

ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ SUY GIẢM NHẬN THỨC VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN SAU XẠ TRỊ TOÀN BỘ NÃO TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO

Phạm Thành Luân¹, Nguyễn Thị Hiền¹, Nguyễn Thành Công¹, Nguyễn Đình Đảm¹, Nguyễn Thị Yến Nhi¹, Lưu Thị Ngọc Minh¹, Phạm Đức Lương²

¹Viện Ung bướu và Y học hạt nhân, Bệnh viện Quân y 175, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

²Khoa Y, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xạ trị toàn bộ não (WBRT) là phương pháp điều trị phổ biến cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có di căn não. Khi tiên lượng sống được cải thiện, độc tính muộn như suy giảm nhận thức ngày càng được quan tâm. Nghiên cứu nhằm đánh giá mức độ suy giảm nhận thức sau WBRT và xác định các yếu tố liên quan.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu thuần tập (tiền cứu) trên 61 bệnh nhân UTPKTBN di căn não điều trị WBRT tại Bệnh viện Quân y 175 từ 5/2024 - 5/2025. Chức năng nhận thức được đánh giá bằng thang điểm MMSE tại 4 thời điểm: trước xạ trị, sau 2, 4 và 6 tháng. Phân tích mối liên quan giữa mức độ suy giảm nhận thức và các yếu tố lâm sàng.

Kết quả: Điểm MMSE trung bình giảm theo thời gian (từ $27,11 \pm 1,97$ xuống $22,30 \pm 2,67$ sau 6 tháng; $p < 0,001$). Tại mốc 4 tháng, các yếu tố liên quan đến suy giảm nhận thức gồm: tổn thương hồi hải mã ($p = 0,04$), không dùng memantin ($p = 0,03$), và tiến triển tại não ($p = 0,03$). Tại mốc 6 tháng, memantin tiếp tục cho thấy hiệu quả bảo vệ rõ rệt ($p < 0,01$).

Kết luận: WBRT gây suy giảm nhận thức tiến triển ở bệnh nhân UTPKTBN có di căn não. Việc sử dụng memantin bước đầu cho thấy có tiềm năng bảo tồn chức năng nhận thức. Cần triển khai đánh giá nhận thức định kỳ và cá thể hóa điều trị trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Suy giảm nhận thức, Xạ trị toàn bộ não, Di căn não, Ung thư phổi không tế bào nhỏ.

ABSTRACT

NEUROCOGNITIVE DECLINE AND ASSOCIATED FACTORS FOLLOWING WHOLE-BRAIN RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN METASTASES FROM NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Phạm Thanh Luân¹, Nguyễn Thị Hiền¹, Nguyễn Thành Công¹, Nguyễn Đình Đảm¹, Nguyễn Thị Yến Nhi¹, Lưu Thị Ngọc Minh¹, Phạm Đức Lương²

Background: Whole-brain radiotherapy (WBRT) remains a common treatment for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). As overall survival improves, late toxicities such as cognitive decline are receiving increasing clinical attention. This study aimed to assess the degree of cognitive impairment following WBRT and identify associated clinical factors.

Methods: A prospective cohort study was conducted on 61 patients with brain metastases from NSCLC who received WBRT at Military Hospital 175 between May 2024 and May 2025. Cognitive function was assessed

Ngày nhận bài: 20/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 06/9/2025. Chấp thuận đăng: 02/10/2025

Tác giả liên hệ: Phạm Thành Luân. Email: dr.phamthanhluan@gmail.com. ĐT: 0986215331

Đánh giá mức độ suy giảm nhận thức và các yếu tố liên quan...

using the Mini-Mental State Examination (MMSE) at four time points: before WBRT, and at 2, 4, and 6 months post-treatment. Associations between cognitive decline and clinical factors were analyzed.

Results: The mean MMSE score declined progressively over time, from 27.11 ± 1.97 at baseline to 22.30 ± 2.67 at 6 months ($p < 0.001$). At 4 months, hippocampal metastasis ($p = 0.04$), absence of memantine use ($p = 0.03$), and intracranial progression ($p = 0.03$) were significantly associated with cognitive decline. Memantine demonstrated a clear protective effect at 6 months ($p < 0.01$).

Conclusions: WBRT induces progressive cognitive decline in patients with NSCLC and brain metastases. The use of memantine shows initial potential in preserving cognitive function. Routine cognitive assessment and individualized treatment strategies should be implemented in clinical practice.

Keywords: Neurocognitive decline, Whole-brain radiotherapy, Brain metastasis, Non-small cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến hàng đầu thế giới và tại Việt Nam, với tỷ lệ tử vong cao [1]. Trong đó, UTPKTBN chiếm 85% và có tỷ lệ di căn não cao, khoảng 25% tại thời điểm chẩn đoán và 50% trong suốt thời gian sống [2, 3]. Điều trị di căn não gồm phẫu thuật, xạ trị và điều trị toàn thân, tùy theo đặc điểm tổn thương và thể trạng BN. Trong đó, xạ trị là phương pháp phổ biến nhất với hai kỹ thuật chính là xạ phẫu (SRS) và xạ trị toàn bộ não (WBRT), trong đó WBRT được sử dụng phổ biến tại Việt Nam cho các trường hợp di căn não từ UTPKTBN [2, 4]. WBRT mang lại lợi ích trong việc giảm triệu chứng, kéo dài thời gian sống và giảm nhu cầu sử dụng corticoid. Tuy nhiên, bên cạnh các độc tính sớm từng được chú trọng do tiên lượng sống còn ngắn [2, 5], hiện nay suy giảm nhận thức - một độc tính muộn - ngày càng được quan tâm khi thời gian sống của BN UTPKTBN di căn não được cải thiện nhờ tiến bộ điều trị [6, 7].

Tại Viện Ung bướu và Y học hạt nhân, Bệnh viện Quân y 175, giai đoạn 2020 - 2023 mỗi năm có khoảng 150-200 BN UTPKTBN di căn não được điều trị bằng WBRT. Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào tại bệnh viện cũng như ở Việt Nam trên toàn quốc đánh giá tình trạng suy giảm nhận thức sau WBRT ở nhóm BN này. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá mức độ suy giảm nhận thức theo thời gian sau WBRT ở BN UTPKTBN có di căn não, đồng thời khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố với mức độ suy giảm nhận thức.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên BN UTPKTBN có di căn não được WBRT tại Viện Ung bướu và

Y học hạt nhân - Bệnh viện Quân y 175, từ tháng 5/2024 đến tháng 5/2025.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Chẩn đoán UTPKTBN bằng giải phẫu bệnh; chẩn đoán xác định di căn não bằng MRI/CLVT; chỉ số hoạt động cơ thể PS 0-2; có khả năng phối hợp để đánh giá nhận thức theo thang điểm MMSE tại thời điểm bắt đầu xạ trị và điểm $MMSE \geq 24$ (Chúng tôi lựa chọn ngưỡng $MMSE \geq 24$ để đảm bảo loại trừ những trường hợp suy giảm nhận thức từ trước, giúp đánh giá chính xác hơn tác động của WBRT đến chức năng nhận thức).

Tiêu chuẩn loại trừ: Xạ trị tăng cường liều vào vị trí di căn não sau WBRT; không hoàn thành phác đồ xạ trị theo chỉ định; từng chiếu xạ vào não trước đó; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào; BN được hóa trị đồng thời trong thời gian xạ trị; hồ sơ bệnh án không ghi nhận đủ thông tin nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập, thu thập số liệu hồi cứu và tiền cứu.

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\Delta/\sigma_d} \right)^2$$

Cỡ mẫu tối thiểu 21 BN, tính theo thiết kế so sánh hai trung bình ghép cặp, với giả định: $\Delta=1$ điểm MMSE; $\sigma_d = 1.4$; Mức ý nghĩa $\alpha = 0.05$ hai phía; Power = 90%. Theo NC của Regine và cộng sự, WBRT 30Gy/10fx, sau 2 tháng điểm MMSE giảm 1,4 [8].

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập bằng phần mềm Epidata và xử lý bằng các phần mềm SPSS20, R và Excel. Các phép kiểm được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Đánh giá mức độ suy giảm nhận thức và các yếu tố liên quan...

2.4. Các thông số nghiên cứu chính

Tuổi, giới tính. Số tổn thương di căn não trên MRI/CLVT. Phác đồ xạ trị: ghi nhận liều xạ và phân liều theo hồ sơ bệnh án. Điểm MMSE đánh giá nhận thức theo bộ câu hỏi và phân độ dưới đây: Không có suy giảm nhận thức: ≥ 24 điểm; Suy giảm nhận thức nhẹ: 20 - 23 điểm; Suy giảm nhận thức vừa: 14 - 19 điểm; Suy giảm nhận thức nặng: 0 - 13 điểm. Tình trạng di căn hồi hải mã (1 và/hoặc 2 bên) trên MRI/CLVT. Tiến triển của bệnh tại não trên MRI/CLVT. BN được điều trị dự phòng bằng memantin: nghiên cứu này của chúng tôi chỉ tiếp cận đánh giá nhận thức, việc có sử dụng memantine hay không đã được bác sĩ xạ trị và bệnh nhân thảo luận quyết định, NC không can thiệp gì vào chỉ định này.

2.5. Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn BN theo tiêu chuẩn, giải thích và ký cam kết tham gia. Bước 2: Thu thập thông

tin đặc điểm BN từ hồ sơ bệnh án. Bước 3: Thu thập thông tin nghiên cứu chính MMSE tại các thời điểm: ngày xạ trị đầu tiên (MMSE0), sau 2 tháng (MMSE2), sau 4 tháng (MMSE4), và sau 6 tháng (MMSE6). Bước 4: Xử lý số liệu và viết báo cáo.

III. KẾT QUẢ

Tổng cộng 61 BN đủ điều kiện được chọn vào nghiên cứu, tại thời điểm 2 tháng tử vong 2 BN, thời điểm 4 tháng tử vong thêm 3 BN và tại 6 tháng tử vong thêm 13 BN, chúng tôi nghi nhận kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

Độ tuổi trung bình nhóm đối tượng nghiên cứu là $60,61 \pm 9,51$ với 81.97% nam giới. Phần lớn bệnh nhân được điều trị theo phác đồ WBRT 30 Gy/10fx (72,13%). Đa số trường hợp có trên 3 tổn thương di căn não (67,21%) và không có tổn thương vào vùng hồi hải mã (83,61%). Đặc điểm bệnh nhân được trình bày ở Bảng 1.

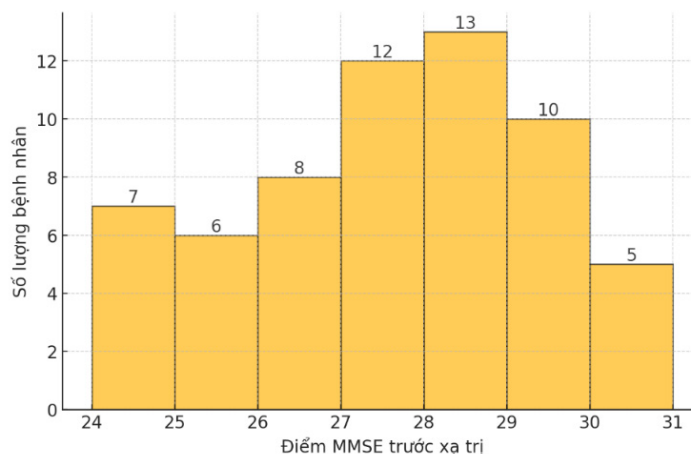
Bảng 1: Một số đặc điểm về đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ		n	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	50	81,97
	Nữ	11	18,03
Tuổi	60,61 $\pm$ 9,51 tuổi, dao động từ 30 - 82 tuổi.		
Đặc điểm về bệnh lý và phác đồ điều trị		n	Tỷ lệ (%)
Phác đồ xạ trị	30Gy/10fx	44	72,13
	20Gy/5fx	17	27,87
Tình trạng di căn hồi hải mã	Không	51	83,61
	Có	10	16,39
Số tổn thương di căn não	≤ 3	20	32,79
	> 3	41	67,21

3.2. Mức độ suy giảm nhận thức tại các thời điểm (MMSE)

Thời điểm ban đầu (trước xạ trị) MMSE0 có Điểm trung bình là $27,11 \pm 1,79$, dao động trong khoảng 24 - 30 điểm, không có BN nào dưới 24 điểm, phân bố điểm MMSE được trình bày ở Biểu đồ 1.

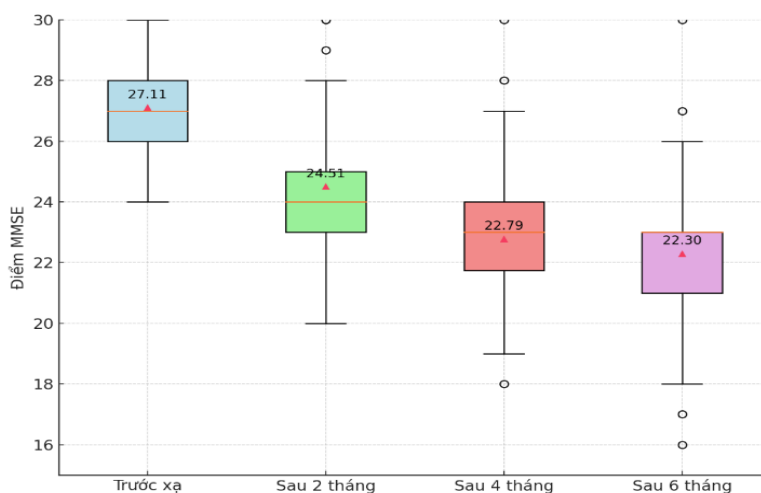
Đánh giá mức độ suy giảm nhận thức và các yếu tố liên quan...



Biểu đồ 1: Phân bố điểm MMSE trước xạ trị (N = 61)

Thời điểm sau xạ trị 2 tháng (N = 59, tử vong 2). MMSE2 có điểm trung bình giảm xuống $24,51 \pm 2,00$ so với MMSE0 $27,15 \pm 1,77$, ($p < 0,0001$). Thời điểm sau xạ trị 4 tháng (N = 56, tử vong thêm 3) MMSE4 có điểm trung bình giảm xuống còn $22,79 \pm 2,27$ so với MMSE0 $27,14 \pm 1,79$ ($p = 5,26 \times 10^{-11}$). MMSE2 có điểm trung bình $24,51$ so với MMSE4 là $22,79$, chênh lệch $1,72$ điểm ($p = 1,23 \times 10^{-10}$). Thời điểm sau xạ trị 6 tháng (N = 43, tử vong thêm 13). MMSE6 có điểm trung bình giảm xuống còn $22,30 \pm 2,67$ so với MMSE0 $27,11 \pm 1,97$ ($p < 0,001$). MMSE4 có điểm trung bình $22,79$ so với MMSE6 là $22,30$, cho thấy một sự giảm nhẹ ($p = 7,76 \times 10^{-5}$). Điểm MMSE tại thời điểm trước xạ và sau xạ được biểu diễn qua Biểu đồ 2.

So sánh ghép cặp cho thấy: Sau 2 tháng, điểm MMSE giảm trung bình $2,60$ điểm (95% CI: $1,90 - 3,30$; $p < 0,001$). Sau 4 tháng, giảm $4,32$ điểm (95% CI: $3,60 - 5,05$; $p < 0,001$). Sau 6 tháng, giảm $4,81$ điểm (95% CI: $3,90 - 5,72$; $p < 0,001$). Phân tích hồi quy tuyến tính đơn cho thấy điểm MMSE trung bình giảm $0,8$ điểm mỗi tháng sau xạ trị ($R^2 \sim 0,65$; $p < 0,001$), chứng minh mối liên quan tuyến tính giữa thời gian theo dõi và mức độ suy giảm nhận thức.



Biểu đồ 2: So sánh điểm MMSE trước và sau xạ 2,4 và 6 tháng

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ suy giảm nhận thức

Các yếu tố nguy cơ suy giảm nhận thức sau WBRT được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2: Phân tích yếu tố nguy cơ suy giảm nhận thức sau WBRT

Yếu tố so sánh	2 tháng sau WBRT		4 tháng sau WBRT		6 tháng sau WBRT	
	Hiệu số khác biệt, CI 95%	P	Hệ số khác biệt, CI 95%	P	Hệ số khác biệt, CI 95%	P
Giới tính: Nam với Nữ	0,33 (-0,85 - 1,50)	0,61	0,24 (-1,06 - 1,38)	0,70	0,56 (-1,71 - 2,45)	0,61
Tuổi: ≥ 60 với < 60	-0,17 (-0,92 - 0,59)	0,65	0,13 (-0,79 - 1,04)	0,78	0,83 (-0,47 - 2,00)	0,20
Số tổn thương trên MRI: ≤ 3 với > 3	0,29 (-0,50 - 1,17)	0,49	1,10 (0,20 - 2,19)	0,03	0,95 (-0,40 - 2,41)	0,20
Phác đồ xạ: 30Gy/10fx với 20Gy/5fx	-1,15 (-2,23 - -0,13)	0,052	-0,90 (-2,04 - 0,30)	0,17	0,57 (-1,90 - 2,93)	0,64
Di căn hồi hải mã: Có với Không	1,15 (-0,06 - 2,49)	0,11	2,01 (0,27 - 3,71)	0,04	1,88 (-0,02 - 3,74)	0,08
Dùng Memantin: Có với Không	-0,91 (-2,23 - 0,38)	0,19	-1,48 (-2,65 - -0,24)	0,03	-2,31 (-3,34 - -1,23)	0,00
Bệnh tiến triển tại não: Có với Không	0,49 (-0,41 - 1,41)	0,28	-1,48 (-2,79 - -0,37)	0,03	0,56 (-1,71 - 2,45)	0,61

III. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của nhóm BN trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên nhóm BN không suy giảm nhận thức đánh giá bằng thang điểm MMSE. Nam giới chiếm 80% phản ánh đặc điểm dịch tễ thường gặp ở các ung thư di căn não như phổi, gan, thận. Tuổi trung bình > 60 phản ánh nhóm có nguy cơ cao di căn não và dễ bị ảnh hưởng bởi suy giảm nhận thức. Phần lớn có >3 tổn thương di căn não phù hợp chỉ định WBRT [4, 7]. Gần 17% bệnh nhân có tổn thương hồi hải mã, nhóm này ghi nhận suy giảm nhận thức rõ hơn. Tỷ lệ sử dụng memantin thấp hơn so với quốc tế, nhưng sự khác biệt giữa nhóm dùng và không dùng thuốc cho thấy tiềm năng bảo vệ chức năng nhận thức [3].

Tại thời điểm 4 tháng sau xạ trị, các yếu tố cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm MMSE gồm: số tổn thương di căn > 3 so với ≤ 3 ($p = 0,03$), có di căn hồi hải mã so với không ($p = 0,04$), không sử dụng memantin ($p = 0,03$), và bệnh tiến triển tại não ($p = 0,03$). Đến thời điểm 6 tháng, chỉ yếu tố sử dụng memantin còn duy trì ý nghĩa thống kê ($p = 0,00$). Các yếu tố như giới tính, tuổi

và phác đồ xạ trị không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm (Bảng 2).

4.2. Mức độ suy giảm nhận thức của người bệnh theo thời gian sau xạ trị

Nghiên cứu ghi nhận sự suy giảm nhận thức rõ rệt theo thời gian sau WBRT ở BN UTPKTBN di căn não. Điểm MMSE trung bình giảm từ MMSE0 27,11 xuống MMSE2 24,51, MMSE4 22,79 và còn MMSE6 22,30 điểm ($p < 0,001$). Sự suy giảm xuất hiện sớm và tiếp diễn, cho thấy tác động kéo dài của xạ trị lên chức năng nhận thức, ngay cả ở những BN có nền tảng nhận thức tốt ban đầu. Xu hướng suy giảm nhận thức đã được nhiều tác giả quốc tế đề cập [9, 10]. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy suy giảm xuất hiện sớm, từ 2 tháng sau xạ, với mức giảm gần 5 điểm trong 6 tháng đầu, khẳng định ảnh hưởng lâu dài và tiến triển của xạ trị toàn não lên chức năng nhận thức.

So với các nghiên cứu trước, nghiên cứu này có hai điểm nổi bật: Thứ nhất, suy giảm nhận thức được ghi nhận sớm từ mốc 2 tháng sau xạ trị, với mức giảm gần 3 điểm MMSE, trong khi các nghiên cứu như của Tallet và RTOG thường đánh giá ở thời điểm muộn hơn và dùng công cụ phức tạp hơn

[6, 10]. Thứ hai, nghiên cứu theo dõi dọc tại 4 thời điểm, giúp đánh giá toàn diện tiến triển suy giảm nhận thức và chức năng sinh hoạt sau điều trị.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ suy giảm nhận thức

Nghiên cứu cho thấy mức độ suy giảm nhận thức sau WBRT có liên quan với các yếu tố như: số lượng tổn thương di căn trên MRI, tổn thương hồi hải mã, tiến triển trong hệ thần kinh trung ương và việc sử dụng memantin. Hồi hải mã - vùng liên quan đến trí nhớ ngắn hạn và khai báo - khi bị tổn thương hoặc chiếu xạ liều cao, có thể làm giảm chức năng nhận thức sau WBRT. Dù kỹ thuật HA-WBRT chưa được áp dụng, dữ liệu từ nhóm có tổn thương hồi hải mã cho thấy mức suy giảm MMSE lớn hơn, gián tiếp củng cố vai trò bảo vệ vùng này trong xạ trị. Kết quả phù hợp với nghiên cứu quốc tế như RTOG 0933 và NRG Oncology CC001, cho thấy HA-WBRT kết hợp memantin giúp giảm suy giảm nhận thức mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị toàn thân hay thời gian sống thêm [3, 8, 11]. Memantin - chất đối kháng thụ thể NMDA - có khả năng bảo vệ tế bào thần kinh khỏi tổn thương do glutamate gây độc. Bệnh nhân không dùng memantin có mức suy giảm MMSE rõ hơn ở tháng 4 và 6, củng cố giá trị bảo vệ nhận thức của thuốc, phù hợp với thử nghiệm RTOG 0614 [12].

Ngoài ra, bệnh nhân có tiến triển tại não trong NC cũng ghi nhận điểm MMSE giảm mạnh, một số nghiên cứu đã chứng minh tiến triển trong hệ thần kinh trung ương là yếu tố làm tăng nguy cơ suy giảm nhận thức. Corn và cộng sự trong thử nghiệm RTOG 0118 ghi nhận rằng những bệnh nhân có tiến triển tại não sau WBRT có chất lượng sống và điểm nhận thức giảm rõ rệt so với nhóm ổn định (tỷ lệ suy giảm nhận thức ≥ 2 : 48% so với 27%) [6]. Armstrong và cộng sự báo cáo phù quan u và tổn thương vi mô do di căn não góp phần làm giảm trí nhớ ngắn hạn và khả năng tập trung, trong đó bệnh nhân có tiến triển tại não sớm có điểm MMSE giảm trung bình 3 - 4 điểm trong 3 - 6 tháng theo dõi [9].

Nguyên nhân khác biệt về một số đặc điểm suy giảm nhận thức của BN trong nghiên cứu sớm so với kết quả quốc tế có thể đến từ đặc điểm bệnh nhân Việt Nam: tuổi trung bình cao hơn, tỷ lệ hút thuốc cao, tỷ lệ sử dụng memantin thấp, và chưa áp

dụng kỹ thuật HA-WBRT. Đây là những yếu tố có thể làm mức suy giảm nhận thức xuất hiện sớm và rõ hơn.

Tuy không chuẩn hóa như các thử nghiệm ngẫu nhiên, nghiên cứu thực hiện trên nhóm bệnh nhân đa dạng về thể trạng và đặc điểm bệnh học, phản ánh thực tiễn điều trị tại cơ sở ung bướu trong nước, đặc biệt trong điều kiện còn hạn chế về thuốc và kỹ thuật.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị toàn bộ não ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não đi kèm suy giảm nhận thức có tính tiến triển, chịu ảnh hưởng bởi gánh nặng tổn thương và đặc biệt khi liên quan vùng hồi hải mã hoặc bệnh tiến triển tại não. Tín hiệu bảo vệ của memantin gợi ý lợi ích của các chiến lược bảo tồn nhận thức trong thực hành. Vì vậy, cần lồng ghép sàng lọc - theo dõi nhận thức định kỳ và cá thể hóa điều trị (kiểm soát tốt tổn thương nội sọ, cân nhắc các kỹ thuật/biện pháp bảo tồn như tránh hồi hải mã, memantin). Nghiên cứu quy mô lớn hơn và theo dõi dài hạn sẽ giúp xác nhận và lượng hóa hiệu quả các chiến lược này.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

Tuyên bố về y đức

Nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu y sinh Bệnh viện Quân y 175 chấp thuận theo công văn số 1168/GCN-HĐĐĐ ngày 25/3/2024, BN nghiên cứu đều đồng ý tham gia bằng văn bản và được bảo vệ thông tin theo luật y đức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan. International Agency for Research on Cancer. 2022 2025/07/18; Available from: <https://gco.iarc.fr/en>.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). 2018.
3. Brown PD, Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(10): 1019-1029.
4. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. 2024.

5. Brown PD, Jaeckle KA, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole-brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(4): 401-409.
6. Corn BW, Tofilon PJ, Camphausen K, Dicker AP, Venzon DJ, Clarke J. Prospective evaluation of quality of life and neurocognitive effects in patients with multiple brain metastases receiving whole-brain radiotherapy with or without thalidomide on RTOG trial 0118. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008; 71(1): 71-78.
7. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dhermain F, Bago-Horvath Z, de Azambuja E. EANO–ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. 2021; 32(11): 1332-1347.
8. Regine WF, Scott C, Murray K, Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001; 51(3): 711-717.
9. Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13(9): 2263-2271.
10. Tallet A-V, Azria D, Barlesi F, Spano J-P, Carré C, Pèrol D. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiation Oncology*. 2012; 7: 77-77.
11. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiotherapy and Oncology*. 2010; 97(3): 370-376.
12. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncology*. 2013; 15(10): 1429-1437.