

Kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* bằng afatinib

The results of treatment in advanced stage non-small cell lung cancer patients with *EGFR* mutations by afatinib

Nguyễn Minh Hải, Phạm Văn Luận,
Nguyễn Đình Tiến, Đào Duy Tuyên

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* dương tính bằng afatinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến gen *EGFR* dương tính được điều trị bước 1 bằng thuốc afatinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tiêu chuẩn phụ là thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 92,6%, trung vị PFS 14 tháng, trung vị OS 20 tháng, tỷ lệ OS ước tính 1 năm và 2 năm lần lượt là 93,3% và 39,1%. Trung vị PFS ở bệnh nhân không có di căn não là 14 tháng, dài hơn ở bệnh nhân di căn não (12 tháng), $p>0,05$. Trung vị PFS ở bệnh nhân mang đột biến gen nhạy thuốc là 14 tháng, dài hơn bệnh nhân mang đột biến hiếm (11 tháng), $p>0,05$; trung vị OS ở bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 32 tháng, dài hơn trung vị OS ở bệnh nhân mang đột biến điểm L858R và đột biến hiếm lần lượt là 20 tháng và 17 tháng, $p>0,05$. Tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% bệnh nhân, chủ yếu là nổi ban (80,5%) đều là độ 1, độ 2. Có 5% bệnh nhân bị tiêu chảy độ 3. **Kết luận:** Afatinib có hiệu quả tốt trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR*, đặc biệt, thời gian sống thêm toàn bộ có xu hướng dài hơn ở nhóm bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 so với đột biến L858R và đột biến hiếm.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen *EGFR*, afatinib bước một.

Summary

Objective: To evaluate the result of afatinib as a first line therapy in advanced stage non-small cell lung cancer patients who have *EGFR* mutations positive. **Subject and method:** This was a prospective study, 41 patients with advanced stage non-small cell lung cancer with *EGFR* positive mutations were treated by afatinib as a first line treatment, they were followed and evaluated every 3 months or when they have symptoms of progressive disease. The main endpoints were the Objective Response Rate (ORR) and Progression-Free Survival (PFS), the secondary endpoints were Overall survival (OS) and adverse events. **Result:** The ORR was 92.6%, the median PFS was 14 months, and the median OS was 20 months. The estimated 1-year and 2-year OS rates were 93.3% and 39.1%, respectively. Median PFS in patients without brain metastases was 14 months, longer than in patients with brain metastases (12 months), $p>0.05$. Median PFS in patients harboring activating

Ngày nhận bài: 30/8/2022, ngày chấp nhận đăng: 10/9/2022

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

EGFR mutations was 14 months, longer than in patients with uncommon mutations (11 months), $p>0.05$; Median OS in patients carrying the exon 19 deletion mutation was 32 months, longer than the median OS in patients with *EGFR* mutation of L858R and uncommon mutations at 20 months and 17 months, respectively, $p>0.05$. Adverse effects were seen in 82.9% of patients, mainly rash (80.5%), but all of them were grade 1, grade 2. 5% of patients had grade 3 diarrhea. **Conclusion:** Afatinib was an effective option to treatment in patients with advanced stage non-small cell lung cancer with *EGFR* mutations. Especially, overall survival tended to be longer in patients carrying exon 19 deletion mutation compare L858R mutation and uncommon mutations.

Keywords: Non-small cell lung cancer, *EGFR* mutations, afatinib first line.

1. Đặt vấn đề

Với những bước tiến vượt bậc trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi nói chung và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa nói riêng, tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân (BN) ung thư phổi đã có những thay đổi đáng kể. Với các BN được điều trị đích hoặc điều trị miễn dịch, tỉ lệ sống còn 5 năm khoảng 15-50% [1]. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm trên Thế giới cho thấy, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* dương tính đáp ứng tốt với các thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKIs), trong đó TKIs thế hệ 2 (Afatinib) cũng có hiệu quả tốt hơn so với hóa trị ở nhóm BN này với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11-14 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 23,2-28,2 tháng [2], [3]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đời thực ở các nước trong khu vực châu Á cho thấy, afatinib mang lại hiệu quả điều trị tốt cho các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen *EGFR* với trung vị PFS chung là 11,8-19,1 tháng [4-6]. Đồng thời các nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, afatinib cho hiệu quả tốt với các đột biến hiếm với trung vị PFS 11-19,7 tháng [7], [8]. Tại Việt Nam, các TKIs đã được sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* dương tính, trong đó các TKIs thế hệ 1 và 2 vẫn là lựa chọn được ưu tiên hơn cả. Hiện nay, các nghiên cứu tại Việt Nam về hiệu quả của afatinib còn chưa nhiều và các nghiên cứu này đều là nghiên cứu hồi cứu [9], [10]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị bước 1 bằng afatinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR*.**

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen *EGFR* được điều trị bước 1 bằng thuốc afatinib tại Khoa Nội Hô hấp-Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1 năm 2019 đến 31 tháng 12 năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB không có chỉ định hóa xạ trị đồng thời, giai đoạn IIIC và IV theo phân loại giai đoạn phiên bản 8 của AJCC.

Có đột biến gen *EGFR*.

Bệnh nhân trên 18 tuổi.

Chưa được điều trị hóa chất trước đó.

Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu.

Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mang đột biến kháng thuốc đích thế hệ I, II.

Bệnh nhân có bất cứ bằng chứng nào về dị ứng nặng với thuốc afatinib.

Bệnh nhân không tuân thủ điều trị và không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

Các bước tiến hành

BN được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, sinh thiết khối u hoặc chọc dịch màng phổi để có chẩn đoán xác định.

Các loại bệnh phẩm được sử dụng để làm xét nghiệm đột biến gen EGFR: Mảnh sinh thiết, khối u sau phẫu thuật, khối tế bào dịch màng phổi.

Gửi mẫu bệnh phẩm đã đọc giải phẫu bệnh làm xét nghiệm đột biến gen EGFR.

Điều trị afatinib bước 1 cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính. Thuốc điều trị: Afatinib (Giotrif) liều khởi đầu 40mg hoặc 30mg, mỗi ngày uống 1 viên.

Điều trị di căn não bằng xạ phẫu hoặc xạ toàn não nếu BN có triệu chứng, xạ giảm đau xương nếu BN có đau khu trú ở vị trí xương di căn.

Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị

Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [11]. Các bệnh nhân kháng thuốc afatinib được xét nghiệm giải trình tự gen thể hệ mới (NGS) để xác định các đột biến kháng thuốc. Sau đó, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng thuốc TKI thế hệ 3 nếu có T790M dương tính, điều trị bằng các thuốc kháng ALK hoặc ROS 1 nếu xuất hiện 2 loại đột biến này. Các bệnh nhân không có đột biến kháng thuốc sẽ nhận được điều trị hóa chất nếu thể trạng cho phép.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm	Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình	62,3 ± 9,8 (33-75)	
≥60	28	68,3
<60	13	31,7

Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE) phiên bản 4.03-2010 [12].

Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị.

Toàn trạng của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm ECOG [13]: 0 đến 2 điểm được coi là toàn trạng tốt, 3-4 điểm được coi là toàn trạng kém.

Thời gian phân tích kết quả: tháng 06 năm 2022.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

Tiêu chuẩn chính: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression- Free Survival - PFS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective Response Rate - ORR).

Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate), tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Giới		
Nam	31	75,6
Nữ	10	24,4
Hút thuốc		
Có	27	65,9
Không	14	34,1

Tuổi trung bình của bệnh nhân là 62,3 tuổi, cao nhất là 75 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 68,3%. Bệnh nhân nam và tiền sử hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao hơn, lần lượt là 75,6% và 65,9%.

Bảng 2. Vị trí đột biến gen *EGFR*

Vị trí đột biến gen	Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ %
Xóa đoạn exon 19	22	53,7
Đột biến điểm L858R	12	29,3
Đột biến điểm L861Q	2	4,9
Đột biến G719X	2	4,9
Đột biến kép G719X và S768I	2	4,9
Đột biến kép exon 19 và 20	1	2,4

Nhận xét: 22 BN có đột biến gen *EGFR* loại xóa đoạn ở exon 19 chiếm 53,7%, tiếp theo là đột biến điểm L858R là 29,3%. Các đột biến hiếm bao gồm đột biến L861Q chiếm 4,9%, đột biến G719X là 4,9%, đột biến kép G719X và S768I là 4,9%, đột biến kép exon 19 và 20 là 2,4%.

3.2. Kết quả điều trị đích bằng thuốc afatinib

Bảng 3. Thời gian theo dõi và tỉ lệ đáp ứng điều trị

Trung vị thời gian theo dõi	16 ± 6,4 (7-32 tháng)	
Mức độ đáp ứng	Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	6	14,6
Đáp ứng một phần	32	78
Bệnh ổn định	2	4,9
Bệnh tiến triển	1	2,4
Tỷ lệ đáp ứng khách quan	92,6	

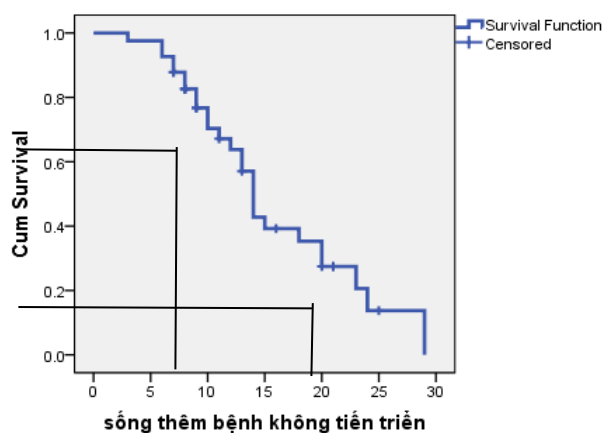
Trung vị thời gian theo dõi là 16 tháng, ngắn nhất 7 tháng, dài nhất 32 tháng. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 14,6%, đáp ứng 1 phần 78%, bệnh ổn định 4,9%, có 1 BN tiến triển bệnh (2,4%), tỷ lệ đáp ứng khách quan là 92,6%.

Bảng 4. Mức độ đáp ứng điều trị theo loại đột biến gen *EGFR*

Mức độ đáp ứng	Loại đột biến gen <i>EGFR</i>						p
	Xóa đoạn exon 19		L858R		Đột biến hiếm		
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	

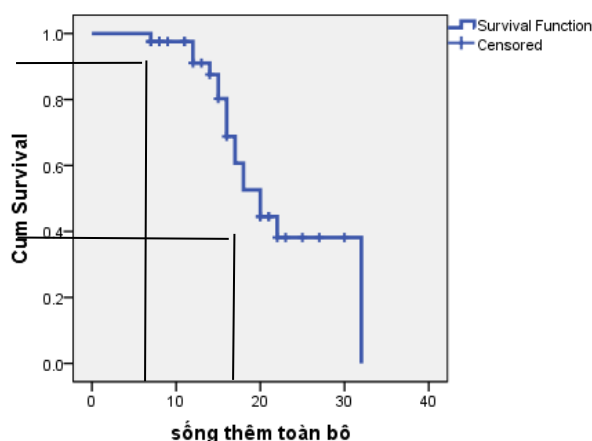
Đáp ứng hoàn toàn	3	13,6	2	16,7	1	14,3	>0,05
Đáp ứng một phần	18	81,8	9	75	5	71,4	>0,05
Bệnh ổn định	1	4,5	1	8,3	0	0	
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	1	14,3	
ORR	21	95,4	11	91,7	6	85,7	>0,05

Bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn exon 19 có 13,6% đáp ứng hoàn toàn, 81,8% đáp ứng 1 phần, tỷ lệ đáp ứng khách quan 95,4%. BN mang đột biến điểm L858R, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng 1 phần và đáp ứng khách quan lần lượt là 16,7%, 75% và 91,7%. BN mang đột biến hiếm, 14,3% đạt đáp ứng hoàn toàn, 71,4% đáp ứng 1 phần, đáp ứng khách quan đạt 85,7%.



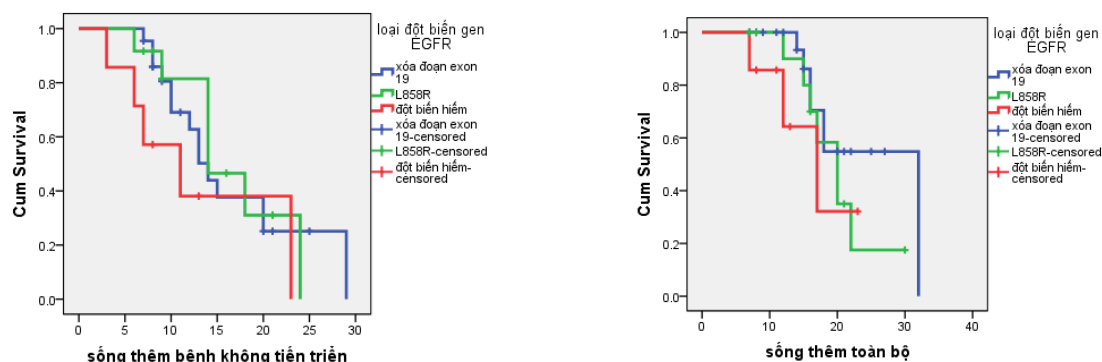
Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị PFS là $14 \pm 0,62$ tháng (CI 95%: 12,7-15,2 tháng). Tỷ lệ PFS ước tính 1 năm là 63,8%, 2 năm là 13,7%.



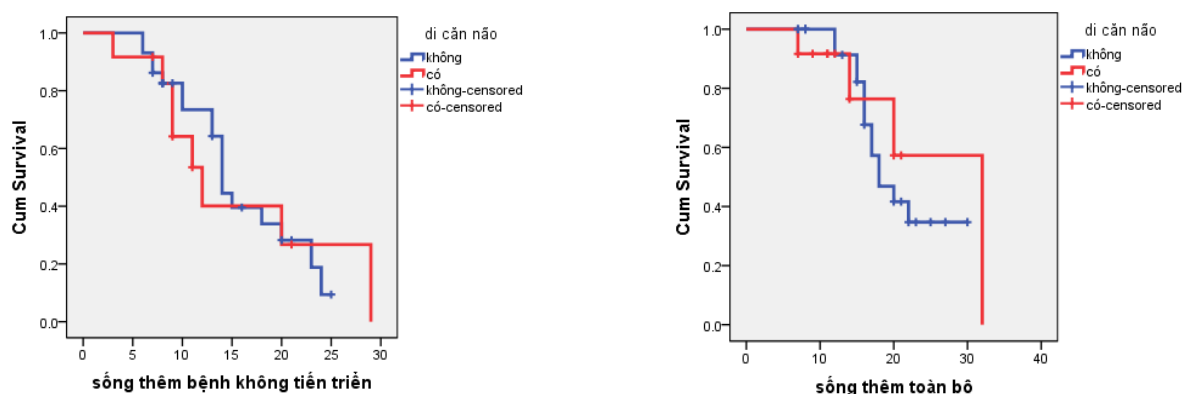
Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ: $20 \pm 1,8$ tháng (CI 95%: 16,4-23,5 tháng). Tỷ lệ sống còn ước tính 1 năm là 91,1%, 2 năm là 38,2%.



Biểu đồ 3. Mỗi liên quan giữa thời gian sống thêm và loại đột biến gen

Trung vị PFS ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 là $14 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 11,5-16,5 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến điểm L858R là $14 \pm 2,9$ tháng (CI 95%: 8,2-19,8 tháng), trung vị PFS ở BN có đột biến hiếm là $11 \pm 4,2$ tháng (CI 95%: 2,8-19,2 tháng), $p=0,34$. Trung vị OS ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 là 32 tháng (CI 95%: NR-NR tháng), trung vị OS ở BN có đột biến điểm L858R là $20 \pm 2,06$ tháng (CI 95%: 15,9-24 tháng), trung vị OS ở BN có đột biến hiếm là $17 \pm 3,9$ tháng (CI 95%: 9,4-23,5 tháng), $p=0,29$.



Biểu đồ 4. Mỗi liên quan giữa thời gian sống thêm với tình trạng di căn não

Trung vị PFS ở BN không có di căn não là $14 \pm 0,5$ tháng (CI 95%: 12,9-15 tháng), trung vị PFS ở BN có di căn não là $12 \pm 2,04$ tháng (CI 95%: 7,9-16 tháng), $p=0,8$. Trung vị OS ở BN không có di căn não là $18 \pm 2,1$ tháng (CI 95%: 13,8-22,2 tháng), trung vị OS ở BN có di căn não là 32 tháng (CI 95%: NR-NR), $p=0,68$.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn		Số lượng (n = 41)	Tỷ lệ %
Chung		34	82,9
Nổi ban	Mọi mức độ	33	80,5%
	Độ 1	29	70,7
	Độ 2	4	9,8
Tiêu chảy	Mọi mức độ	13	31,7
	Độ 1	10	24,4

	Độ 2	1	2,4
	Độ 3	2	4,9
Viêm kẽ móng	Mọi mức độ	9	22
	Độ 1	5	12,2
	Độ 2	4	9,8
Tăng men gan	Mọi mức độ	0	0
Viêm phổi kẽ	Mọi mức độ	0	0

Tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 80,5%, tất cả đều là độ 1 và độ 2. Có 30% số BN bị tiêu chảy chủ yếu là độ 1, độ 2, có 5% độ 3. Có 9 BN chiếm 22% bị viêm kẽ móng, tất cả đều là độ 1, độ 2. Không có BN nào bị tăng men gan. Không phát hiện bệnh nhân bị phổi kẽ do thuốc afatinib.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy, ung thư phổi chủ yếu gặp ở người tuổi cao, có tiền sử hút thuốc và nam giới [1-3]. Về vị trí đột biến gen, chúng tôi gặp đa số bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R ở exon 21 với tỷ lệ lần lượt là 53,7% và 29,3%. Các bệnh nhân còn lại mang đột biến hiếm và đột biến kép. Kết quả này cũng là xu hướng chung của các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen *EGFR* ở vị trí exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn exon 21 [2-5].

4.2. Kết quả điều trị đích bằng thuốc afatinib

Hiệu quả và tính an toàn của afatinib đã được chứng minh bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng Quốc tế, đa trung tâm như LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7 [2], [3], [14]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đời thực đánh giá về hiệu quả thuốc này vẫn rất cần thiết. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của afatinib ở 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa với trung vị thời gian theo dõi là 16 tháng. Kết quả nghiên cứu của

chúng tôi đã đạt được tỷ lệ đáp ứng khách quan khá ấn tượng với 92,6% bệnh nhân, trong đó 15% đạt đáp ứng hoàn toàn. Phân tích theo loại đột biến gen *EGFR* chúng tôi thấy, BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 đạt đáp ứng tốt nhất với ORR 95,4%, tiếp theo là đột biến điểm L858R với ORR 91,7%, trong khi đó, ORR của BN mang đột biến hiếm là 85,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự tại Bệnh viện K với ORR là 75%, tuy nhiên, trong nghiên cứu này, các tác giả đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 8-12 tuần. Tỷ lệ này có thể tăng lên với các BN bệnh ổn định chuyển thành đáp ứng 1 phần hoặc đáp ứng hoàn toàn trong những chu kỳ tiếp theo. Phân tích dưới nhóm cho thấy, ORR ở BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 78,9%, đột biến điểm L858R là 87,5% và đột biến hiếm là 76,5%, bên cạnh đó, tỉ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của tác giả đạt đến 100% [10]. Trong một nghiên cứu hồi cứu tại Malaysia, ORR đạt được 76,5% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,3% [15]. Phân tích gộp của Yang JC và cộng sự năm 2015 từ 3 nghiên cứu LUX-lung 2, LUX-lung 3 và LUX-lung 6 ở đối tượng BN mang đột biến hiếm, ORR lên đến 100% nếu có đột biến S768I, trong khi đó, BN mang đột biến S719X, ORR là 78% [16].

Đánh giá về thời gian sống thêm, các nghiên cứu đời thực về hiệu quả của afatinib ở BN UTPKTBN cho thấy trung vị PFS và OS cao hơn so với kết quả từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng LUX-lung [2], [3], [5], [6], [14]. Nghiên cứu tại Hàn Quốc của Kim Y và cộng sự cho thấy, trung vị PFS ở nhóm BN được điều trị bằng afatinib đạt tới 19,1 tháng, cao hơn trung vị PFS

ở BN được điều trị bằng gefitinib là 13,7 tháng và erlotinib là 14 tháng [7]. Một nghiên cứu khác của Su PL và cộng sự tại Đài Loan cho kết quả ở BN điều trị bằng afatinib với trung vị PFS là 14,1 tháng và trung vị OS là 39,3 tháng cao hơn so với nhóm BN được điều trị bằng TKI thế hệ 1 với kết quả trung vị lần lượt là 11,2 tháng và 26 tháng [5]. Trong nghiên cứu này, trung vị PFS chúng tôi đạt được là 14 tháng với tỷ lệ PFS ước tính 1 năm là 63,8%, 2 năm là 13,7%, kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Ho GF và cộng sự tại Malaysia [15], trung vị PFS đạt được là 14,2 tháng, tuy nhiên trung vị OS trong nghiên cứu này là 28,9 tháng, cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi được theo dõi trong thời gian ngắn hơn, đa số BN vẫn đang tiếp tục được điều trị bằng afatinib hoặc điều trị bước tiếp theo bằng hóa trị. Một nghiên cứu tại Đài Loan của Tu CY và cộng sự cho kết quả trung vị PFS chung là 12,2 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng điểm đặc biệt trong nghiên cứu của tác giả là trung vị PFS ở BN mang đột biến hiếm lên đến 19,7 tháng, đây là một kết quả rất ấn tượng đối với nhóm BN này [8]. Khi so sánh thời gian sống thêm giữa các BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19, đột biến điểm L858R và đột biến hiếm, chúng tôi ghi nhận trung vị PFS lần lượt là 14 tháng, 14 tháng và 11 tháng, trong khi đó trung vị OS là 32 tháng, 20 tháng và 17 tháng theo lần lượt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả trong nghiên cứu LUX-lung 3 với trung vị PFS ở BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 và đột biến điểm L858R là 13,6 tháng [2], trong nghiên cứu LUX-lung 6, kết quả này là 13,8 tháng [3]. Phân tích của Yang JC và cộng sự năm 2015 cũng cho thấy, BN mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 được điều trị afatinib giúp cải thiện OS có ý nghĩa thống kê so với hóa trị [17]. Bên cạnh đó, nghiên cứu đời thực của Kim Y và cộng sự cũng cho kết quả tương tự với trung vị PFS có

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 điều trị bằng afatinib so với gefitinib và erlotinib với trung vị PFS lần lượt là 19,1 tháng, 15 tháng và 16,3 tháng [6]. Trên đối tượng BN mang đột biến hiếm, phân tích gộp từ 3 nghiên cứu LUX-lung 2, 3 và 6 cho thấy, ở BN mang đột biến G719X, L861Q và S768I, trung vị PFS đạt được là 8,2-14,7 tháng, còn trung vị OS là 16,9-26,9 tháng [16]. Nghiên cứu của Shen và cộng sự cũng cho trung vị PFS ở BN mang đột biến hiếm là 11 tháng [7]. Về hiệu quả của afatinib đối với tổn thương di căn não, một nghiên cứu tại Hàn Quốc ở 198 BN UTPKTBN di căn não trong đó có 72 BN được điều trị bằng afatinib cho kết quả trung vị PFS là 23,3 tháng [18]. Kết quả này cao gấp 2 lần so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với trung vị PFS của BN di căn não là 12 tháng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận trung vị OS ở nhóm BN có di căn não dài hơn 12 tháng so với BN không có di căn não, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Kết quả này được giải thích do tỷ lệ xảy ra biến cố tử vong ở BN có di căn não trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3% thấp hơn so với BN không có di căn não là 44,8%. Trong một nghiên cứu khác, Liang và cộng sự cho thấy, trung vị OS ở BN có di căn não được điều trị bằng afatinib cũng đạt được trung vị OS là 33,8 tháng [19]. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm BN này.

Các tác dụng không mong muốn hay gặp ở BN UTPKTBN được điều trị bằng các thuốc TKIs là nổi ban và mụn, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, tiêu chảy, viêm phổi kẽ do thuốc... tùy thể hệ các TKIs khác nhau mà các nghiên cứu đã đưa ra tỷ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau. Nghiên cứu LUX-lung 3 cho thấy, tiêu chảy và nổi ban sẩn là 2 tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở BN điều trị bằng afatinib với tỷ lệ lần lượt là 95,2% và 89,1% cho mọi mức độ, 14,4% và 16,2% cho mức độ 3 trở lên [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn gặp ở 82,9% số BN, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 80,5%, tiêu

chảy và viêm kẽ móng chỉ chiếm lần lượt là 31,7% và 22%, trong đó có 2 BN bị tiêu chảy độ 3. Tất cả các trường hợp còn lại đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Chúng tôi không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và tổn thương phổi kể do thuốc afatinib. Tỷ lệ tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự với 32%, tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả, chỉ có 30% BN xuất hiện nổi ban và có 3 BN bị viêm kẽ móng độ 3. Bên cạnh đó, tác giả cũng gặp BN có tăng men gan chiếm 7% số BN điều trị [10]. Kết quả từ nghiên cứu của Tu CY và cộng sự cũng cho thấy, tỷ lệ BN xuất hiện tiêu chảy, nổi ban và viêm kẽ móng chiếm cao nhất, tuy nhiên, đa số là độ 1 và độ 2, tỉ lệ BN mắc độ 3 chiếm tỉ lệ thấp hơn 6% và không có BN nào có tác dụng không mong muốn độ 4 [8].

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cơ mẫu còn ít và thời gian theo dõi chưa dài, cũng như tỉ lệ BN có di căn não ít. Các nghiên cứu tiếp theo cần tiếp tục được thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ sự khác biệt giữa thời gian sống thêm với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN.

5. Kết Luận

Afatinib là lựa chọn hiệu quả và an toàn trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, đặc biệt, thời gian sống thêm toàn bộ có xu hướng dài hơn ở nhóm bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 so với đột biến điểm L858R và đột biến hiếm.

Tài liệu tham khảo

1. NCCN Guideline Insights. *Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2022*, feature updates to the NCCN Guidelines.
2. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al (2013) *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. J Clin Oncol 31: 3327-3334.
3. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al (2014) *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol 15: 213-222.
4. Liang SK, Hsieh MS, Lee MR et al (2017) *Real-world experience of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation positive lung adenocarcinoma*. Oncotarget 8(52): 90430-90443.
5. Su PL, Chen CW, Wu YL et al (2021) *First-line treatment with irreversible tyrosine kinase inhibitors associated with longer OS in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer*. Thoracic Cancer 12: 287-296.
6. Kim Y, Lee SH, Ahn JS et al (2019) *Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib*. Cancer Res Treat 51: 502-509.
7. Shen YC, Tseng GC, Tu CY et al (2017) *Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations*. Lung Cancer 110: 56-62.
8. Tu CY, Chen CM, Liao WC et al (2018) *Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations*. Oncotarget 9(36): 24237-24247.
9. Trịnh Lê Huy, Trần Đình Anh (2022) *Đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR bằng afatinib*. Tạp chí Nghiên cứu Y học 155(7): 75-83.
10. Thanh Ha Vu, Hoa Thai Thi Nguyen, Linh Khanh Dao et al (2021) *Effectiveness and tolerability of first-line afatinib for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer in Vietnam*. Asian Pac J Cancer Prev 22 (5): 1581-1590.

11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Can 45: 228-247.
12. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al (1982) *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol 5(6): 649-655.
14. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al (2016) *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 17: 577-589.
15. Ho GF, Chai CS, Alip A et al (2019) *Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: A multicenter observational study*. BMC Cancer 19: 896.
16. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al (2015) *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 16: 830-838.
17. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al (2015) *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 16:141-51.
18. Jung HA, Woo SY, Lee SH et al (2020) *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 9: 1749-1758.
19. Liang SK, Lee MR, Liao WY et al (2018) *Prognostic factors of afatinib as a first-line therapy for advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: A real-world, large cohort study*. Oncotarget 9(34): 23749-23760.