

KẾT QUẢ 6 THÁNG SAU ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP XẠ PHẪU GAMMA KNIFE VÀ TKIs Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO

Trần Đức Linh^{1,2*}, Nguyễn Đức Liên^{3,4}, Nguyễn Văn Ba^{1,2}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị sau 6 tháng của phác đồ kết hợp xạ phẫu Gamma Knife và thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) trên bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, theo dõi dọc trên 74 BN mắc UTPKTBN được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 02/2021 - 12/2024. **Kết quả:** Sau 6 tháng theo dõi, 56,4% BN có chỉ số Karnofsky (KPS) từ 70 - 80 điểm cải thiện lên 90 - 100 điểm ($p < 0,01$). Tỷ lệ đáp ứng tại não là 79,7%, trong đó 32,4% đáp ứng hoàn toàn. Tổng thể tích u và số phân liều xạ phẫu liên quan có ý nghĩa thống kê đến khả năng đáp ứng điều trị ($p < 0,01$). **Kết luận:** Phác đồ phối hợp xạ phẫu Gamma Knife và TKIs giúp cải thiện đáng kể tình trạng toàn thân cũng như kiểm soát bệnh tại não của BN UTPKTBN sau 6 tháng điều trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Di căn não; Xạ phẫu Gamma Knife; TKIs.

SIX-MONTH OUTCOMES OF COMBINED GAMMA KNIFE RADIOSURGERY AND TKIs FOR BRAIN METASTASES IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To evaluate the 6-month outcomes of a combined regimen of Gamma Knife radiosurgery and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A longitudinal observational study was conducted on 74 patients with NSCLC-related brain metastases treated at Viet Nam National Cancer Hospital from February 2021 to December 2024. **Results:** At a six-month follow-up, 56.4% of patients with an initial Karnofsky Performance Status (KPS) of 70 - 80 improved to 90 - 100 ($p < 0.01$). The intracranial response rate was 79.7%, with 32.4% of patients achieving a complete response.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 175

³Bệnh viện K

⁴Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Trần Đức Linh (linhtrduc@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/11/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/12/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i2.1763>

Total tumor volume and the number of radiosurgery fractions were significantly correlated with the treatment response ($p < 0.01$). **Conclusion:** The combination of Gamma Knife radiosurgery and TKIs significantly improved both the overall clinical status and provided intracranial disease control for NSCLC patients and brain metastases after 6 months of treatment.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Brain metastases; Gamma Knife radiosurgery; TKIs.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến, có tỷ lệ tử vong cao hàng đầu trên thế giới cũng như tại Việt Nam [1]. Những tiến bộ gần đây trong việc phát hiện các đột biến gene, đặc biệt là đột biến *EGFR*, và sự ra đời của các thuốc TKIs đã mở ra một kỷ nguyên mới, góp phần cải thiện đáng kể tiên lượng sống thêm cho BN. Tuy nhiên, di căn não vẫn là một thách thức lớn trong điều trị UTPKTBN, không chỉ làm suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống mà còn là yếu tố tiên lượng xấu, rút ngắn đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ của người bệnh. Để nâng cao hiệu quả kiểm soát bệnh tại não, việc kết hợp TKIs với các phương pháp điều trị tại chỗ đóng vai trò quan trọng. Trong đó, xạ phẫu Gamma Knife ngày càng khẳng định được ưu thế và đang dần trở nên phổ biến tại nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam. Nhiều bằng chứng khoa học trên thế giới đã ghi nhận hiệu quả hiệp đồng của việc kết hợp xạ phẫu Gamma Knife với TKIs trong kiểm soát di căn não [2]. Tại Việt Nam, kỹ thuật này đã được triển khai tại một số trung tâm lớn như Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K. Mặc dù đã có một số báo cáo bước đầu về hiệu quả của xạ phẫu

Gamma Knife trên nhóm BN UTPKTBN di căn não, nhưng các nghiên cứu này chủ yếu tập trung vào nhóm BN có từ 1 - 3 ổ di căn và được điều trị bằng hóa chất hoặc TKI thế hệ 1, 2 [3, 4]. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả sau 6 tháng điều trị của phác đồ kết hợp xạ phẫu Gamma Knife và thuốc TKIs trên BN UTPKTBN di căn não.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 74 BN UTPKTBN mới được chẩn đoán có di căn não tại Bệnh viện K từ tháng 02/2021 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng mô bệnh học; có đột biến gene *EGFR*; chẩn đoán di căn não từ 1 - 10 ổ trên phim MRI; chỉ số KPS ≥ 70 ; điều trị xạ phẫu Gamma Knife kết hợp TKIs ngay từ đầu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN được phẫu thuật lấy khối u hoặc xạ trị não trước đó; có các bệnh ung thư khác kết hợp; có các bệnh lý mạn tính nặng kèm theo; dùng điều trị không phải vì lý do chuyên môn; không đủ hồ sơ, hồ sơ bệnh án hoặc dữ liệu hình ảnh học không đầy đủ để theo dõi; BN có chống chỉ định với TKIs.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu quan sát, theo dõi dọc.

* *Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Các bước tiến hành:* Tuyển chọn đối tượng nghiên cứu, ghi nhận các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng. Điều trị xạ phẫu bằng hệ thống Gamma Knife Icon, liều xạ phẫu được tính dựa vào kích thước khối u. Thuốc TKIs được sử dụng bao gồm cả thế hệ 1, 2, 3 (gefitinib, erlotinib, afatinib và osimertinib). Đánh giá hiệu quả điều trị tại thời điểm 6 tháng

bằng khám lâm sàng, chụp CT, MRI. Đánh giá đáp ứng ngoài não theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, đáp ứng tại não theo tiêu chuẩn RANO-BM.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 27.0 và các thuật toán thống kê thường quy.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 chấp thuận theo Giấy chứng nhận số 28/2021/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (trung vị, khoảng tứ phân vị)	60 (53 - 66)	
Di căn ngoài não		
Không	20	27,0
Có	54	73,0
Loại đột biến gene		
Thường gặp	55	74,3
Hiếm gặp	19	25,7
Điều trị TKIs		
Thế hệ 1, 2	55	74,3
Thế hệ 3	19	25,7
Số lượng u di căn não		
1 - 4	39	52,7
5 - 10	35	47,3
Tổng thể tích (trung vị, khoảng tứ phân vị)	2,02 (0,74 - 9,96)	
< 7cm ³	52	70,3
≥ 7cm ³	22	29,7
Phác đồ xạ phẫu		
1 phân liều	61	82,4
2 phân liều	13	17,6

Đa số BN có di căn ngoài não (73%) và mang đột biến gene thường gặp (74,3%). Phần lớn BN được điều trị bằng TKIs thế hệ 1, 2 (74,3%) và xạ phẫu đơn phân liều (82,4%). Số lượng u di căn não từ 1 - 4 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,7%); tổng thể tích u chủ yếu $< 7\text{cm}^3$ (70,3%).

Bảng 2. Chỉ số toàn trạng KPS trước điều trị và sau 6 tháng.

Điểm KPS		Sau 6 tháng điều trị (n, %)		Tổng	Giá trị p McNemar
		70 - 80	90 - 100		
Trước điều trị	70 - 80	17 (43,6)	22 (56,4)	39 (52,7)	< 0,01
	90 - 100	2 (5,7)	33 (94,3)	35 (47,3)	
Tổng		19 (25,7)	55 (74,3)	74 (100)	

Trong số 39 BN có điểm KPS 70 - 80 tại thời điểm trước điều trị, 56,4% cải thiện lên mức KPS 90 - 100 sau 6 tháng điều trị, ngược lại, chỉ có 2 BN (5,7%) KPS 90 - 100 giảm xuống còn KPS 70 - 80. Sự thay đổi về chỉ số KPS trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3. Đáp ứng khách quan ngoài não và tại não sau điều trị 6 tháng.

Mức đáp ứng	Ngoài não (n, %)	Tại não (n, %)
Có đáp ứng	45 (60,8)	59 (79,7)
Đáp ứng hoàn toàn	0 (0,0)	24 (32,4)
Đáp ứng một phần	45 (60,8)	35 (47,3)
Không đáp ứng	29 (39,2)	15 (20,3)
Bệnh ổn định	20 (27,0)	10 (13,5)
Bệnh tiến triển	9 (12,2)	5 (6,8)
Tổng	74 (100)	74 (100)

Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) tại não đạt 79,7%, cao hơn so với ngoài não (60,8%). Đặc biệt, tại não có 32,4% BN đạt đáp ứng hoàn toàn, trong khi ngoài não không ghi nhận trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn (0%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa đáp ứng khách quan tại não với một số yếu tố.

Biến số	Đáp ứng (%)		Không đáp ứng (%)		Tổng	p Fisher
	ĐUHT	ĐUMP	BOĐ	BTT		
Số u						
1 - 4	13 (33,3)	17 (43,6)	6 (15,4)	3 (7,7)	39	0,93
5 - 10	11 (31,4)	18 (51,4)	4 (11,5)	2 (5,7)	35	
Tổng thể tích u não						
< 7cm ³	24 (46,2)	21 (40,4)	5 (9,6)	2 (3,8)	52	< 0,01
≥ 7cm ³	0 (0)	14 (63,6)	5 (22,7)	3 (13,6)	22	
Số phân liều xạ phẫu						
1 phân liều	24 (39,3)	27 (44,3)	7 (11,5)	3 (4,9)	61	0,01
2 phân liều	0 (0)	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	13	
Loại đột biến gene						
Thường	18 (32,7)	29 (52,7)	6 (10,9)	2 (3,6)	55	0,12
Hiếm gặp	6 (31,6)	6 (31,6)	4 (21,1)	3 (15,7)	19	
Di căn ngoài não						
Không	7 (35,0)	11 (55,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	20	0,66
Có	17 (31,5)	24 (44,4)	9 (16,7)	4 (7,4)	54	

(ĐUHT: Đáp ứng hoàn toàn; ĐUMP: Đáp ứng một phần; BOĐ: Bệnh ổn định; BTT: Bệnh tiến triển)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa nhóm BN có tổng thể tích u não < 7cm³ so với nhóm ≥ 7cm³ (p < 0,01) và nhóm xạ phẫu 1 phân liều so với nhóm 2 phân liều (p = 0,01).

BÀN LUẬN

1. Thay đổi điểm KPS trước và sau điều trị

Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị, 56,4% BN có điểm KPS ban đầu từ 70 - 80 đã cải thiện lên mức 90 - 100. Nhìn chung, đa số BN đều có tình trạng toàn thân tốt

(74,3% KPS 90 - 100). Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu về xạ phẫu ở BN UTPKTN di căn não, khi cho thấy tại thời điểm 3 - 6 tháng đa số BN đều cải thiện tình trạng toàn thân. Nghiên cứu của Phan Thanh Dương và CS (2020) ghi nhận 70,6% BN có KPS ≥ 90 tại thời điểm

6 tháng, trong đó, 35,3% số trường hợp có cải thiện về chỉ số toàn trạng [4]. Khi so sánh giữa xạ phẫu và xạ toàn não, nghiên cứu của Li và CS (2000) cho thấy xạ phẫu giúp cải thiện KPS tốt hơn. Cụ thể, tỷ lệ BN có ý nghĩa thống kê điểm KPS tăng lên ở nhóm xạ phẫu là 82,6% trong khi con số này ở nhóm xạ trị toàn não chỉ là 41,4% [5]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Phan Thanh Dương và CS, nhưng tỷ lệ cải thiện KPS thấp hơn so với báo cáo của tác giả Li. Sự khác biệt này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi có 47,3% trường hợp có điểm KPS > 90 ngày trước điều trị; ở nhóm này, đa số BN (94,3%) thể trạng vẫn được duy trì tốt và giữ nguyên chỉ số KPS sau xạ phẫu.

2. Đáp ứng khách quan

Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị, tỷ lệ đáp ứng tại não đạt 79,7% (trong đó 32,4% là đáp ứng hoàn toàn), tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não là 93,2%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác về phác đồ kết hợp xạ phẫu và TKIs, tương tự nghiên cứu của Nguyễn Văn Kiên và CS (tỷ lệ đáp ứng là 79,2%, kiểm soát u nội sọ là 98,1%) và của Lee và CS (tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não 93,8%) [3, 6].

So với đáp ứng ngoài não tại cùng thời điểm, hiệu quả điều trị tại não cao hơn đáng kể (tỷ lệ đáp ứng là 79,7% so với 60,8% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 32,4% so với 0%). Khi so sánh giữa hóa trị và TKIs, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não của phác đồ kết hợp xạ phẫu với hóa trị thấp hơn so với phác đồ

kết hợp với TKIs. Tỷ lệ đáp ứng tại não trong nghiên cứu của Phan Thanh Dương và CS là 45,7% [4]. Kết quả này cho thấy TKIs có ưu thế vượt trội hơn so với hóa trị trong kiểm soát tổn thương di căn não. Phác đồ phối hợp này không chỉ tối ưu hóa tỷ lệ đáp ứng mà còn nâng cao hiệu quả kiểm soát bệnh tại não. Cụ thể, xạ phẫu tác động trực tiếp vào ổ di căn nhằm tiêu diệt các tổn thương đại thể, bên cạnh đó tia xạ cũng giúp phá vỡ hàng rào máu não làm tăng tính thấm của TKIs. Trong khi đó, TKIs có hiệu quả trong xử lý các tổn thương di căn vi thể cũng như kiểm soát bệnh toàn thân, từ đó ngăn ngừa sự hình thành các ổ di căn mới. Hiệu quả của phác đồ phối hợp này đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Tác giả Chiou và CS (2021) báo cáo tỷ lệ kiểm soát u tại thời điểm 6 tháng ở nhóm kết hợp xạ phẫu và TKIs là 93,8%, cao hơn rõ rệt so với nhóm chỉ dùng TKIs đơn thuần (80,7%, $p < 0,001$) [2]. Tương tự, nghiên cứu của Byeon và CS (2016) cũng cho thấy việc bổ sung xạ phẫu hoặc xạ toàn não giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ kiểm soát u nội sọ so với liệu pháp TKIs đơn trị liệu (79,7% so với 59,7%, $p = 0,019$) [7].

Kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy tổng thể tích u não di căn ($p < 0,01$) và số phân liều xạ phẫu ($p = 0,01$) là hai yếu tố có ý nghĩa thống kê tiên lượng tỷ lệ đáp ứng tại não. Cụ thể, BN có tổng thể tích u < 7cm^3 và được điều trị xạ phẫu đơn phân liều có tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Ngược lại, số lượng khối u, loại đột biến

gene hay thể hệ TKI sử dụng không cho thấy mối liên quan đến đáp ứng tại não. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trước đây, cho rằng kiểm soát u tại não liên quan trực tiếp với kích thước hay thể tích u hơn là các đặc điểm khác ngoài não. Nghiên cứu của Bhatnagar và CS (2006) trên 205 BN được điều trị bằng xạ phẫu đơn phân liều ghi nhận trong phân tích đa biến, tổng thể tích u là yếu tố độc lập duy nhất có ý nghĩa thống kê đến kiểm soát u tại não ($p = 0,002$) [8]. Nghiên cứu cũng cho thấy những trường hợp có tổng thể tích u $< 7\text{cm}^3$ có kết quả điều trị tốt hơn, từ đó tác giả đề xuất giá trị 7cm^3 làm ngưỡng cắt (cut-off) của tổng thể tích để tiên lượng hiệu quả kiểm soát u tại não. Nghiên cứu của Serizawa (2020) trên 1.194 BN cũng ghi nhận tỷ lệ tiến triển tại chỗ tăng dần theo nhóm thể tích u: 6,5% (nhóm $< 1\text{cm}^3$), 13,3% (nhóm 2 - 4cm^3) và 21% (nhóm 4 - 10cm^3), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với p lần lượt là 0,0054, 0,0085 và $< 0,0001$ [9]. Tương tự, nghiên cứu của Phan Thanh Dương và CS cũng nhận thấy tổng thể tích u di căn não là yếu tố tiên lượng độc lập đối với đáp ứng tại não; nhóm BN có tổng thể tích u $< 7\text{cm}^3$ đạt tỷ lệ đáp ứng cao vượt trội so với nhóm u $\geq 7\text{cm}^3$ (71,4% so với 33,4%, $p = 0,047$) [4]. Mối liên hệ chặt chẽ giữa tổng thể tích u và đáp ứng điều trị có thể được giải thích qua nguyên lý liều xạ phẫu. Như đã được thiết lập trong nghiên cứu RTOG 95 - 08, liều xạ phẫu được chỉ định

dựa trên kích thước u: Liều 24Gy cho u đường kính $< 2\text{cm}$ ($< 4\text{cm}^3$), 18Gy cho u từ 2 - 3cm ($4 - 15\text{cm}^3$), 15Gy cho u $> 3\text{cm}$ ($> 15\text{cm}^3$). Do đó, thể tích u càng lớn, liều xạ càng giảm, dẫn đến hiệu ứng sinh học bức xạ thấp hơn và khả năng đáp ứng kém hơn. Với xạ phẫu phân liều, sự khác biệt về liều hiệu quả sinh học (BED) giữa các phác đồ cũng giải thích cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn ở nhóm xạ phẫu 2 phân liều (12Gy/lần cách nhau 2 tuần). Với phác đồ này, BED trên khối u tương đương 52,8Gy, thấp hơn đáng kể so với BED từ 60 - 80Gy của phác đồ xạ phẫu đơn phân liều (20 - 24Gy). Sự chênh lệch này trực tiếp dẫn đến hiệu quả kiểm soát u kém hơn ở nhóm xạ phẫu nhiều phân liều.

KẾT LUẬN

Phác đồ phối hợp xạ phẫu Gamma Knife và TKIs giúp cải thiện đáng kể tình trạng toàn thân cũng như kiểm soát bệnh tại não của BN UTPKTBN di căn não sau 6 tháng.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ, tạo điều kiện của Bộ môn - Trung tâm Ung bướu, Học viện Quân y; Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Bệnh viện K cũng như sự tin tưởng, đồng hành của toàn thể BN đã tham gia nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Freddie Bray, Mathieu Laversanne, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and

Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 71(3):209-249.

2. Chiou GY, Chiang CL, Yang HC, et al. Combined stereotactic radiosurgery and tyrosine kinase inhibitor therapy versus tyrosine kinase inhibitor therapy alone for the treatment of non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Journal of Neurosurgery.* 2021; 1(aop):1-8.

3. Nguyễn Văn Kiên, Phạm Cẩm Phương và CS. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não có đột biến *EGFR* bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase kết hợp xạ phẫu dao Gamma quay tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021; 506(2).

4. Phan Thanh Dương. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng xạ phẫu Gamma Knife. *Luận văn Chuyên khoa cấp II.* Đại học Y Hà Nội. 2020.

5. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer.* 2000; 90(1):37-45.

6. Lee CC, Hsu SPC, Lin CJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations: Association with favorable local tumor control following Gamma Knife radiosurgery in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases. *J Neurosurg.* 2020; 133(2):313-320.

7. Byeon S, Ham JS, Sun JM, et al. Analysis of the benefit of sequential cranial radiotherapy in patients with *EGFR* mutant non-small cell lung cancer and brain metastasis. *Med Oncol.* 2016; 33(8):97.

8. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(3):898-903.

9. Serizawa T, Yamamoto M, Higuchi Y, et al. Local tumor progression treated with Gamma Knife radiosurgery: Differences between patients with 2 - 4 versus 5 - 10 brain metastases based on an update of a multi-institutional prospective observational study (JLGK0901). *J Neurosurg.* 2020; 132(5):1480-1489.