích, chỉ có phân loại đột biến EGFR cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (iPFS), bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có iPFS trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm mang đột biến hiếm (34,4 tháng so với 17,0 tháng; $p = 0,019$).

Các yếu tố còn lại bao gồm chỉ số toàn trạng, số cơ quan di căn, liều khởi trị và liều dung nạp đều không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với trung vị iPFS ($p > 0,05$).

3.4. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression - free survival - PFS)



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nghiên cứu đạt 12,9 tháng (10,2-19,2) với trung vị thời gian theo dõi là 23,8 tháng (23,1-NR).

4. BÀN LUẬN

Đột biến gen EGFR là đột biến hay gặp nhất trên bệnh nhân UTPKTBN, chiếm 40-50% ở các bệnh nhân châu Á, với nguy cơ tiến triển di căn não khoảng 50÷70% [12]. Hiện nay, điều trị tiêu chuẩn cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn nói chung và di căn não nói riêng, có đột biến gen EGFR, các nhóm thuốc ức chế tyrosin kinase EGFR (EGFR-TKI) với 3 thế hệ khác nhau đang là điều trị chuẩn. Trong đó, osimertinib (thuốc EGFR-TKI thế hệ thứ ba) đã cho thấy PFS và OS dài hơn đáng kể so với TKI thế hệ đầu tiên [2]. Với khả năng thâm nhập tốt vào hệ thần kinh trung ương, osimertinib còn làm giảm đáng kể tiến triển hệ thần kinh trung ương [2]. Tuy nhiên, giá thành osimertinib tại Việt Nam hiện nay còn khá cao, không được Bảo hiểm y tế chi trả. Do đó, bên cạnh thuốc thế hệ 1 thì thuốc TKIs thế hệ 2 (afatinib) vẫn là chỉ định đầu tay của các nhà lâm sàng nước ta. Hiệu quả của việc kết hợp xạ phẫu tại não bằng dao Gamma cùng với afatinib khi

không thể sử dụng osimertinib là mục tiêu thực hiện nghiên cứu này.

Del19 và L858R được báo cáo trong các nghiên cứu toàn cầu là các đột biến phổ biến nhất của gen EGFR, chiếm khoảng 85÷90%, các đột biến khác chỉ chiếm khoảng 10÷15% [13]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến hiếm cao hơn đáng kể (43,1%), có thể do xu hướng ưu tiên chọn afatinib của các nhà lâm sàng cho nhóm đột biến hiếm dựa trên các thông tin trước đó trong các nghiên cứu về ưu thế đặc biệt của afatinib trên nhóm này so với các TKIs khác [14]. Điều này phản ánh đặc điểm thực tế của một nghiên cứu hồi cứu.

Sau phân tích, chúng tôi đạt được kết quả cho nhóm bệnh nhân đã di căn não ngay tại thời điểm chẩn đoán rất đáng khích lệ với tỷ lệ đáp ứng tổng thể (Overall response rate - ORR) đạt 72,7%; đáp ứng nội sọ (intracranial ORR - iORR) đạt 72,7%. Kết quả của chúng tôi (mặc dù tiến hành trên nhóm di căn não-vị trí di căn có tiên lượng xấu nhất) nhưng nhìn chung không hề thua kém so với các số liệu được báo cáo trên nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến xa nói chung trong các thử nghiệm lâm sàng. ORR trong nhóm có di căn não đạt 72,9% trong phân tích LUX-Lung 3 & 6 và 72,9% trong dữ liệu thực tế khác tại châu Á [3]. Trong nghiên cứu FLAURA, bệnh nhân dùng osimertinib có ORR và ORR tại não (intracranial ORR - iORR) lần lượt là 80% và 91%, cao hơn TKI thế hệ 1 (76% và 68%) [2]. Kết quả của chúng tôi cho thấy việc sử dụng thuốc TKI thế hệ 2 kết hợp với điều trị tại não bằng Gamma knife đem lại kết cục tốt về đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ, có thể chấp nhận được trong bối cảnh không thể chỉ định osimertinib.

iPFS và PFS trung vị của nghiên cứu lần lượt là 28,2 tháng và 12,9 tháng. Mặc dù nghiên cứu tập trung vào nhóm có tiên lượng xấu (di căn não), kết quả này tương đương với dữ liệu từ LUX-Lung và các nghiên cứu thực tế tại châu Á. LUX-Lung 3 &

6 cho thấy afatinib vượt trội hơn hóa trị (iPFS: 8,2 vs 5,4 tháng; $p = 0,0297$) [3]. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc cũng ghi nhận afatinib cải thiện iPFS so với gefitinib/erlotinib (23,3 vs 12,4 hoặc 17,3 tháng; $p < 0,001$) [15]. Trong bối cảnh khó tiếp cận với TKI thế hệ 3, việc điều trị afatinib và cân nhắc phối hợp điều trị tại vùng với dao Gamma giúp đem lại hiệu quả khả quan.

So sánh iPFS ở các dưới nhóm liên quan đến lâm sàng và đặc điểm về liều điều trị cho thấy các bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ so với thể đột biến khác của gen EGFR với $p < 0,05$. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy khả năng nhạy cảm thuốc TKIs cao hơn dẫn đến tỷ lệ đáp ứng tốt hơn và thời gian sống thêm tốt hơn của các đột biến thường gặp. Các tế bào chứa Del19 hoặc L858R có ái lực cao hơn với EGFR-TKI, dẫn đến đáp ứng tốt hơn và thời gian kiểm soát kéo dài hơn so với các đột biến hiếm [15]. Thực tế, các thử nghiệm lâm sàng trên thuốc TKIs thế hệ 2 hoặc 3 cũng đều cho thấy kết cục tốt ở các bệnh nhân mang đột biến thường gặp so với những người mang đột biến hiếm gặp [17].

Liều điều trị tiêu chuẩn được khuyến cáo của afatinib là 40 mg tuy nhiên 77,3% các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được khởi trị với liều 30 mg (thấp hơn so với liều tiêu chuẩn). Tại Việt Nam, các bác sĩ thường ưa thích lựa chọn liều khởi trị 30 mg/ngày để giảm độc tính cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu LUXLung 6, các bệnh nhân được khởi trị với liều 40mg nhưng 53% bệnh nhân đã phải giảm liều trong 6 tháng đầu do độc tính, tương tự trong LUXlung 2, 3 tỷ lệ này gặp lần lượt là 57% và 52% [18]. Kết quả này trở thành tiền đề cho nhiều nghiên cứu đòi hỏi thực sau đó tiến hành với liều khởi trị thấp hơn liều tiêu chuẩn và điều chỉnh liều theo dung nạp thuốc. Đa phần đều cho thấy điều trị liều khởi đầu afatinib 30 mg có ORR và mPFS tương tự như liều 40 mg. Tại trung tâm của chúng tôi, các bác

sĩ lâm sàng thường bắt đầu với liều thấp hơn liều chuẩn để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân. Sau khi theo dõi trong một tháng, nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều lượng afatinib có thể được duy trì hoặc tăng thêm 10 mg một lần mỗi ngày cho phù hợp. Kết quả của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về PFS và iPFS của các phân nhóm liều thông qua phân tích.

Hạn chế chính của nghiên cứu là tính chất hồi cứu, dẫn đến có thể có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nghiên cứu. Tỷ lệ cao đột biến không thường gặp - dù phản ánh thực hành lâm sàng tại Việt Nam - cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả. Tuy vậy, ORR, iPFS và PFS đạt được là đáng khích lệ, cho thấy vai trò tiềm năng của sự kết hợp afatinib và gamma knife trong kiểm soát di căn não.

5. KẾT LUẬN

Kết hợp gamma knife và EGFR- TKIs thế hệ 2 (afatinib) cho hiệu quả điều trị tốt trên bệnh nhân UTPKTBN, di căn não có đột biến EGFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. A. Rybarczyk-Kasiuchnicz, R. Ramlau, and K. Stencel, "Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 2, p. 593, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22020593.
- [2]. "FLAURA findings add to evidence for CNS efficacy of osimertinib in advanced NS-CLC," oncology.medicinematters.com. Accessed: Dec. 08, 2023. [Online]. Available: <https://oncology.medicinematters.com/non-small-cell-lung-cancer/cns-metastases/flaura-findings-add-to-evidence-for-cns-efficacy-of-osimertinib-/16128808>

- [3]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials,” *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 141–151, Feb. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- [4]. Y. L. Wu *et al.*, “LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 8016–8016, May 2013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8016.
- [5]. C. Gridelli and A. Rossi, “EORTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 219–220, Apr. 2012, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.03.03.
- [6]. D. Kondziolka, A. Patel, L. D. Lunsford, A. Kassam, and J. C. Flickinger, “Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 45, no. 2, pp. 427–434, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0360-3016(99)00198-4.
- [7]. D. W. Andrews *et al.*, “Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial,” *The Lancet*, vol. 363, no. 9422, pp. 1665–1672, May 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- [8]. J. Kim *et al.*, “Real-world analysis of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and brain metastasis: survival and prognostic factors,” *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 12, no. 6, pp. 1197–1209, Jun. 2023, doi: 10.21037/tlcr-22-832.
- [9]. “Giotrif-epar-product-information_en.pdf.” Accessed: Mar. 20, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf
- [10]. “ECOG Performance Status Scale,” ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Accessed: Mar. 13, 2023. [Online]. Available: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [11]. L. H. Schwartz *et al.*, “RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 62, pp. 138–145, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.082.
- [12]. A.-T. H. Dang *et al.*, “Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population,” *Sci. Rep.*, vol. 10, p. 2707, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59744-3.
- [13]. A.-T. H. Dang *et al.*, “Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 2707, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59744-3.
- [14]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6,” *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 830–838, Jul. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.

- [15]. H. A. Jung *et al.*, “The different central nervous system efficacy among gefitinib, erlotinib and afatinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer,” *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 9, no. 5, pp. 1749–1758, Oct. 2020, doi: 10.21037/tlcr-20-379.
- [16]. S. Kim, Y. Heo, Y.-H. Lee, and J. H. Kang, “Are 19del and L858R really different disease entities?,” *Future Oncol.*, vol. 20, no. 23, pp. 1689–1694, doi: 10.1080/14796694.2024.2362613.
- [17]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Afatinib for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: An Updated Database of 1023 Cases Brief Report,” *Front. Oncol.*, vol. 12, Apr. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.834704.
- [18]. Y. L. Wu *et al.*, “LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 8016–8016, May 2013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8016.