

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

Vũ Hà Thanh^{1,2}, Nguyễn Thị Thái Hòa², Trương Công Minh², Bùi Xuân Thắng², Nguyễn Tuấn Anh¹

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

²Khoa Nội 2, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng toàn thân, đáp ứng nội sọ, thời gian sống thêm không tiến triển tại não và sống thêm không tiến triển toàn thân.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 bằng afatinib, tại Bệnh viện K từ 1/2018 đến 10/2024.

Kết quả: 46 bệnh nhân được tuyển chọn, Del19 là đột biến EGFR hay gặp nhất (36,9%). Điều trị xạ não kết hợp được dùng cho 67,4% bệnh nhân (trong đó 52,2% dùng gamma knife và 15,2% dùng xạ toàn não). Tỷ lệ đáp ứng toàn thân và đáp ứng nội sọ lần lượt đạt 80,4% và 89,2%. Sống thêm không tiến triển toàn thân và không tiến triển tại não lần lượt là $13,0 \pm 0,8$ tháng và $19,3 \pm 3,9$ tháng. Phân tích đa biến cho thấy Del19 là yếu tố tiên lượng độc lập làm gia tăng thời gian sống không tiến triển tại não. Không có sự khác biệt về sống thêm không tiến triển bệnh toàn thân giữa các dưới nhóm.

Kết luận: Afatinib đem lại hiệu quả tích cực về đáp ứng toàn thân, đáp ứng nội sọ, sống thêm không tiến triển toàn thân và không tiến triển tại não trên bệnh nhân UTPKTBN, di căn não có đột biến EGFR.

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

ABSTRACT

FIRST-LINE TREATMENT OUTCOMES OF EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH BRAIN METASTASES USING AFATINIB

Vu Ha Thanh^{1,2}, Nguyen Thi Thai Hoa², Truong Cong Minh², Bui Xuan Thang², Nguyen Tuan Anh¹

Objectives: To evaluate the overall response rate (ORR), intracranial response rate (iORR), intracranial progression-free survival (CNS-PFS), and progression-free survival (PFS) in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases treated with first-line afatinib.

Methods: This was a retrospective descriptive study of patients with EGFR-mutant NSCLC who received first-line afatinib at K Hospital between January 2018 and October 2024.

Results: A total of 46 patients were included; the most common EGFR mutation was Del19 (36.9%). Radiotherapy was administered in 67.4% of patients, with 52.2% receiving gamma knife and 15.2% receiving whole-brain radiation. The ORR and iORR were 80.4% and 89.2%, respectively. The median PFS and CNS-PFS were 13.0 ± 0.8 months and 19.3 ± 3.9 months, respectively. Multivariable analysis identified Del19 as an independent prognostic factor associated with prolonged CNS-PFS. No significant differences in overall PFS were observed across subgroups.

Ngày nhận bài: 02/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 01/8/2025. Chấp thuận đăng: 13/8/2025

Tác giả liên hệ: Vũ Hà Thanh. Email: hathanhbvk@gmail.com. ĐT: 0912728556

Kết quả điều trị bước một ung thư phổi, không tế bào nhỏ, di căn não...

Conclusion: Afatinib demonstrated favorable clinical outcomes in terms of systemic response, intracranial response, overall progression-free survival, and intracranial disease control in patients with EGFR-mutant NSCLC and brain metastases.

Key words: Non - small cell lung cancer, afatinib, brain metastases, EGFR mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não có tiên lượng xấu hơn các vị trí di căn khác do tiến triển nhanh và nguy cơ tử vong cao. Hàng rào máu não hạn chế sự xâm nhập của hóa chất, khiến đáp ứng tại não thường kém.

Đột biến EGFR là loại đột biến phổ biến nhất trong UTPKTBN, chiếm khoảng 35% tại Việt Nam [1]. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors - EGFR -TKIs) cải thiện đáng kể thời gian sống không bệnh so với hóa trị, ngay cả ở bệnh nhân có di căn não [2-4]. Dao gamma là phương pháp sử dụng bức xạ hội tụ chính xác để tiêu diệt tổn thương tại não mà không làm tổn thương mô lành, được khuyến cáo phối hợp với điều trị nhắm trúng đích trong nhiều hướng dẫn trong và ngoài nước [5-7]. Trước thực tiễn điều trị còn nhiều thách thức, đặc biệt với bệnh nhân UTPKTBN di căn não mang đột biến EGFR, việc nghiên cứu hiệu quả của đơn trị afatinib hoặc phối hợp với xạ trị tại vùng là cần thiết nhằm hỗ trợ các quyết định lâm sàng. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá đáp ứng toàn thân và đáp ứng nội sọ của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn não, điều trị bước 1 với afatinib và đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển toàn thân và không tiến triển tại não của nhóm nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

46 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não, loại biểu mô tuyến, có đột biến EGFR (trừ T790M đơn độc nguyên phát), điều trị bước một bằng afatinib tại Bệnh viện K từ 1/2018 đến 10/2024, theo dõi đến 30/5/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng mô bệnh học; Có đột biến gen EGFR ngoại trừ đột biến T790M đơn độc nguyên

phát; Chưa từng điều trị liệu pháp chống ung thư toàn thân trước đó cho giai đoạn tái phát/di căn; Di căn não có thể đo lường được trên MRI/CT sọ não.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc 2 ung thư trở lên; Phụ nữ có thai/cho con bú; Suy gan/thận nặng hoặc các bệnh lý khác không có khả năng điều trị TKI; Chuyển đổi các TKIs khác nhau 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. Cách chọn mẫu: thuận tiện.

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

$$n = \frac{(HR + 1)^2 (Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})}{(HR - 1)^2 (2 - P1 - P2)}$$

Với tỷ số sống sót được rút ra khi tham chiếu từ nghiên cứu của Jehun Kim, với kỳ vọng kéo dài thời gian sống gấp 1,6 lần, cho ra cỡ mẫu tối thiểu 44 bệnh nhân [8].

Các bước tiến hành: thu thập 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 phát hiện bằng phản ứng chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR) hoặc giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS).

Điều trị afatinib (20-40mg), uống liên tục, ngày 1 viên. Điều chỉnh liều theo hướng dẫn của nhà sản xuất thuốc [9].

Theo dõi tối thiểu đến lần đánh giá đầu (3 tháng $\pm$ 1 tháng), tối đa đến 30/5/2025. Đánh giá gồm xét nghiệm máu, CT ngực-bụng và CT/MRI sọ não.

2.3. Các biến số và chỉ số

Biến đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bao gồm: Tuổi, thể trạng theo ECOG [10], giới, tình trạng hút thuốc, các loại đột biến EGFR, giai đoạn, phương pháp điều trị tại vùng và liều điều trị.

Đáp ứng: Theo tiêu chuẩn Recist 1.1 [11]

Sống thêm không tiến triển toàn thân (Progression Free Survival - PFS): từ khi bắt đầu afatinib đến

Kết quả điều trị bước một ung thư phổi, không tế bào nhỏ, di căn não...

khi bệnh tiến triển, tử vong, hoặc ngừng điều trị do độc tính (tính theo tháng). Sống thêm không tiến triển tại não (tháng) (Central Nervous System -PFS: CNS-PFS) từ khi bắt đầu afatinib đến khi bệnh tiến triển tại não, tử vong, hoặc ngừng điều trị do độc tính (tính theo tháng).

2.4. Xử lý số liệu

Phân tích bằng SPSS 20.0; sử dụng Kaplan - Meier để ước tính sống thêm, Log-rank test và hồi quy Cox để so sánh.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ này đã được đưa vào hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế. Thông tin bệnh nhân được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Việc tham gia là tự nguyện và bệnh nhân có quyền rút lui bất cứ lúc nào.

III. KẾT QUẢ

Trong 46 bệnh nhân, 58,7% dưới 65 tuổi và 52,2% là nam. Hầu hết (91,3%) có thể trạng ECOG 0-1, 21,7% đang hút thuốc. Đột biến EGFR phổ biến nhất là Del19 (36,9%), tiếp theo là đột biến hiếm (32,6%) và L858R (30,4%). Phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn IV (89,1%). Về điều trị tại vùng, 52,2% được xạ bằng gamma knife, 15,2% xạ toàn não và 32,6% không xạ trị. Afatinib được khởi trị chủ yếu ở liều 30 mg (60,9%), 40 mg (37%) và chỉ 2,2% bắt đầu với liều 20 mg (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình	62,5 tuổi
Đặc điểm	N (%)
< 65	27 (58,7)
≥ 65	19 (41,3)
Giới	
Nam	24 (52,2)
Nữ	22 (47,8)
ECOG	
0 - 1	42 (91,3)
2 - 3	4 (8,7)
Tình trạng hút thuốc	
Đang hút	10 (21,7)
Không/Đã bỏ	36 (78,3)

Tuổi trung bình	62,5 tuổi
Đặc điểm	N (%)
Loại đột biến EGFR	
Del 19	17 (36,9)
L858R	14 (30,4)
Hiếm đơn độc hoặc kết hợp	15 (32,6)
Giai đoạn	
Tái phát	5 (10,9)
IV	41 (89,1)
Điều trị tại vùng tại thời điểm chẩn đoán	
Không	15 (32,6)
Gamma knife	24 (52,2)
Tia xạ toàn não	7 (15,2%)
Liều khởi trị	
20 mg	1 (2,2)
30 mg	28 (60,9)
40 mg	17 (37,0)
<i>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group - thang điểm đánh giá thể trạng hoạt động</i>	

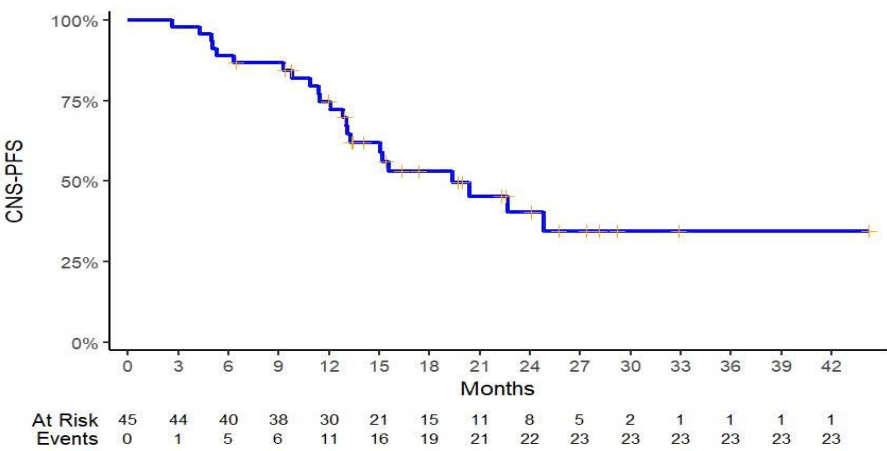
Tỷ lệ đáp ứng toàn thân đạt 80,4% trong đó toàn bộ là đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh chung đạt 93,5%. Tỷ lệ đáp ứng nội sọ đạt 89,2% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 43,5% và đáp ứng 1 phần là 45,7%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não đạt 95,7%.

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	Đáp ứng toàn thân N (%)	Tại não N (%)
Hoàn toàn	0 (0)	20 (43,5)
Một phần	37 (80,4)	21 (45,7)
Ổn định	6 (13,0)	3 (6,5)
Tiến triển	3 (6,5)	2 (4,3)
Đáp ứng khách quan	37 (80,4)	41 (89,2)
Kiểm soát bệnh	43 (93,5)	44 (95,7)
Tổng	46 (100)	46 (100)

Kết quả điều trị bước một ung thư phổi, không tế bào nhỏ, di căn não...

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển tại não của nhóm nghiên cứu đạt $9,3 \pm 3,9$ tháng với trung vị thời gian theo dõi là 22,2 tháng (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Đường cong Kaplan - Meier biểu thị thời gian sống thêm không tiến triển tại não

Bệnh nhân mang đột biến Del19 có thời gian sống không tiến triển tại não (CNS-PFS) cao nhất (chưa đạt trung vị), tiếp theo là nhóm L858R (20,4 tháng), và thấp nhất là nhóm mang đột biến hiếm (12,1 tháng). Phân tích đơn biến so sánh từng cặp không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến, đột biến Del19 được xác định là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến cải thiện CNS-PFS ($p < 0,05$). Các yếu tố khác không ghi nhận ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê khi phân tích đa biến (Bảng 3).

Bảng 3: Thời gian sống thêm không tiến triển tại não và các yếu tố liên quan

Đặc điểm	Median CNS-PFS (95%CI)	Đơn biến (*)		Đa biến (**)	
		p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Tuổi					
< 65	19,3	0,67	1	0,86	1
≥ 65	22,6		0,83 (0,36 - 1,93)		1,09 (0,37 - 3,17)
Giới					
Nam	22,6	0,45	1	0,24	1
Nữ	15,1		1,36 (0,60 - 3,10)		2,02 (0,62 - 6,57)
Thể trạng					
0 - 1	NR	0,78	1	0,54	1
2 - 3	19,3		1,18 (0,35 - 4,02)		1,60 (0,34 - 7,37)
Tình trạng hút thuốc					
Đang hút	22,6	0,51	1	0,84	1
Không/Đã bỏ	15,6		1,39 (0,51 - 3,76)		1,13 (0,31 - 4,07)

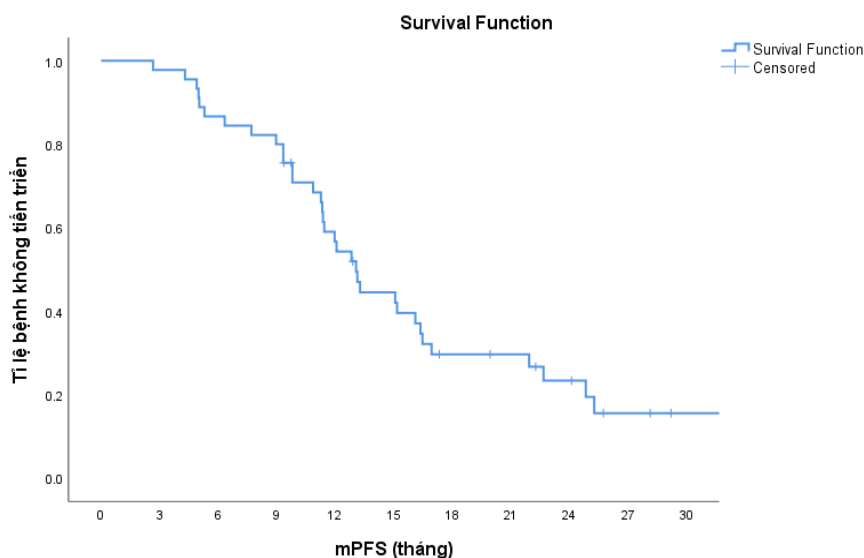
Kết quả điều trị bước một ung thư phổi, không tế bào nhỏ, di căn não...

Đặc điểm	Median CNS-PFS (95%CI)	Đơn biến ^(*)		Đa biến ^(**)	
		p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Điều trị tại vùng tại thời điểm chẩn đoán					
Không	NR	0,95 ^a	1	0,48 ^a	1
Gamma knife	22,6	0,95 ^b	1,02 (0,39 - 2,63)	0,71 ^b	0,81 (0,27 - 2,43)
Tia xạ toàn não	15,6	0,77 ^c	1,20 (0,35 - 4,12)	0,32 ^c	1,99 (0,50 - 7,93)
Loại đột biến EGFR					
Del 19	NR	0,14 ^d	1	0.04 ^d	1
L858R	20,4	0,29 ^e	1,75 (0.61 - 5.03)	0.68 ^e	1,27 (0,40 - 4,04)
Hiếm	12,1	0,04 ^f	2,74 (1,00 - 7,47)	0.01 ^f	4,82 (1,37 - 16,89)
Liều khởi trị					
40 mg	NR	0,46	1	0,31	1
< 40 mg	15,6		1,39 (0,57 - 3,40)		1,67 (0,60 - 4,62)

*Log-rank test; **Hồi quy Cox; NR: not reach - chưa đạt trung vị; mCNS-PFS: median Central Nervous System - Progression Free Survival - trung vị sống thêm không tiến triển tại não. ^a: không điều trị tại vùng so với gamma knife; ^b: gamma knife so với xạ toàn não; ^c: không điều trị tại vùng so với gamma knife; ^d: Del19 so với L858R, ^e: L858R so với hiếm, ^f: Del19 so với hiếm.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển toàn thân của nhóm nghiên cứu đạt $13,0 \pm 0,8$ tháng với trung vị thời gian theo dõi là 25,7 tháng (Biểu đồ 2).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị sống thêm không tiến triển toàn thân giữa các nhóm phân theo tuổi, giới, thể trạng, tình trạng hút thuốc, điều trị tại vùng, loại đột biến EGFR và liều khởi trị, cả trong phân tích đơn biến và đa biến (Bảng 5).



Biểu đồ 2: Đường cong Kaplan - Meier biểu thị thời gian sống thêm không tiến triển toàn thân

Kết quả điều trị bước một ung thư phổi, không tế bào nhỏ, di căn não...

Bảng 5: Thời gian sống thêm không tiến triển toàn thân và các yếu tố liên quan

Đặc điểm	Median PFS (95%CI)	Đơn biến (*)		Đa biến (**)	
		p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)
Tuổi					
< 65	11,4	0,40	1	0,85	1
≥ 65	16,1		0,74 (0,37 - 1,48)		0,91 (0,36 - 2,29)
Giới					
Nam	11,4	0,72	1	0,89	1
Nữ	13,3		0,88 (0,44 - 1,74)		1,06 (0,43 - 2,60)
Thể trạng					
0 - 1	13,1	0,44	1	0,56	1
2- 3	7,7		1,51 (0,52 - 4,33)		1,43 (0,41 - 5,04)
Tình trạng hút thuốc					
Đang hút	11,3	0,82	1	0,94	1
Không/Đã bỏ	13,1		0,91 (0,41 - 2,01)		0,96 (0,36 - 2,58)
Điều trị tại vùng tại thời điểm chẩn đoán					
Không	15,1	0,82 ^a	1	0,51 ^a	1
Gamma knife	11,4	0,93 ^b	0,96 (0,45 - 2,06)	0,61 ^b	0,81 (0,35 - 1,83)
Tia xạ toàn não	11,9	0,59 ^c	1,30 (0,48 - 3,49)	0,40 ^c	1,63 (0,51 - 5,22)
Loại đột biến EGFR					
Del 19	16,1	0,51 ^d	1	0,82 ^d	1
L858R	13,1	0,66 ^e	1,20 (0,51 - 2,84)	0,97 ^e	1,01 (0,41 - 2,46)
Hiếm	11,4	0,25 ^f	1,60 (0,71 - 3,61)	0,53 ^f	1,38(0,49 - 3,82)
Liều khởi trị					
40 mg	16,1	0,28	1	0,14	1
< 40 mg	12,1		1,47 (0,71 - 3,03)		1,80 (0,81 - 3,99)

* Log-rank test; ** Hồi quy Cox ; mPFS: median Progression Free Survival - trung vị sống thêm không tiến triển toàn thân. ^a: không điều trị tại vùng so với gamma knife; ^b: gamma knife so với xạ toàn não; ^c: không điều trị tại vùng so với gamma knife, ^d: Del19 so với L858R, ^e: L858R so với hiếm, ^f: Del19 so với hiếm

IV. BÀN LUẬN

Đột biến EGFR gặp ở 40 - 50% bệnh nhân UTPKTBN châu Á, với tỷ lệ di căn não khoảng 50 - 70% [7, 12]. Thuốc ức chế EGFR-TKI là các thuốc nhắm đích phân tử nhỏ, có khả năng thâm qua hàng rào máu não và tiếp cận tổn thương di căn não. Do đó, đây là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân EGFR đột biến có di căn não, trong đó thế hệ 3 - osimertinib cho thấy ưu thế về PFS, OS và kiểm soát thần kinh trung ương so với thế hệ 1/2 [2]. Tuy nhiên, do chi phí osimertinib cao, các TKI thế hệ 1 và 2 vẫn phổ biến tại Việt Nam. Afatinib - một TKI thế hệ hai - đã chứng minh hiệu quả trong và ngoài sọ trong các thử nghiệm LUX-Lung 2, 3, 6 [3, 13]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có ít bệnh nhân di căn não và không có người Việt, làm nổi bật nhu cầu đánh giá hiệu quả afatinib trong nhóm này.

Del19 là đột biến phổ biến nhất trong nghiên cứu, phù hợp với các dữ liệu toàn cầu [1, 14]. Tỷ lệ đột biến hiếm cao (32,6%) có thể do xu hướng ưu tiên chọn afatinib ở nhóm này, dựa trên bằng chứng về hiệu quả vượt trội so với các TKI khác [15], phản ánh đặc điểm thực tế của một nghiên cứu hồi cứu.

Trong nghiên cứu FLAURA, osimertinib cho hiệu quả ORR và ORR tại não (intracranial ORR - iORR) lần lượt là 80% và 91%, cao hơn TKI thế hệ 1 (76% và 68%) [2]. Với afatinib, ORR trong nhóm có di căn não đạt 72,9% trong phân tích LUX-Lung 3 & 6, và 72,9 - 81,1% trong dữ liệu thực tế tại châu Á [3, 16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng afatinib đơn độc hoặc phối hợp điều trị tại chỗ theo bối cảnh lâm sàng cho ORR và iORR cao (80,4% và 89,2%), không kém đáng kể so với osimertinib (so sánh gián tiếp).

CNS-PFS và PFS trung vị của nghiên cứu lần lượt là $19,3 \pm 3,9$ và $13,0 \pm 0,8$ 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 (CNS-PFS: 8,2 vs 5,4 tháng; $p = 0,0297$) [3]. Tại Hàn Quốc, afatinib cũng cải thiện CNS-PFS so với gefitinib/erlotinib (23,3 vs 12,4 hoặc 17,3 tháng; $p < 0,001$) [16]. Trong bối cảnh khó tiếp cận TKI thế hệ 3, afatinib kết hợp điều trị tại chỗ đem lại kết quả khả quan.

Bệnh nhân chỉ dùng afatinib đơn thuần có CNS-PFS và PFS dài nhất, có thể do gánh nặng di căn

thấp và không triệu chứng thần kinh, dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Cùng với kết quả iORR (89,2%) cao hơn so với ORR (80,4%) trong nghiên cứu này càng củng cố thêm các nhận định rằng điều trị tại chỗ (dao gamma, xạ toàn não) đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát triệu chứng tại vùng, nhưng hiệu quả lên toàn thân còn hạn chế [5]. Do đó, nghiên cứu tiến cứu trong tương lai là cần thiết nhằm xác định yếu tố chọn lọc, đặc biệt vai trò của di căn giới hạn (oligometastasis) để cá thể hóa điều trị phối hợp.

Phân tích đa biến cho thấy Del19 là yếu tố tiên lượng độc lập cải thiện CNS-PFS, phù hợp các bằng chứng lâm sàng và tiền lâm sàng. Bệnh nhân mang Del19 đáp ứng tốt hơn các đột biến khác do nhạy cảm cao với TKI [17, 18]. Tế bào chứa Del19 có ái lực cao hơn với EGFR-TKI, dẫn đến đáp ứng và kiểm soát kéo dài hơn so với L858R [18]. Tuy nhiên, Del19 không cải thiện PFS toàn thân được lí giải có thể là do sự giới hạn về cỡ mẫu trong nghiên cứu hoặc có thể là do hoặc ảnh hưởng của các yếu tố ngoài não.

Mục tiêu chính của nghiên cứu là tập trung đánh giá hiệu quả điều trị tại não, các phân tích về tác dụng phụ không được đưa vào, dù bệnh nhân vẫn được theo dõi và xử trí độc tính theo khuyến cáo.

Hạn chế chính là tính hồi cứu và cỡ mẫu nhỏ, có thể ảnh hưởng kết quả. Tỷ lệ cao đột biến hiếm - phản ánh thực hành tại Việt Nam - cũng có thể gây sai lệch. Tuy vậy, kết quả về ORR, iORR, CNS-PFS và PFS cho thấy vai trò tiềm năng của afatinib trong kiểm soát di căn não. Quyết định điều trị tại chỗ nên cá thể hóa tùy triệu chứng và mức độ tổn thương, do chưa ghi nhận ảnh hưởng rõ lên thời gian sống không bệnh.

V. KẾT LUẬN

Điều trị EGFR-TKI thế hệ 2 - afatinib trên bệnh nhân UTPKTBN, di căn não có đột biến EGFR, có hoặc không kết hợp với các điều trị tại vùng tùy bối cảnh lâm sàng đã đem lại hiệu quả tích cực về đáp ứng toàn thân, đáp ứng nội sọ, sống thêm không tiến triển toàn thân và không tiến triển tại não.

Xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích tài chính hoặc cá nhân liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dang AH, Tran VU, Tran TT, Thi Pham HA, Le DT, Nguyen L, et al. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2707.
2. Sun F, Neal JW, Myall NJ. FLAURA2: evidence for escalated first-line therapy in EGFR-mutated non-small cell lung cancer with central nervous system metastases. *Transl Cancer Res*. 2025; 14(6): 3295-3301.
3. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, 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*. 2015; 16(2): 141-51.
4. Gridelli C, Rossi A. EORTC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis*. 2012; 4(2): 219-20.
5. Vlachos N, Lampros MG, Filis P, Voulgaris S, Alexiou GA. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after resection of solitary brain metastasis: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2023; 18: 100170.
6. Bộ Y tế. Quyết định số 4825/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. 2018: Hà Nội.
7. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS. Management of Brain Metastases in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2018; 8: 208.
8. Kim J, Jang TW, Choi CM, Kim MH, Lee SY, Park CK, 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*. 2023; 12(6): 1197-1209.
9. Agency EM. Giotrif: EPAR – Product Information. [cited 2025 Aug 5; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf.
10. Group E-ACR. ECOG Performance Status. 2025 Aug 5]; Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
11. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016; 62: 138-45.
12. Ohsaki Y, Tanno S, Fujita Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, Nishigaki Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. *Oncol Rep*. 2000; 7(3): 603-7.
13. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 539-48.
14. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003; 21(20): 3798-807.
15. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, 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*. 2015; 16(7): 830-8.
16. Jung HA, Woo SY, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, 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*. 2020; 9(5): 1749-1758.
17. Kim S, Heo Y, Lee YH, Kang JH. Are 19del and L858R really different disease entities? *Future Oncol*. 2024; 20(23): 1689-1694.
18. Zhu JQ, Zhong WZ, Zhang GC, Li R, Zhang XC, Guo AL, et al. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer Lett*. 2008; 265(2): 307-17.