

Sự phụ thuộc sốc bỏng vào diện tích bỏng có ý nghĩa thống kê (OR = 1,12 và khoảng tin cậy 95% là 1,07 - 1,17), khi diện tích bỏng tăng 10% TBSA thì nguy cơ sốc bỏng tăng 11,2 lần.

V. KẾT LUẬN

Albumin máu nghiên cứu tương quan tuyến tính nghịch rất chặt chẽ với diện tích bỏng ($R = -0,72$, $p = 0,003$), khi diện tích bỏng tăng thì albumin máu sẽ giảm với phương trình hồi quy tuyến tính là albumin máu = $-0,029 \times$ diện tích bỏng + 3,416. Sốc bỏng liên quan diện tích bỏng OR = 1,12 và khoảng tin cậy 95% 1,07 - 1,17; độ sâu bỏng OR = 2,23 và khoảng tin cậy 95% 1,37 - 3,64. Sốc bỏng tăng khi diện tích bỏng tăng và sốc bỏng tăng khi độ sâu bỏng tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kramer GC, Lund T, Herndon D.** Pathophysiology of burn shock and burn edema. Total Burn Care. Elsevier Health Sciences; 2018:pp. 96-109. vol. 8.
2. **Jiang S, Ma N, Li H, Zhang X.** Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries. Burns. 2002;28(8):pp. 713-717.
3. **Herndon DN.** Epidemiological, Demographic and Outcome Characteristics of Burns. Total burn care. Elsevier Health Sciences; 2018:pp. 35-50. vol. 3.
4. **Fang H, Xu L, Zhu FZsszzsz.** Advances in the research of persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in severe burn. Chinese journal of burns. 2019; 35(7):pp. 548-551.
5. **Lê Thế Trung.** Đại cương bỏng. Bỏng những kiến thức chuyên ngành. Nhà xuất bản Y học; 2003:tr. 17-72. vol. 1.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG OSIMERTINIB

Nguyễn Đình Đức¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Trịnh Lê Huy²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng Osimertinib tại bệnh viện K. **Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 38 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR điều trị bước 1 bằng Osimertinib tại bệnh viện K từ tháng 4/2019 đến tháng 7/2023. **Kết quả:** 38 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, tuổi trung bình là $63,61 \pm 9,30$ tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 2,46. Tỷ lệ đáp ứng chung là 84,2%, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển (PFS), thời gian sống thêm không tiến triển tại não (iPFS) lần lượt là 14,97 tháng và 28,63 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $37,32 \pm 3,37$ tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 30 tháng là 62%. Nhóm có chỉ số toàn trạng PS 0-1, kích thước ổ di căn não lớn nhất < 3cm có trung vị PFS và iPFS cao hơn so với nhóm có PS =2, ổ di căn não > 3cm ($p < 0,005$). Không có mối liên quan giữa PFS, iPFS với số lượng ổ não di căn, tình trạng di căn ngoài não, đột biến EGFR và phương pháp điều trị (Osimertinib đơn thuần, Osimertinib + xạ trị). Tác dụng không mong muốn (TDKMM) hay gặp nhất là ban da (31,5%), tiêu chảy (28,9%) và khô da (21%) có 1 BN phải giảm liều

do tác dụng phụ trên tim mạch của Osimertinib, không gặp các biến cố bất lợi độ 3 hoặc cao hơn. **Kết luận:** Liệu pháp điều trị bước Osimertinib có hiệu quả cao và an toàn trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn não, đột biến gen EGFR, điều trị bước một Osimertinib.

SUMMARY

THE RESULTS OF FIRST LINE OSIMERTINIB IN UNTREATED EGFR-MUTANT NON- SMALL CELL LUNG CANCER WITH BRAIN METASTASIS

Objectives: Describe some clinical and subclinical characteristics of patients and evaluate the results of first line Osimertinib in untreated EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients with brain metastasis in K Hospital from 4/2019 to 7/2023. **Patients and methods:** A retrospective study on 38 untreated EGFR-mutant non small cell lung cancer patients with brain metastasis were treated with Osimertinib as the first line in K Hospital from 4/2019 to 7/2023. **Results:** 38 patients enrolled, the average age was 63.61 ± 9.30 years with the ratio of female/male was 2.46. The rate of systemic ORR was 84.2%; the median PFS and iPFS was 14.97 months and 28.63 months respectively. The average OS was 37.32 ± 3.37 months and 30-month survival rate was 62%. In PS 0-1 subgroup, the size of the largest BMs < 3cm subgroup had a longer median PFS and iPFS compared to PS =2, the size of the largest BMs > 3cm subgroup ($p < 0.005$). No difference in PFS and iPFS was observed among the number of BMs, the extracranial lesions, EGFR mutation type and the type of therapy.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Lê Huy

Email: tringlehuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 21.8.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.9.2023

Ngày duyệt bài: 25.10.2023

The most commonly reported adverse events due to any cause were rash (31.5%), diarrhea (28.9%) and dry skin (21%). One patient had to reduce the dosage due to the cardiac adverse effect. No adverse events of grade 3 or higher were observed in our study.

Conclusion: The therapeutic of Osimertinib as the first line is highly effective and safe in EGFR-positive non-small cell lung cancer with brain metastasis.

Keywords: Non small cell lung cancer, brain metastasis, EGFR mutations, first-line Osimertinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao nhất toàn cầu hiện nay. Theo GLOBOCAN 2020, ước tính có khoảng 2,2 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 11,4% trong tổng số tất cả các bệnh ung thư và chiếm 18,0% trong tổng số ca tử vong do ung thư nói chung¹. Đặc điểm của ung thư phổi giai đoạn tiến triển là thường di căn xa, trong đó di căn não là một trong những vị trí thường gặp nhất, có tới hơn 40% ung thư phổi sẽ tiến tới di căn não trong quá trình phát triển của bệnh.

Đối với bệnh nhân UTPKTBN, đột biến gen EGFR là đột biến thường gặp nhất, con số này ước tính khoảng 49% ở các bệnh nhân châu Á. Osimertinib thuộc nhóm EGFR TKI không đảo ngược thể hệ thứ ba, tác động chọn lọc lên đột biến EGFR nhạy thuốc và đột biến kháng thuốc T790M, các nghiên cứu cho thấy Osimertinib mang lại hiệu quả vượt trội khi so sánh với các thuốc thế hệ 1 sử dụng trên các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Thử nghiệm tiền lâm sàng của Ballard P và cs trên chuột, Osimertinib cho thấy khả năng ngấm qua hàng rào máu não tốt hơn các thuốc TKIs thế hệ 1, 2 như gefitinib hay afatinib¹¹. Trong nghiên cứu FLAURA, bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR điều trị với Osimertinib giảm thiểu đáng kể khả năng tiến triển trên não so với nhóm điều trị TKIs thế hệ 1 (6% so với 15%)². Ở Việt Nam, hiện tại ít có nghiên cứu hoặc báo cáo về kết quả điều trị Osimertinib trên các BN UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài "**Kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR bằng Osimertinib**".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 38 Bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR điều trị bước 1 bằng Osimertinib tại bệnh viện K từ tháng 4/2019 đến tháng 4/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán giai đoạn UTPKTBN giai đoạn IV có di căn não lần đầu

- Có đột biến gen EGFR
- Được điều trị bước 1 bằng Osimertinib. Thời gian điều trị ít nhất 1 tháng.
- Bệnh nhân có tình trạng thần kinh được kiểm soát ổn định.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác kèm theo.
- Bệnh nhân có các đột biến gen khác (ALK, ROS1..).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, hồi cứu
- Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện
- Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu: Hồi cứu hồ sơ BA sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu
- Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n=38)	(%)
Tuổi trung bình (SD)	66,61 ± 9,30 năm	
Giới	Nam	11, 28,9
	Nữ	27, 71,1
Tiền sử hút thuốc	Có	12, 30,6
	Không	26, 69,4
PS	0	14, 36,8
	1	18, 47,4
	2	6, 15,8
Bệnh đồng mắc	Không	22, 57,8
	Đái tháo đường	4, 10,5
	Tim mạch	9, 23,7
	Khác	3, 7,8
Triệu chứng thần kinh	Có	15, 39,5
	Không	23, 60,5
Số lượng ổ di căn não	1 ổ	11, 28,9
	1 – 3 ổ	11, 28,9
	> 3 ổ	16, 42,1
Kích thước ổ di căn não lớn nhất	≤ 1cm	18, 47,4
	1 – 3cm	17, 44,7
	> 3cm	3, 7,9
Di căn ngoài não	Không	10, 26,3
	1 vị trí	11, 28,9
	> 1 vị trí	17, 44,8
Mô bệnh học	UTBM tuyến	36, 94,8
	Khác	2, 2,6
Đột biến EGFR	Exon 19	20, 52,6
	Exon 21	16, 42,1
	Khác	2, 5,2

Nhận xét: Tuổi trung bình là 63,61 ± 9,30

tuổi, nữ giới (chiếm 71,1%). Có 42,2% số BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng thần kinh chiếm 39,5%; đa phần bệnh nhân có di căn não > 3 ổ (chiếm 42,1%) và kích thước ổ não di căn lớn nhất ≤ 1cm hay gặp nhất chiếm 47,4%. Ung thư biểu mô tuyến hay gặp nhất chiếm 94,8%, hai đột biến EGFR hay gặp nhất là đột biến exon 19 (chiếm 52,6%) và đột biến trên exon 21 (42,1%).



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung vị là 14,97 tháng

Bảng 2. Thời gian sống thêm không tiến triển tại não

Sống thêm không tiến triển tại não					
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	9 tháng (%)	12 tháng	24 tháng

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng phụ (n)	Không		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nổi ban	26	68,4	11	28,9	1	2,6	0	0	0	0
Viêm kẽ móng	34	89,5	3	7,9	1	2,6	0	0	0	0
Khô da	30	8,9	8	21,1	0	0	0	0	0	0
Viêm miệng	33	86,8	5	13,2	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	27	71,1	10	26,3	1	2,6	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	37	97,4	1	2,6	0	0	0	0	0	0
Độc tính trên tim mạch	36	94,8	1	2,6	1	2,6	0	0	0	0

Nhận xét: TDKMM hay gặp nhất là ban da (31,5%). Trên tiêu hóa các TDKMM thường gặp là tiêu chảy chiếm 28,9%. Có 1 trường hợp hạ tiểu cầu, 1 BN gặp TDKMM trên tim mạch.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,61 ± 9,30, hầu hết các bệnh nhân thuộc nhóm > 60 tuổi (68,4%). Về giới tính, tỷ lệ nam/nữ của chúng tôi là 0,41 thấp hơn so với báo cáo của GLOBOCAN Việt Nam 2020 với tỷ lệ nam/nữ = 2,46. Đa số bệnh nhân có kết quả GPB là carcinoma tuyến (chiếm 94,8%). Tỷ lệ đột biến deletion exon 19 chiếm 52,6% và đột biến L858R trên exon 21

				(%)	(%)
28,63	3,13	37,03	85	80	69

Nhận xét: Trung vị PFS não đạt 28,63 tháng. PFS 24 tháng đạt 69%.

Bảng 3. Thời gian sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố

Yếu tố tiên lượng	Thời gian PFS trung vị (tháng)	Giá trị p
Giới	Nam	6,14
	Nữ	15,51
Chỉ số toàn trạng PS	0 – 1	17,03
	2	3,13
Đột biến EGFR	Exon 19	19,23
	Exon 21	14,16
Phương pháp điều trị	Osimertinib	14,16
	Osimertinib + XT	24,23
Kích thước ổ di căn não lớn nhất	< 1cm	18,26
	1 – 3cm	14,96
	> 3cm	3,13

Nhận xét: Trung vị PFS ở nhóm nữ giới, PS 0-1, có kích thước ổ di căn não < 3cm cao hơn so với nhóm nam giới, PS 2 và có kích thước ổ di căn não > 3cm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

chiếm 42,1%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các đặc điểm của đột biến EGFR trên BN UTPKTBN là thường chỉ gặp trên UTBM tuyến và có tỷ lệ rất thấp trên UTBM vảy nên xét nghiệm phân tích đột biến EGFR không được chỉ định thường xuyên cho UTBM vảy đơn thuần, trừ trường hợp bệnh nhân không hút thuốc và có mảnh bệnh phẩm làm mô bệnh học nhỏ và trường hợp mô bệnh học thể hỗn hợp tuyến vảy.

38 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chỉ số toàn trạng trước điều trị tương đối tốt, chủ yếu là PS = 0 (chiếm 36,8%) và PS 1 (47,4%). Kết quả này khá tương đồng với các báo cáo khác trên thế giới về Osimertinib, nghiên cứu của tác giả Yang zhao cho thấy 87% số bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chỉ số KPS > 70 điểm. Có

45,7% BN có bệnh lý đồng mắc, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong số các bệnh nhân nghiên cứu, có 6 BN có chỉ số toàn trạng PS =2 chiếm 15,8%. Kết quả này cũng phần nào cho thấy ưu thế của việc sử dụng Osimertinib so với hóa chất truyền thống khi vẫn có thể dung nạp trên các nhóm BN tuổi cao, tình trạng toàn thân kém, có nhiều bệnh lý kèm theo do ít độc tính lên chức năng gan, thận và tim mạch. Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng thần kinh chiếm 39,5%. Di căn trên 3 ổ chiếm đa số (42,1%); về kích thước u di căn não lớn nhất: di căn $\leq 1\text{cm}$ chiếm 47,4%, từ 1,1cm đến 3cm chiếm 44,7% và trên 3cm chiếm 7,9%. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Fan Yu khi kích thước tổn thương não lớn nhất $< 1\text{cm}$ chiếm 46,8%, di căn não từ 1 – 3 ổ chiếm 40,4%³. Khi tiến hành các phân tích dưới nhóm, kết quả chỉ ra BN trên 65 tuổi có di căn não đa ổ cao hơn so với nhóm < 65 tuổi (64,7% di căn não nhiều hơn 3 ổ so với 23,8%, $p < 0,05$). Nhóm điều trị Osimertinib + xạ trị xu hướng có các tổn thương di căn não lớn hơn so với nhóm sử dụng Osimertinib đơn thuần (68,8% có các tổn thương kích thước lớn nhất $> 1\text{cm}$ so với 40,9%), tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, không có sự khác biệt về số lượng và kích thước ổ não di căn lớn nhất ổ não di căn giữa các giới tính tình trạng đột biến EGFR, các phương pháp điều trị và chỉ số PS.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1 Đáp ứng điều trị. Do đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân UTPKTBN có di căn não vì vậy việc phối hợp điều trị với xạ trị nhằm kiểm soát các tổn thương tại não luôn được đặt ra. Có 22 BN được điều trị Osimertinib đơn thuần, 14 điều trị Osimertinib + xạ phẫu và 2 BN được kiểm soát bệnh bằng Osimertinib + xạ toàn não. Tỷ lệ đáp ứng là 84,2%, không có BN đạt được đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 97,4% tại thời điểm 3 tháng điều trị, PFS trung vị là 14,97 tháng. Trong nghiên cứu FLAURA với tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm điều trị Osimertinib đạt 75%, thời gian duy trì đáp ứng là 13,6 tháng, loại thuốc TKI thế hệ 3 này cũng cho thấy hiệu quả với nhóm BN có di căn não khi PFS đạt 15,2 tháng và giúp giảm thiểu các trường hợp tiến triển trên não 6% vs 15% đối với nhóm sử dụng TKIs thế hệ 1, 2. Khi tiến hành phân tích dưới nhóm, kết quả chỉ ra rằng nữ giới có PFS cao hơn so với nam giới (trung vị 15,51 tháng vs 6,14 tháng, $p = 0,010$), các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS =2 có tiên lượng kém với PFS trung vị đạt 3,13 tháng so với 17,03 tháng ở

nhóm có PS 0 hoặc 1 ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt về PFS với số lượng ổ di căn não tuy nhiên PFS có mối liên quan đến thể tích tổn thương não nhất với PFS trung vị lần lượt là 18,26, 14,96 và 3,13 tháng tương ứng với kích thước ổ di căn não lớn nhất là $< 1\text{cm}$, 1-3cm và $> 3\text{cm}$ (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$). Một số nghiên cứu cho thấy nam giới, tình trạng toàn thân kém, đột biến L858R và di căn gan là các yếu tố dự báo đáp ứng kém với Osimertinib, đặc biệt báo cáo cho thấy tình trạng di căn gan có PFS thấp hơn đáng kể so với nhóm không có (7,4 vs 19,7 tháng, $p < 0,001$)⁴. Tại thời điểm công bố kết quả nghiên cứu, các BN vẫn còn lợi ích về điều trị, nghiên cứu chưa đạt được OS trung vị, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $37,32 \pm 3,37$ tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt OS 24 tháng và 30 tháng lần lượt là 82%, 62%.

Thời gian sống thêm không tiến triển tại não trung vị đạt 28,63 tháng, tại thời điểm 24 tháng đạt 69%. Các yếu tố như tình trạng toàn thân kém (PS=2 với trung vị iPFS là 5,86 tháng), kích thước ổ não di căn não lớn nhất $> 3\text{cm}$ (iPFS là 5,96 tháng) dự đoán khả năng kém đáp ứng với điều trị với iPFS thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm có chỉ số toàn trạng PS 1-2 (iPFS 28,63 tháng), kích thước ổ di căn não lớn nhất $< 3\text{cm}$ (iPFS đạt 28,63 tháng). Nhiều tác giả đưa ra quan điểm cho rằng xạ trị có tác dụng hiệp đồng với TKI do làm tăng khả năng xuyên qua hàng rào máu não, tăng độ tập trung của thuốc TKI trong dịch não tủy trong khi các thuốc TKIs làm tăng hiệu quả tiêu diệt khối u của xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng tại não của 3 nhóm Osimertinib đơn thuần, Osimertinib + xạ phẫu, Osimertinib + xạ toàn não đều rất cao, lần lượt là 90,9%, 92,9% và 100% ($p > 0,05$, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê). Nhóm điều trị Osimertinib + xạ trị, Osimertinib đơn thuần có iPFS trung vị lần lượt là 28,63 tháng và 24,46 ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu của tác giả Xiaoyang Zhai cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não giữa nhóm sử dụng Osimertinib và nhóm Osimertinib + xạ trị là không có sự khác biệt. Nghiên cứu cũng chỉ ra Osimertinib + xạ trị có tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao hơn (47,6% vs 32,5%), tỷ lệ tác dụng phụ độ 3,4 gặp thường xuyên hơn (19% vs 7,5%) mặc dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê⁵. Một nghiên cứu trên 205 bệnh nhân UTPKTBN có di căn não được điều trị với Osimertinib cho thấy việc kết hợp với xạ trị giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển tại não và toàn thân cũng như thời gian sống thêm

toàn bộ, tuy nhiên hầu hết số bệnh nhân trong nghiên cứu (64%) được dùng Osimertinib trong bước điều trị thứ 2³. Nghiên cứu tiếp theo được công bố vào năm 2022 của nhóm tác giả này, tập trung vào nhóm các bệnh nhân sử dụng bước một điều trị là Osimertinib cho kết quả phân nhóm xạ phẫu + Osimertinib giúp kéo dài thời gian OS so với nhóm TKIs thế hệ 3 đơn độc (38,9 tháng vs 26,7 tháng, $p=0,041$), mặc dù vậy đây là nghiên cứu hồi cứu các tác giả gặp nhiều khó khăn trong việc đánh giá độc tính của nhóm dùng TKI và nhóm có kết hợp với xạ trị⁶. Chưa có hướng dẫn cụ thể cho việc sử dụng phối hợp giữa xạ trị và các thuốc TKIs trên BN UTPKTBN, hầu hết các nghiên cứu hiện nay đều khuyến cáo có thể trì hoãn điều trị xạ trị, cân nhắc sử dụng Osimertinib đơn thuần trên các bệnh nhân di căn não đơn ổ, hoặc đa ổ nhưng kích thước ổ di căn lớn nhất bé ($< 10\text{mm}$), không hoặc có các triệu chứng thần kinh mức độ nhẹ.

4.2.2. Tác dụng không mong muốn. Đối với BN UTP giai đoạn cuối mục tiêu quan trọng là giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Chính vì vậy độc tính liên quan tới quá trình điều trị luôn luôn được quan tâm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở da và niêm mạc chiếm 34,2% trong đó nổi ban thường gặp nhất (chiếm 31,6%). Các độc tính khác được ghi nhận bao gồm tiêu chảy (chiếm 28,9%), chán ăn (5,3%). Tất cả các TDKMM gặp đều ở mức độ I, II; không có BN nào gặp các tác dụng phụ độ III, IV; có 01 bệnh nhân phải giảm liều thuốc xuống 40mg/ngày tác dụng phụ trên tim mạch của thuốc, tuy nhiên không có trường hợp nào phải ngừng sử dụng thuốc do độc tính. Các biến cố bất lợi phổ biến nhất liên quan đến Osimertinib được báo cáo trong AURA3 bao gồm phát ban (34%), khô da (23%); trong đó phát ban độ 3 rất hiếm (1%) và không có khô da độ 3 nào được báo cáo, ngứa xảy ra ở 13% bệnh nhân và không có biến cố cấp 3⁷. Nghiên cứu đối đầu FLAURA giữa Osimertinib và TKIs thế hệ 1 cho thấy tỷ lệ phát ban và nổi mụn cao hơn ở nhóm TKIs truyền thống (78%, mức độ III 7%) so với Osimertinib (58%, lớn hơn độ III 1%). Các tác dụng phụ của Osimertinib trên huyết học được báo cáo bao gồm: thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, tăng men gan (cũng được xuất hiện nhiều trong các nghiên cứu). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 01 bệnh nhân gặp phải biến chứng hạ tiểu cầu, độc tính trên tim mạch gặp ở

hai bệnh nhân. Một số biến cố bất lợi được cho là thường gặp hơn ở Osimertinib so với cá TKIs truyền thống bao gồm giảm phân suất tổng máu (5%), kéo dài QT gặp ở 10% số bệnh nhân và viêm phổi kẽ (2%) được báo cáo trong nghiên cứu Flaura. Chúng tôi chưa ghi nhận các TDKMM trên gan. Điều này cho thấy khả năng dung nạp thuốc tốt hơn với Osimertinib so với các thuốc hóa chất truyền thống khi tỷ lệ gặp phải các tác dụng phụ nổi bật là huyết học rất thường gặp đặc biệt trên các nhóm đối tượng cao tuổi, nhiều bệnh nền.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp điều trị bước Osimertinib có hiệu quả cao và an toàn trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến EGFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 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*. May 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.** Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine*. Jan 2 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
- Yu F, Ni J, Zeng W, et al.** Clinical Value of Upfront Cranial Radiation Therapy in Osimertinib-Treated Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Nov 1 2021; 111(3):804-815. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.05.125
- Gen S, Tanaka I, Morise M, et al.** Clinical efficacy of osimertinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with distant metastasis. *BMC Cancer*. 2022/06/14 2022; 22(1):654. doi: 10.1186/s12885-022-09741-8
- Zhai X, Li W, Li J, et al.** Therapeutic effect of osimertinib plus cranial radiotherapy compared to osimertinib alone in NSCLC patients with EGFR-activating mutations and brain metastases: a retrospective study. *Radiation oncology (London, England)*. Dec 5 2021;16(1):233. doi: 10.1186/s13014-021-01955-7
- Zhao Y, Li S, Yang X, et al.** Overall survival benefit of osimertinib and clinical value of upfront cranial local therapy in untreated EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer with brain metastasis. *International journal of cancer*. Apr 15 2022;150(8):1318-1328. doi:10.1002/ijc.33904
- Ng TL, Camidge DR.** AURA 3: the last word on chemotherapy as a control arm in EGFR mutant NSCLC? *Annals of translational medicine*. May 2017;5(Suppl 1):S14. doi: 10.21037/atm.2017.03.73