

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR - ĐỒNG THUẬN TỪ DIỄN ĐÀN CHUYÊN GIA THUỘC HỘI UNG THƯ VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thái Hòa^{2*}, Bùi Diệu¹, Lê Văn Quảng², Phạm Xuân Dũng³, Phạm Văn Bình²,
Diệp Bảo Tuấn⁴, Đỗ Anh Tú², Lê Tuấn Anh⁵, Đỗ Hùng Kiên², Nguyễn Tiến Quang⁶,
Nguyễn Tuấn Khôi⁴, Tạ Văn Tờ², Phạm Cẩm Phương⁷, Nguyễn Minh Hải⁸, Nguyễn Đức Hạnh⁹,
Nguyễn Khánh Toàn¹⁰, Lâm Quốc Trung¹¹, Hoàng Thị Anh Thư⁴, Vương Đình Thy Hào⁵,
Đặng Văn Khiêm⁹, Lê Hồng Minh¹², Nguyễn Thị Minh Phương⁸, Hoàng Anh Vũ⁵,
Nguyễn Khắc Kiểm², Lê Thu Hà¹³, Đỗ Kim Quế¹⁴, Phạm Đức Nhật Minh⁴, Phạm Hữu Lư¹⁵,
Ngô Vi Hải⁸, Lê Quốc Tuấn¹⁶, Phạm Nguyên Tường¹⁷, Nguyễn Thành Công¹², Nguyễn Văn Đỗ⁵,
Nguyễn Công Hoàng², Lê Thị Nhiều⁴, Bùi Lê Phước Thu Thảo¹⁸

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Hội Ung thư Việt Nam và Bệnh viện K đã phối hợp để tổ chức chuỗi chương trình Hội đồng chuyên gia toàn quốc về Ung thư phổi (UTP) để thảo luận và thống nhất về chẩn đoán điều trị

¹Hội Ung thư Việt Nam

²Bệnh viện K

³Liên Chi hội Ung thư TP. HCM

⁴Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

⁵Bệnh viện Chợ Rẫy

⁶Bệnh viện Hữu Nghị

⁷Bệnh viện Bạch Mai

⁸Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁹Bệnh viện Phổi Trung ương

¹⁰Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

¹¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

¹²Bệnh viện Quân y 175

¹³Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

¹⁴Bệnh viện Thống Nhất

¹⁵Bệnh viện Việt Đức

¹⁶Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng

¹⁷Bệnh viện Trung ương Huế

¹⁸Bệnh viện Vinmec Central Park

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2024

Ngày duyệt bài: 11/11/2024

UTP trong năm 2024; đây là những đồng thuận về UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến EGFR.

Phương pháp: Đồng thuận được đưa ra bởi 36 chuyên gia về chẩn đoán và điều trị ung thư phổi trên toàn quốc. Mục tiêu của đồng thuận là để đưa ra các khuyến cáo về việc áp dụng hướng dẫn NCCN trên bối cảnh tại Việt Nam. Đã có ba buổi họp thảo luận về UTPKTBN có đột biến EGFR, theo từng giai đoạn khác nhau của bệnh. Các đồng thuận được đưa ra trong quá trình thảo luận của buổi họp, sau đó các ý kiến tổng kết chung được thống nhất trong toàn thể các chuyên gia tham gia khi kết thúc buổi họp.

Kết quả: Các chuyên gia đã đưa ra 11 tuyên bố đồng thuận về việc chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR dương tính, chia thành 03 nhóm giai đoạn: phẫu thuật được, giai đoạn III không thể phẫu thuật được và giai đoạn di căn.

Kết luận: Bài toàn văn này giới thiệu về những ý kiến đồng thuận đã được thống nhất về việc điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR.

TREATMENT OF EGFR MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER - A CONSENSUS FROM THE STEERING COMMITTEE OF VIETNAM ONCOLOGY ASSOCIATION

ABSTRACT:

Objective: The Vietnam Oncology Association and K Hospital have collaborated to organize a series of the National Lung Cancer Steering Committee meetings to discuss and build a consensus on the diagnosis and treatment of Lung Cancer in 2024; here are the consensus statements on EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Method: Thirty-six leading experts in the diagnosis and treatment of Lung Cancer nationwide participated in this Lung Cancer Steering Committee. The goal of the steering committee is to develop recommendations on the application of NCCN guidelines in the context of Vietnam. There were three meetings to discuss EGFR mutation Non-Small Cell Lung Cancer, according to different stages of the disease. Consensuses were reached during the discussion of the meetings, and then the general summary opinions were agreed upon with all participating experts at the end of the meeting.

Results: Experts have issued 11 consensus statements on the diagnosis and treatment of EGFR mutation-positive NSCLC, divided into 3 stage groups: Operable stages, inoperable stage III, and metastatic stage.

Conclusion: This manuscript introduces the consensus opinions from the steering committee regarding the management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTP là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, hằng năm ước tính có khoảng 2,5 triệu ca mắc mới, theo Globocan 2022, chiếm 12,4% các loại

ung thư nói chung [1]. Tại Việt Nam, UTP là loại ung thư phổ biến thứ 3 ở Việt Nam về số ca mắc mới với 24,426 ca ước tính hằng năm và đứng thứ hai về số lượng ca tử vong với 22,597 ca, theo

Globocan 2022 [2] UTP bao gồm hai loại, trong đó UTP KTBN chiếm khoảng 85% tổng số các ca ung thư phổi. Khoảng 75% các bệnh nhân UTP KTBN đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng. Tại châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng, đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) là loại đột biến gen thường gặp nhất, chiếm khoảng 30÷40% tổng số UTPKTBN. Đã có rất nhiều tiến bộ mới trong chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR trong cả giai đoạn muộn và giai đoạn sớm. Hướng dẫn điều trị UTPKTBN của NCCN là khuyến cáo quốc tế được tham khảo một cách rộng rãi tại Việt Nam [3], [4]. Tuy nhiên, do bối cảnh tại Việt Nam có nhiều điểm khác biệt về cơ sở, trang thiết bị y tế, việc tiếp cận với các thuốc tiên tiến, nên cần có sự thảo luận và đồng thuận về việc áp dụng khuyến cáo NCCN này trên bối cảnh thực tế tại Việt Nam. Tại Việt Nam, năm 2018, Bộ Y tế đã ban hành Quyết định số 4825/QĐ - BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTP KTBN và được cập nhật gần nhất vào năm 2019 [5]. Do đó, có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị UTP trên thế giới cũng như tại Việt Nam hiện nay vẫn chưa được đưa vào hướng dẫn điều trị. Từ thực tế đó, việc thảo luận giữa các chuyên gia ung thư trên toàn quốc xoay quanh những điểm mới và đồng thuận trên hướng tiếp cận và áp dụng tại Việt Nam là rất cần thiết.

Mục tiêu của chúng tôi là: Thảo luận những vấn đề xung quanh việc quản lý bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR từ đó đưa ra những đồng thuận chung trong điều trị cho 3 giai đoạn: giai đoạn phẫu thuật được, giai đoạn III không mổ được và giai đoạn di căn.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chuỗi ba buổi họp của hội đồng chuyên gia đã được tổ chức theo hình thức kết hợp trực tuyến và trực tiếp tại hai đầu cầu tại Hà Nội và Thành

phố Hồ Chí Minh. Mỗi buổi có sự tham dự của 16 chuyên gia điều trị nội khoa, ngoại khoa, xạ trị, giải phẫu bệnh từ các bệnh viện điều trị ung thư phổi trên toàn quốc. Ba buổi họp hội đồng chuyên gia theo chủ đề như sau:

1. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến EGFR. Chủ tọa PGS.TS.BS. Bùi Diệu và TS.BS. Phạm Xuân Dũng.

2. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn phẫu thuật. Chủ tọa PGS. TS.BS. Phạm Văn Bình và TS.BS. Diệp Bảo Tuấn.

3. Ứng dụng hướng dẫn NCCN trong UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật. Chủ tọa TS.BS. Đỗ Anh Tú và TS.BS. Lê Tuấn Anh.

Trong mỗi buổi họp, các vấn đề về điều trị được thảo luận và đi đến đồng thuận chung.

3. KẾT QUẢ

3.1. Phần 1

UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến EGFR:

3.1.1. Đồng thuận 1

Xét nghiệm sinh học phân tử tại thời điểm chẩn đoán:

Trên thực hành thường quy ưu tiên thực hiện xét nghiệm EGFR và ALK trước. Tùy thuộc điều kiện kinh tế của người bệnh cũng như khả năng của từng cơ sở, có thể áp dụng xét nghiệm với panel 9 gene, hoặc giải trình tự NGS để tăng cường phát hiện các đột biến khác, đột biến hiếm gặp.

Bàn luận: Hiện nay, xét nghiệm đột biến EGFR và ALK đã trở thành thực hành thường quy cho bệnh nhân UTPKTBN tại thời điểm chẩn đoán, đặc biệt là bệnh nhân ở giai đoạn di căn. Hiện nay xét nghiệm EGFR cũng đã được bảo hiểm y tế chi trả, tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhân. Vì số lượng gen cần được đánh giá cho bệnh

nhân UTPKTBN khi chẩn đoán liên tục tăng do gần đây càng ngày càng có nhiều liệu pháp hiệu quả được phê duyệt cho các đột biến khác nhau, nên việc tối ưu hóa sử dụng mẫu mô có sẵn trở nên cấp thiết. Do đó, khi đánh giá các biến đổi ở nhiều gen, nên xét nghiệm đồng thời kết hợp NGS từ một mẫu duy nhất, bất cứ khi nào có thể, để không làm cạn kiệt các mẫu khối u có sẵn. Do đó, nếu bệnh nhân có điều kiện kinh tế, nên chỉ định xét nghiệm NGS hoặc Panel đa gen cho bệnh nhân giai đoạn di căn tại thời điểm chẩn đoán [3].

3.1.2. Đồng thuận 2

Điều trị bước 1:

Đối với bệnh nhân có đột biến EGFR thường gặp (Del19/L858R), Osimertinib là điều trị đầu tay. Trong trường hợp không tiếp cận được với EGFR TKI thế hệ thứ ba, bệnh nhân nên dùng EGFR TKI thế hệ thứ nhất hoặc thứ hai. Với đột biến hiếm gặp (L861Q/S768I/G719X), điều trị Afatinib là chủ yếu, cần nhắc điều trị Osimertinib, đặc biệt nếu người bệnh có di căn não.

Bàn luận: Đột biến EGFR thường gặp loại Del19 hoặc L858R chiếm khoảng 90% các loại đột biến EGFR. Điều trị bằng Osimertinib theo các khuyến cáo quốc tế NCCN, ASCO, ESMO là lựa chọn được ưu tiên trong trường hợp đột biến nhạy thuốc thường gặp này [3], [4]. Osimertinib là thuốc đầu tiên cho thấy kéo dài đáng kể PFS đạt được 18,9 tháng và OS đạt được 38,6 tháng, cải thiện có ý nghĩa thống kê và lâm sàng so với điều trị bằng TKI EGFR thế hệ thứ nhất, với hồ sơ an toàn thuận lợi hơn thông qua nghiên cứu FLAURA. Với các đột biến EGFR nhạy thuốc loại hiếm gặp L861Q/S768I/G719X, Afatinib là thuốc TKI thế hệ 2 được điều trị phổ biến với hồ sơ dữ liệu lớn. Gần đây cũng đã có những dữ liệu của Osimertinib cho thấy đạt được PFS đáng khích lệ trên các đột biến kể trên. Hiện nay trong khuyến cáo của NCCN, Afatinib và Osimertinib là hai thuốc được ưu tiên trong điều trị đột biến EGFR L861Q/S768I/G719X [3], [4].

3.1.3. Đồng thuận 3

Phác đồ điều trị EGFR-TKIs đơn trị hay phối hợp trong bước 1:

Ưu tiên EGFR-TKI đơn trị. Erlotinib phối hợp Bevacizumab được bước đầu áp dụng trên một số bệnh nhân. Phác đồ Osimertinib phối hợp với hóa chất trong nghiên cứu FLAURA 2 có kết quả hứa hẹn trên nhóm bệnh nhân di căn não và có đột biến L858R, cần đợi thêm kết quả dài hạn về kết quả sống còn toàn bộ OS.

Bàn luận: Trên thực tế, tại Việt Nam phác đồ phối hợp EGFR-TKIs thế hệ 1 Erlotinib và Bevacizumab đã được phê duyệt và áp dụng bước đầu trên một số lượng hạn chế bệnh nhân. Trong điều trị bước 1 hiện nay EGFR-TKIs đơn trị vẫn là lựa chọn thường quy. Gần đây đã có những dữ liệu của các phác đồ phối hợp thêm với liệu pháp EGFR-TKIs đã chứng tỏ được hiệu quả cải thiện so với TKI đơn trị. Phác đồ Osimertinib phối hợp hóa trị pemetrexed và platinum đã chứng tỏ hiệu quả thông qua nghiên cứu FLAURA 2, theo đánh giá của nghiên cứu viên và của kiểm định độc lập tại trung tâm BICR, nhánh phối hợp Osimertinib và hóa chất đạt PFS 25,5 tháng theo đánh giá của nghiên cứu viên, và đạt được PFS 29,4 tháng theo kiểm định độc lập tại trung tâm BICR. Trong khi đó ở nhánh đơn trị Osimertinib đạt PFS lần lượt là 16,7 tháng và 19,9 tháng theo hai loại đánh giá tương ứng [3]. Nghiên cứu MARIPOSA đánh giá hiệu quả của Lazertinib, một TKI thế hệ 3, phối hợp cùng Amivantamab, thuốc kháng MET cũng cho thấy cải thiện hiệu quả đạt được PFS 23,7 tháng. Việc dùng các phác đồ phối hợp làm tăng thêm hiệu quả của TKI đơn trị nhưng cũng đồng thời có thêm các biến cố ngoại ý. Cần lựa chọn nhóm bệnh nhân thích hợp để điều trị phác đồ phối hợp đem lại hiệu quả cao. Trong nghiên cứu FLAURA 2, nhóm bệnh nhân có di căn não đã đạt được đáp ứng toàn bộ rõ rệt hơn ở nhóm phối hợp, nhóm bệnh nhân có đột biến L858R cũng được cải thiện kết quả trong khi ở các nghiên cứu

khác đây là nhóm hiệu quả kém hơn Del19. Kết quả sống còn toàn bộ được công bố trong tương lai sẽ cung cấp thông tin rõ ràng hơn về hiệu quả dài hạn của các phác đồ này.

3.1.4. Đồng thuận 4

Quản lý di căn não:

Tại thời điểm chẩn đoán, đánh giá di căn não bằng MRI là cần thiết. Bệnh nhân có đột biến EGFR, phối hợp TKI và điều trị tại vùng hiện nay được áp dụng theo các hướng dẫn quốc tế về quản lý di căn não với BN có đột biến EGFR.

Bàn luận: Tỷ lệ di căn não tại thời điểm chẩn đoán UTP KTBN có đột biến EGFR là khoảng 25% theo một số nghiên cứu. Tuy nhiên, trong hai nghiên cứu FLAURA 2 và MARIPOSA với quy định tất cả bệnh nhân khi sàng lọc tại thời điểm ban đầu cần phải chụp MRI não, tỷ lệ di căn não ban đầu của cả hai nghiên cứu là 40%. Tại Việt Nam hiện nay, một số cơ sở chưa có máy MRI, người bệnh nên được chỉ định thực hiện MRI tại cơ sở y tế phù hợp. Việc phát hiện di căn não tại thời điểm ban đầu là rất cần thiết để quyết định chiến lược điều trị toàn thân và tại chỗ. Osimertinib là TKI cho thấy có hiệu quả nổi trội trên di căn não do có khả năng thâm qua hàng rào máu não cao hơn các TKI thế hệ 1 và 2. Phối hợp các phương pháp xạ trị tiên tiến như xạ phẫu hoặc xạ toàn não trong một số trường hợp di căn não lan tràn cùng với thuốc TKI giúp cải thiện hiệu quả điều trị.

3.1.5. Đồng thuận 5

Xét nghiệm T790M khi tiến triển với EGFR TKIs thế hệ 1, 2:

Bệnh nhân cần được chỉ định sinh thiết lại tại thời điểm tiến triển và làm xét nghiệm T790M với mẫu mô là tiêu chuẩn, tuy nhiên tính khả thi phụ thuộc vào vị trí khối u tiến triển, thể trạng và mong muốn của người bệnh. Thực tế xét nghiệm với mẫu huyết tương áp dụng rộng rãi hơn, nhưng

cần lựa chọn phương pháp có độ nhạy cao và nếu kết quả âm tính khuyến cáo làm lại với mẫu mô.

Bàn luận: Đột biến EGFR-T790M xuất hiện trong khoảng 50÷60% ở những bệnh nhân sau khi tiến triển với điều trị EGFR TKIs thế hệ 1, 2. Đột biến T790M có thể được tìm thấy thông qua xét nghiệm với mẫu mô sinh thiết hoặc mẫu huyết tương. Xét nghiệm với mẫu mô là tiêu chuẩn vàng và được ưu tiên, tuy nhiên trong nhiều trường hợp, việc sinh thiết tại thời điểm chẩn đoán là không khả thi, do người bệnh từ chối hay do thể trạng hoặc đặc điểm tiến triển của bệnh nhân không phù hợp để sinh thiết. Trong trường hợp này, xét nghiệm mẫu máu là lựa chọn thích hợp, tuy nhiên do hạn chế về độ nhạy, độ đặc hiệu của mẫu máu, nên khi có kết quả âm tính với xét nghiệm ctDNA, cần thực hiện lại xét nghiệm mẫu mô để tìm đột biến cho bệnh nhân. Theo khuyến cáo của NCCN, hai xét nghiệm này có thể thực hiện song song để có thể đánh giá kết quả toàn diện cho bệnh nhân [3], [4].

3.1.6. Đồng thuận 6

Điều trị sau khi tiến triển với Osimertinib:

Chiến lược điều trị sau tiến triển với Osimertinib tùy thuộc vào thể trạng bệnh nhân, có hay không có triệu chứng, đặc điểm tiến triển (đơn ổ, đa ổ), vị trí tiến triển. Nếu bệnh nhân chưa tiến triển rõ ràng, cố gắng kéo dài Osimertinib và phối hợp điều trị tại chỗ. Nếu bệnh nhân tiến triển rõ ràng cần chuyển sang hóa trị. Khi có cơ hội, khuyến khích người bệnh sinh thiết lại và tham gia thử nghiệm lâm sàng nếu có thể.

Bàn luận: Hiện nay đã có một số dữ liệu mới và nhiều nghiên cứu đang tiến hành về điều trị sau khi bệnh tiến triển sau Osimertinib như nghiên cứu MARIPOSA 2, phối hợp Lazertinib và Amivantamab, nghiên cứu SAVANNAH cho kết quả ban đầu khả quan trên nhóm bệnh nhân có khuếch đại và khuếch đại MET hay các liên hợp kháng thể-thuốc ADCs. Phác đồ MARIPOSA

2 đã được khuyến cáo trong Hướng dẫn NCCN nhưng chưa được phê duyệt tại Việt Nam [3]. Thực hành tại Việt Nam, việc quản lý tiến triển sau Osimertinib dựa trên đặc điểm tiến triển của bệnh nhân, di căn đơn ổ hay đa ổ, đã có tiến triển rõ ràng trên lâm sàng hay mới chỉ tiến triển trên hình ảnh. Việc duy trì kéo dài Osimertinib được áp dụng cho những bệnh nhân chưa tiến triển rõ ràng. Phối hợp thêm các điều trị tại chỗ nếu bệnh nhân mới chỉ di căn đơn ổ. Một số thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra tại Việt Nam hiện nay là cơ hội tốt để tư vấn cho những bệnh nhân sau tiến triển Osimertinib.

3.1.7. Đồng thuận 7

Quản lý bệnh nhân chuyển dạng sang tế bào nhỏ khi tiến triển với EGFR-TKIs:

Xác định chuyển dạng tế bào nhỏ cần dựa vào kết quả giải phẫu bệnh của sinh thiết lại. Khi đã xác định là chuyển dạng sang UTP tế bào nhỏ, điều trị nền tảng vẫn là hóa chất.

Bàn luận: Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khác nhau của chuyển dạng tế bào nhỏ sau khi bệnh nhân tiến triển với TKIs, cao nhất lên tới 15%. Nếu có thể, nên sinh thiết lại cho bệnh nhân tại thời điểm tiến triển để đánh giá đầy đủ và xác định có hay không chuyển dạng tế bào nhỏ. Với nhóm chuyển dạng tế bào nhỏ, điều trị thường quy và theo khuyến cáo hiện nay vẫn là hóa trị Etoposide kết hợp Carboplatin hoặc Cisplatin, dữ liệu của điều trị miễn dịch trên nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

3.2. Phần 2

UTPKTBN giai đoạn phẫu thuật:

3.2.1. Đồng thuận 8

Xét nghiệm dấu ấn sinh học với bệnh nhân phẫu thuật:

Nên xét nghiệm giải phẫu bệnh và các dấu ấn sinh học trước mổ khi có kế hoạch điều trị tân

bổ trợ cho bệnh nhân. Nếu có mẫu sinh thiết thì nên xét nghiệm trước phẫu thuật các đột biến gen: EGFR, ALK và dấu ấn sinh học PDL-1.

Bàn luận: Khoảng 20÷30% bệnh nhân mới được chẩn đoán UTP ở giai đoạn phẫu thuật được (giai đoạn I - IIIA, phân loại AJCC lần thứ 8). Mặc dù điều trị phẫu thuật là điều trị triệt căn và áp dụng hóa trị bổ trợ nhưng tỷ lệ sống sót sau 5 năm dao động từ 40÷80%. Tại Việt Nam hiện nay đã áp dụng điều trị bổ trợ Osimertinib và miễn dịch Atezolizumab sau phẫu thuật. Thuốc ức chế ALK, Alectinib cũng đã cho thấy hiệu quả nổi trội trong điều trị bổ trợ thông qua nghiên cứu ALINA nhưng chưa được phê duyệt tại Việt Nam trong chỉ định này. Để áp dụng các phương pháp điều trị này, cần thực hiện xét nghiệm EGFR, ALK, PD-L1 trước khi điều trị bổ trợ. Xét nghiệm EGFR ở giai đoạn sớm cũng đã được đưa vào các khuyến cáo quốc tế NCCN, ESMO [3]. Trên thế giới, các liệu pháp điều trị tân bổ trợ với miễn dịch như Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab đã được phê duyệt và hứa hẹn là tiêu chuẩn điều trị mới trong tương lai tại Việt Nam [3], [4]. Với những bệnh nhân điều trị tân bổ trợ miễn dịch, cần phải xét nghiệm EGFR, ALK trước để loại trừ những bệnh nhân này. Để có thể xét nghiệm sinh học phân tử trước mổ, việc có được mẫu mô sinh thiết trước mổ là rất cần thiết.

3.2.2. Đồng thuận 9

Điều trị bổ trợ với bệnh nhân có EGFR dương tính:

Nên điều trị bổ trợ cho bệnh nhân giai đoạn IB có xâm lấn lá tạng, giai đoạn II, III. Bệnh nhân có EGFR dương tính, giai đoạn II - III và thể trạng khỏe nên điều trị hóa chất trước Osimertinib. Trong một số trường hợp như tuổi cao, nhiều bệnh nền, thể trạng yếu, hoặc người bệnh mong muốn có thể điều trị bổ trợ luôn bằng Osimertinib mà không cần điều trị hóa chất. Thời gian điều trị bổ trợ Osimertinib là 3 năm.

Bàn luận: Hiệu quả của Osimertinib trong điều trị hỗ trợ với bệnh nhân có EGFR dương tính có từ thử nghiệm ADAURA. Điều trị Osimertinib giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc tử vong ở những bệnh nhân giai đoạn II đến IIIA tới 87% và ở bệnh nhân giai đoạn IB - IIIA lên tới 83% so với nhóm dùng giả dược. Kết quả sống còn toàn bộ cho thấy tỷ lệ sống còn tại thời điểm 5 năm đạt được ở nhánh Osimertinib là 88% ở dân số chung IB - IIIA và 85% ở dân số II - IIIA. Ngoài lợi ích về tỷ lệ DFS và OS, những bệnh nhân trong nhóm điều trị cũng ít bị tiến triển bệnh ở hệ thần kinh trung ương (CNS) hơn. Trong nghiên cứu ADAURA, bệnh nhân có thể được điều trị hóa chất trước đó hoặc không, tùy theo quyết định của nghiên cứu viên. Các chuyên gia trong hội đồng thống nhất nhóm bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ hóa chất trước Osimertinib là bệnh nhân giai đoạn IIB - III nếu có thể trạng tốt. Những bệnh nhân giai đoạn IB nguy cơ cao (ví dụ, xâm lấn lá tạng...) cũng nên được điều trị hỗ trợ Osimertinib nếu có đột biến EGFR [6].

3.2.3. Đồng thuận 10

Điều trị khi bệnh nhân tái phát với Osimertinib hỗ trợ:

Bệnh nhân tái phát sau khi điều trị hỗ trợ với Osimertinib thì có thể điều trị lại với Osimertinib trong những tình huống nhất định nhưng cần theo dõi sát và đánh giá sớm, nếu không đáp ứng thì tiến hành sinh thiết lại để xác định có chuyển dạng tế bào không và xét nghiệm đột biến gen. Trong trường hợp bệnh nhân tiến triển khi vẫn đang trong liệu trình điều trị hỗ trợ Osimertinib thì cần chuyển sang liệu pháp điều trị khác.

Bàn luận: Nếu bệnh nhân tiến triển sau khi đã kết thúc Osimertinib hỗ trợ trong phác đồ ADAURA, việc điều trị lại với Osimertinib được các chuyên gia thống nhất nên xem xét và tư vấn với bệnh nhân. Trong trường hợp điều trị lại với Osimertinib và bệnh nhân không đáp ứng, nên thực hiện sinh thiết để đánh giá toàn diện đột biến

gen cho bệnh nhân [7]. Trong tương lai với những dữ liệu mới được công bố về điều trị sau tiến triển với Osimertinib, hy vọng sẽ có thêm nhiều thông tin và hướng dẫn chi tiết.

3.3. Phần 3

UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật có đột biến EGFR dương tính:

Đồng thuận 11: Xét nghiệm EGFR nên áp dụng thường quy cho bệnh nhân giai đoạn III

Nên áp dụng điều trị củng cố Osimertinib cho những bệnh nhân có EGFR dương tính sau hóa - xạ trị đồng thời trong tương lai khi chỉ định được phê duyệt tại Việt Nam.

Bàn luận: Hiện tại với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không thể phẫu thuật, chưa tiến triển sau hóa - xạ trị đồng thời, điều trị tiêu chuẩn vẫn là Durvalumab củng cố 12 tháng, theo phác đồ nghiên cứu PACIFIC. Dữ liệu về phân nhóm EGFR trong nghiên cứu PACIFIC cho thấy hiệu quả không đạt được lợi ích như dân số chung, tuy nhiên cỡ mẫu nhỏ. Nghiên cứu LAURA công bố gần đây đã cho thấy trên nhóm bệnh nhân này, Osimertinib mang lại lợi ích nổi trội về PFS với giả dược: Trung vị PFS đạt được là 39,1 tháng với osimertinib so với 5,6 tháng với giả dược, với HR là 0,16 (khoảng tin cậy 95% [CI], 0,10 đến 0,24; $P < 0,001$) [8]. Các chuyên gia đồng thuận đây là phác đồ sẽ thay đổi thực hành lâm sàng và là điều trị tiêu chuẩn trong tương lai khi chỉ định này được phê duyệt tại Việt Nam.

4. KẾT LUẬN

Các chuyên gia thuộc Hội Ung thư Việt Nam tham gia vào Hội đồng chuyên gia Ung thư Phổi Việt Nam đã dựa trên tình hình thực tế tại Việt Nam, khuyến cáo quốc tế NCCN để thảo luận và đưa ra 11 tuyên bố đồng thuận về việc chẩn đoán và điều trị UTPKTBN có đột biến EGFR ở giai đoạn phẫu thuật được, giai đoạn III không thể phẫu thuật được và giai đoạn di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2]. Globocan 2022, Vietnam Factsheet.
- [3]. NCCN version 7.2024. Non-small cell lung cancer.
- [4]. NCCN Harmonized GuidelinesTM for Vietnam.
- [5]. Quyết định số 4825/QĐ – BYT về việc ban hành Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTP KTBN.
- [6]. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594.
- [7]. Piper-Vallillo AJ, Sequist LV, Piotrowska Z. Emerging Treatment Paradigms for EGFR-Mutant Lung Cancers Progressing on Osimertinib: A Review. *J Clin Oncol.* Published online June 18, 2020: JCO1903123. doi:10.1200/JCO.19.03123.
- [8]. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585-597. doi:10.1056/NEJMoa2402614.