

TÁI ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC GEFITINIB SAU BIẾN CHỨNG VIÊM PHỔI KẼ DO OSIMERTINIB: BÁO CAO CA LÂM SÀNG VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Phạm Duy Mạnh^{1,2,✉}, Phan Khánh Toàn^{1,2}, Trịnh Lê Huy^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Osimertinib đã cải thiện đáng kể thời gian sống còn ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR. Tuy nhiên, viêm phổi kẽ do Osimertinib là một độc tính nghiêm trọng mặc dù hiếm gặp. Hiện chưa có hướng dẫn rõ ràng về việc tái điều trị Osimertinib hoặc các thuốc kháng EGFR khác sau khi bệnh nhân hồi phục tình trạng viêm phổi kẽ. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng về một bệnh nhân nam 70 tuổi, ung thư phổi giai đoạn IV, đột biến EGFR del 19, xuất hiện viêm phổi kẽ sau 3 tháng điều trị với Osimertinib. Bệnh nhân được điều trị chính bằng Methylprednisolon và tình trạng viêm phổi cải thiện sau đó. Gefitinib, một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, được tái điều trị sau khi tình trạng viêm phổi kẽ ổn định và cho thấy kết quả về độ an toàn và hiệu quả khi bệnh nhân không xuất hiện độc tính của thuốc và khối u nguyên phát có xu hướng thu nhỏ sau 7 tháng điều trị. Ngoài ví dụ minh họa trên, chúng tôi đã đưa ra các phân tích từ tổng quan y văn để kết luận rằng thuốc kháng EGFR thế hệ 1 hoặc thế hệ 2 là một lựa chọn thay thế an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có viêm phổi kẽ do Osimertinib, đặc biệt là ở các bệnh nhân có độc tính độ 3-4.

Từ khoá: Ung thư phổi, thuốc kháng EGFR, viêm phổi kẽ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến xa mang đột biến EGFR đã cho thấy lợi ích đáng kể từ điều trị bằng Osimertinib về thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS).¹ Bên cạnh hiệu quả vượt trội, Osimertinib còn được đánh giá có khả năng dung nạp tốt hơn và hồ sơ độc tính an toàn hơn các thuốc kháng EGFR khác. Tuy nhiên, không thể bỏ qua các độc tính nghiêm trọng, trong đó nổi bật là viêm phổi kẽ - biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Theo các nghiên cứu thực hiện tại Nhật Bản, tỷ lệ viêm phổi kẽ do Osimertinib có thể lên tới 13% số bệnh nhân.²

Viêm phổi kẽ là độc tính nghiêm trọng, làm gián đoạn điều trị, thậm chí ảnh hưởng đến tính mạng của bệnh nhân. Khi xuất hiện viêm phổi kẽ do Osimertinib, điều trị sẽ phải trì hoãn đến khi tình trạng viêm phổi cải thiện. Sau đó, chưa có khuyến cáo cụ thể về hiệu quả và an toàn về tái điều trị Osimertinib hoặc các thuốc kháng EGFR khác. Bài báo này trình bày một trường hợp bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR del 19 thành công trong việc tái điều trị với Gefitinib - thuốc kháng EGFR thế hệ thứ nhất sau khi đã hồi phục từ viêm phổi kẽ do Osimertinib gây ra, kèm theo tổng quan y văn liên quan.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 70 tuổi có tiền sử hút thuốc lá hơn 30 năm, trung bình khoảng 20 điếu mỗi ngày, được nhập viện vào tháng 7/2024 vì đau cột sống ngực. Chụp cộng hưởng từ cột sống

Tác giả liên hệ: Phạm Duy Mạnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamduymanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/07/2025

Ngày được chấp nhận: 21/09/2025

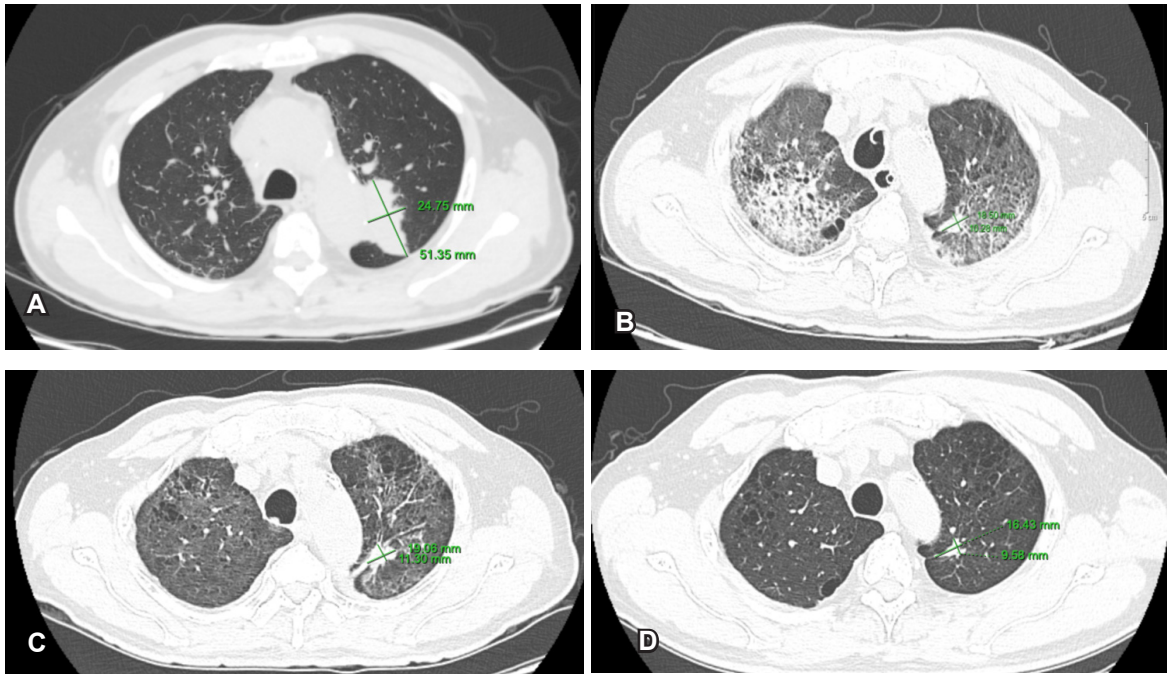
có hình ảnh tổn thương tiêu xương theo dõi thứ phát, gây xẹp lún thân đốt sống D9 đẩy lùi tường sau gây hẹp ống sống và chèn ép gây phù tủy ngực ngang mức. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có hình ảnh thùy trên phổi trái có khối tổ chức kích thước 24x48mm, tổn thương cắt cụt nhánh phế quản thùy trên, ranh giới không rõ với màng phổi lân cận (Hình 1A). Thượng đòn trái, trung thất trên có nhiều hạch, hạch lớn kích thước 15x19mm. Tuyến thượng thận hai bên có các khối, nốt ngấm thuốc kém, bên phải kích thước 11x7mm, bên trái kích thước 37x28mm. Sinh thiết phổi dưới cắt lớp vi tính được tiến hành. Giải phẫu bệnh của u phổi là ung thư biểu mô tuyến. Xét nghiệm đột biến gen của khối u nguyên phát phát hiện đột biến EGFR mất đoạn ở exon 19 (del 19), không kèm các đột biến gen trên ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET, HER2 hoặc PIK3CA. Ngoài ra xét nghiệm PDL1 âm tính. Các xét nghiệm khác về chỉ điểm u như CEA, Cyfra 211, chức năng gan thận và MRI sọ não, cắt lớp vi tính ổ bụng chưa phát hiện bất thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán xẹp đốt sống D9 do ung thư biểu mô tuyến phổi trái giai đoạn IV (di căn xương, tuyến thượng thận), cT2N3M1 theo phân loại AJCC phiên bản 8. Sau khi được xạ trị triệu chứng với liều xạ 30Gy/10fx tại vị trí cột sống D9, bệnh nhân được chỉ định điều trị đích bằng Osimertinib liều 80 mg/ngày và truyền thuốc chống hủy xương Zoledronic acid 4mg/tháng, bắt đầu từ ngày 24/7/2024. Sau 2 tháng điều trị, bệnh nhân đỡ đau cột sống ngực hoàn toàn, dung nạp tốt với điều trị khi không ghi nhận bất kỳ độc tính nào. Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính để đánh giá đáp ứng vào ngày 24/9/2024 với hình ảnh khối u phổi nguyên phát giảm kích thước còn 11x19mm. Ngoài ra, hạch trung thất, hạch thượng đòn giảm kích thước, số lượng và tổn thương tuyến thượng thận giảm kích thước còn dày nhẹ.

Cách vào viện một tuần, bệnh nhân xuất hiện mệt nhiều, kèm khó thở và ho tăng dần. Ho khan, không khạc đờm. Ngoài ra, bệnh nhân không sốt, không đau ngực. Bệnh nhân nhập viện cấp cứu vào ngày 20/10/2024 trong tình trạng khó thở nhiều, SpO₂ 85%. Phân tích khí máu động mạch cho thấy pH = 7,50, PaCO₂ là 31,2mmHg, PaO₂ là 50mmHg. Xét nghiệm công thức máu với kết quả số lượng bạch cầu là 14×10⁹/L, tỷ lệ bạch cầu trung tính là 79,6%, tỷ lệ bạch cầu ái toan là 0,4%, và nồng độ CRP là 143,6 mg/L. Cắt lớp vi tính ngực có hình ảnh tổn thương tổ chức kẽ dạng lưới và kính mờ lan tỏa hai phổi, kèm theo có đông đặc nhu mô lan tỏa thùy trên và thùy dưới hai phổi, đồng thời không ghi nhận hình ảnh xơ hoá rõ rệt (Hình 1B). Các tổn thương ung thư không thay đổi kích thước so với ngày 24/9/2024, với u phổi nguyên phát kích thước 10x20mm, hạch trung thất, hạch thượng đòn và tổn thương tuyến thượng thận không thay đổi kích thước. Với những triệu chứng lâm sàng và đặc điểm cận lâm sàng như trên, bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi kẽ độ 4 do Osimertinib. Tiến hành dừng điều trị Osimertinib, sau đó bệnh nhân được đặt nội khí quản để hỗ trợ hô hấp. Cấy đờm qua nội khí quản và soi tươi cho kết quả loại trừ lao, nấm, đồng thời vi khuẩn âm tính. Bệnh nhân được điều trị Methylprednisolon liều 80mg mỗi ngày và kháng sinh phổ rộng cùng các điều trị triệu chứng khác. Đánh giá đáp ứng bằng bilan viêm (bao gồm công thức máu, CRP), chụp X-quang mỗi 3 ngày kèm theo xét nghiệm khí máu động mạch mỗi ngày. Sau 15 ngày, bệnh nhân được rút nội khí quản, chuyển thở hỗ trợ bằng oxy gọng kính 3 lít/phút và giảm liều corticoid. Sau hơn 1 tháng điều trị, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính vào ngày 27/11/2024, hình ảnh tổn thương đông đặc và kính mờ nhu mô hai phổi biến mất (Hình 1C). Các tổn thương còn lại không thay đổi nhiều. Bệnh nhân được xuất viện và duy trì Methylprednisolone 4mg x 2 viên uống vào buổi sáng trong 2 tuần.

Sau khi trao đổi với gia đình và bệnh nhân, tiến hành điều trị thâm dò Gefitinib 250 mg/ngày và truyền thuốc chống hủy xương Zoledronic acid 4 mg/tháng. Cho đến hiện nay sau điều trị 7 tháng, bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, không ghi nhận tác dụng phụ. Hiện bệnh nhân tự thở,

sinh hoạt vận động bình thường, không đau ngực, không khó thở, không đau lưng. Đánh giá gần nhất vào ngày 15/5/2025, sau 5 tháng điều trị, khối u nguyên phát tiếp tục giảm, còn 6x16mm và các tổn thương di căn khác ổn định kích thước (Hình 1D).



Hình 1. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực theo thời gian

(A) trước khi bắt đầu điều trị, tại thời điểm chẩn đoán. (B) khi bệnh nhân nhập viện cấp cứu vì viêm phổi kẽ sau 3 tháng điều trị Osimertinib với hình ảnh tổn thương tổ chức kẽ dạng lưới và kính mờ lan tỏa hai phổi, kèm theo có đông đặc nhu mô và không có hình ảnh xơ hoá rõ rệt. (C) sau 1 tháng điều trị viêm phổi kẽ, trước khi ra viện điều trị ngoại trú với hình ảnh dày tổ chức kẽ kèm giãn phế nang rải rác hai phổi. (D) Sau chuyển điều trị Gefitinib 7 tháng.

III. BÀN LUẬN

Osimertinib là thuốc kháng EGFR thế hệ thứ 3, chứng minh hiệu quả cải thiện tiên lượng sống của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa.¹ Mặc dù có hồ sơ độc tính an toàn, nhưng viêm phổi kẽ do Osimertinib là một độc tính nghiêm trọng có thể gặp ở bệnh nhân điều trị Osimertinib. Một nghiên cứu của Nhật Bản báo cáo về tỉ lệ viêm phổi kẽ do Osimertinib lên đến 13%, cho thấy

đây là một biến chứng cần được chú trọng hơn nữa để phát hiện, chẩn đoán và xử trí kịp thời.² Ca lâm sàng chúng tôi vừa báo cáo mô tả về một trường hợp suy hô hấp loại 1 vì viêm phổi kẽ do Osimertinib sau 3 tháng điều trị. Thời gian trung vị xuất hiện độc tính này trong một số báo cáo khoảng 63 ngày (từ 5 đến 410 ngày) kể từ thời điểm bắt đầu điều trị.³ Một số yếu tố nguy cơ được xác định có liên quan

đến tình trạng viêm phổi kẽ do Osimertinib, bao gồm nam giới, tuổi từ 55 trở lên, tiền sử hút thuốc lá, dưới 50% nhu mô phổi lành trên chẩn đoán hình ảnh, toàn trạng xấu, tiền sử xạ trị, bệnh lý phổi mãn tính như COPD hoặc tiền sử bệnh phổi kẽ và có bệnh lý tim mạch đồng thời.⁴ Tuy vậy, chưa có yếu tố chắc chắn hay công cụ tiên lượng giúp xác định chính xác những bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện độc tính viêm phổi kẽ do Osimertinib. Ở báo cáo của chúng tôi, bệnh nhân có yếu tố nguy cơ là nam giới, tuổi từ 55 trở lên, tiền sử hút thuốc lá và tiền sử xạ trị. Tuy nhiên, đây là những yếu tố nguy cơ phổ biến ở bệnh nhân ung thư phổi nói chung.

Cơ chế viêm phổi kẽ do Osimertinib chưa thực sự rõ ràng. Một số giả thuyết đặt ra rằng Osimertinib kích thích hệ miễn dịch, tăng tình trạng viêm, trực tiếp phá huỷ nhu mô phổi và gây xơ hoá phổi. Các thuốc kháng EGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì) nói chung và Osimertinib nói riêng có thể ức chế quá trình tái tạo tế bào biểu mô đường thở dẫn đến làm trầm trọng thêm tổn thương phổi. Ngoài ra, các thuốc này có thể kích thích sự di chuyển và tăng sinh của nguyên bào sợi, dẫn đến thúc đẩy quá trình xơ hoá phổi.⁴ Corticoid đóng vai trò quan trọng trong điều trị viêm phổi kẽ do Osimertinib. Corticoid giúp giảm đáp ứng viêm và kích thích hệ miễn dịch.⁵ Ngoài ra corticoid còn tăng trao đổi khí tại phổi và hạn chế quá trình xơ hoá của phổi.⁶ Khởi đầu điều trị bằng Methylprednisolon từ 0,5 đến 1 mg/kg/ngày và giảm liều dần trong vòng 6 - 8 tuần để hạn chế tái phát bệnh. Đa số, viêm phổi kẽ do Osimertinib đáp ứng tốt với corticoid và tỷ lệ tử vong thấp dưới 1%.³

Theo tiêu chuẩn về biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), khi xuất hiện độc tính viêm phổi kẽ, cần dừng điều trị Osimertinib.⁷ Một số báo cáo đã ghi nhận thành công trong việc tái điều trị

Osimertinib khi tình trạng viêm phổi kẽ đã ổn định.⁸ Tuy nhiên, điều trị này chủ yếu trên bệnh nhân xuất hiện độc tính viêm phổi kẽ độ 1 và độ 2 trước đó. Hơn nữa, tái điều trị bằng Osimertinib có tỉ lệ tái phát viêm phổi kẽ cao hơn so với các thuốc kháng EGFR thế hệ 1 và thế hệ 2. Tỷ lệ này cao gấp 3 với HR 3,1 (1,3 - 7,5) ở nghiên cứu của Nhật Bản.⁹ Ngoài ra, nghiên cứu này còn chỉ ra, không có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ viêm phổi kẽ ở nhóm tái điều trị bằng các thuốc kháng EGFR thế hệ 1 và thế hệ 2 so với nhóm bệnh nhân được điều trị hoá trị với HR = 1,31 (0,67 - 2,54) và p = 0,43. Nghiên cứu LUX - LUNG 7 đã so sánh hiệu quả của Gefitinib (thuốc kháng EGFR thế hệ 1) và Afatinib (thuốc kháng EGFR thế hệ 2) trong điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đột biến EGFR.¹⁰ Kết quả cho thấy thời gian sống thêm không bệnh (PFS) cao hơn ở nhóm Afatinib với HR = 0,73 (95% CI: 0,57 - 0,95, p = 0,017). Tuy nhiên, thời gian sống còn toàn bộ (OS) không khác biệt giữa hai nhóm (p = 0,2580) và độc tính độ ≥ 3 về tiêu chảy (13,1% so với 0,3%), tổn thương da (9,4% so với 3,1%) và mệt mỏi (5,6% so với 0%) lại cao hơn ở nhóm Afatinib.¹¹ Trong trường hợp của chúng tôi, sau trao đổi với bệnh nhân và người nhà về lợi ích và nguy cơ độc tính của việc tái điều trị bằng các thuốc kháng EGFR, cũng như cân nhắc các lựa chọn điều trị toàn thân khác như hoá trị, do ưu tiên chất lượng cuộc sống và tính an toàn, chúng tôi quyết định tái điều trị bằng Gefitinib. Đến hiện tại, bệnh nhân không xuất hiện viêm phổi kẽ tái phát và bệnh đáp ứng với hình ảnh u giảm dần kích thước là bằng chứng trong việc tái điều trị an toàn và hiệu quả với Gefitinib. Qua đó, có thể cho thấy tái điều trị bằng thuốc kháng EGFR thế hệ 1 hoặc thế hệ 2 là lựa chọn phù hợp với bệnh nhân viêm phổi kẽ do Osimertinib, đặc biệt ở bệnh nhân độ 3-4.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng về thành công trong việc tái điều trị thuốc kháng EGFR sau xuất hiện biến chứng viêm phổi kẽ do Osimertinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Việc chủ động phát hiện, chẩn đoán và điều trị kịp thời bằng Corticoid là chiến lược tối ưu để cứu sống bệnh nhân khi xuất hiện độc tính nghiêm trọng này. Việc tái điều trị bằng các thuốc kháng EGFR thế hệ 1 hoặc 2 có độ an toàn và hiệu quả cao hơn so với tái điều trị Osimertinib, đặc biệt khi bệnh nhân viêm phổi kẽ nặng trước đó (độ 3 và độ 4).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Jan 11 2018; 378(2): 113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137.
2. Sakata Y, Sakata S, Oya Y, et al. Osimertinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer in a real-world setting (OSI-FACT). *Eur J Cancer*. Dec 2021; 159: 144-153. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.041.
3. Gemma A, Kusumoto M, Sakai F, et al. Real-World Evaluation of Factors for Interstitial Lung Disease Incidence and Radiologic Characteristics in Patients With EGFR T790M-positive NSCLC Treated With Osimertinib in Japan. *J Thorac Oncol*. Dec 2020; 15(12): 1893-1906. doi:10.1016/j.jtho.2020.08.025.
4. Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Lung Cancer Society. EGFR-TKI ADR Management Chinese Expert Consensus. *Chin J Lung Cancer (Chinese)* 2019; 22(2): 57-81. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.01.
5. Liu X, Ma B, Li T, et al. Case Report: Afatinib-Induced Interstitial Pneumonia: Experiences and Lessons From Two Patients. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 698447. doi:10.3389/fphar.2021.698447.
6. Osako T, Takuwa T, Shindo Y. Life-threatening interstitial lung disease with adjuvant osimertinib after complete resection of non-small cell lung cancer: a case report. *AME Case Rep*. 2025; 9: 56. doi:10.21037/acr-24-203.
7. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. Jan 2021; 112(1): 90-92. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. doi:10.1016/j.ad.2019.05.009.
8. Kodama H, Wakuda K, Yabe M, et al. Retrospective analysis of osimertinib rechallenge after osimertinib-induced interstitial lung disease in patients with EGFR-mutant non-small cell lung carcinoma. *Invest New Drugs*. Apr 2021; 39(2): 571-577. doi:10.1007/s10637-020-01005-1.
9. Nishioka N, Imai H, Endo M, et al. Real-World Data on Subsequent Therapy for First-Line Osimertinib-Induced Pneumonitis: Safety of EGFR-TKI Rechallenge (Osi-risk Study TORG-TG2101). *Target Oncol*. May 2024; 19(3): 423-433. doi:10.1007/s11523-024-01048-x.
10. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. May 2016; 17(5): 577-89. doi:10.1016/s1470-2045(16)30033-x.
11. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. Feb 1 2017; 28(2): 270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611.

Summary

GEFITINIB RECHALLENGE AFTER OSIMERTINIB-INDUCED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Osimertinib has significantly improved survival time in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutations. However, interstitial pneumonia induced by osimertinib, despite its low incidence, represents a serious adverse effect. Currently, there is no clear guideline regarding the re-administration of Osimertinib or other EGFR inhibitors after patients recover from interstitial pneumonia. We report a clinical case of a 70-years-old male patient with stage IV lung cancer and an EGFR exon 19 deletion mutation, who developed interstitial pneumonia after 3 months of treatment with Osimertinib. The patient was primarily treated with methylprednisolone, and the pneumonia improved thereafter. Gefitinib, a first-generation EGFR inhibitor, was re-administered after stabilization of the interstitial pneumonia, demonstrating safety and efficacy as the patient did not experience drug toxicity and the primary tumor shrank after 7 months of treatment. In addition to the above illustrative example, we conducted an analysis based on a literature review to conclude that first- or second-generation EGFR inhibitors are a safe and effective alternative for NSCLC patients with interstitial pneumonia induced by osimertinib, especially in patients experiencing grade 3-4 toxicities.

Keywords: Lung cancer, EGFR inhibitors, interstitial pneumonia.