

So sánh hiệu quả điều trị bước một của afatinib và gefitinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp: Dữ liệu đời thực về PFS

Compare the effectiveness of afatinib and gefitinib as first-line treatment in patients with advanced stage non-small cell lung cancer harboring common EGFR mutations: Real-world data on PFS

Phạm Văn Luận^{1,*}, Nguyễn Đình Tùng²,
Nguyễn Minh Hải¹ và Nguyễn Đạo Tiên¹

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Viện Khoa học Sức khỏe, Đại học VinUni

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh hiệu quả điều trị bước 1 của afatinib và gefitinib ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, các BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21 được điều trị bước 1 bằng afatinib và gefitinib từ 01/2019 đến 12/2023. BN được 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), tỉ lệ đáp ứng khách quan (ORR), tiêu chuẩn phụ là tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR), tác dụng không mong muốn. Phân tầng theo loại đột biến gen EGFR và di căn não. **Kết quả:** Có 137 BN tham gia nghiên cứu, trong đó 65 BN điều trị afatinib và 72 BN điều trị gefitinib. Tuổi trung bình của BN nhóm afatinib và gefitinib lần lượt là 60,2 tuổi và 65,5 tuổi ($p=0,04$). Số BN di căn não được điều trị afatinib là 24 BN và gefitinib là 16 BN. ORR là 90,7% ở nhóm afatinib và 81,9% ở nhóm gefitinib với $p=0,46$. DCR bằng nhau giữa 2 nhóm. Trung vị PFS ở nhóm afatinib là 15,8 tháng và nhóm gefitinib là 14,4 tháng, $p=0,55$. Trung vị PFS của BN di căn não là tương đương với 13 tháng ở nhóm afatinib và 12 tháng ở nhóm gefitinib ($p=0,51$). BN mang đột biến L858R điều trị afatinib có trung vị PFS 17,6 tháng dài hơn nhóm gefitinib với 14 tháng, ngược lại, BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 điều trị gefitinib và afatinib đạt trung vị PFS lần lượt là 17,1 tháng so với 14,5 tháng ($p=0,68$). Tác dụng không mong muốn gặp ở 73,8% BN điều trị afatinib, cao hơn so với nhóm điều trị gefitinib 44,4%. Có 1 BN nổi ban và 1 BN tiêu chảy độ 3 do afatinib, có 3 BN tăng men gan độ 3 do gefitinib. **Kết luận:** Afatinib và gefitinib đều có hiệu quả tốt về tỉ lệ đáp ứng và PFS ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp, kể cả BN có di căn não. Tuy nhiên, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp ở nhóm afatinib cao hơn so với nhóm gefitinib.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR thường gặp, afatinib, gefitinib.

Summary

Objective: To compare the effectiveness of afatinib and gefitinib as first-line treatment in patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) with common EGFR mutations. **Subject and**

Ngày nhận bài: 04/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/6/2024

*Tác giả liên hệ: drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

method: This is a retrospective study, patients with advanced stage NSCLC harboring EGFR mutation deletion of exon 19 and L858R point mutation on exon 21 treated as a first line with afatinib or gefitinib from January 2019 to December 2023. Patients were flow-up and assessed for response every 3 months or when they had symptoms of progression. The primary endpoints were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), secondary endpoints were disease control rate (DCR), and adverse events. Stratified by EGFR mutations, and brain metastasis. *Result:* There were 137 patients participating, afatinib 65 patients and gefitinib 72 patients. The average age of patients in the afatinib and gefitinib groups was 60.2 years and 65.5 years old, respectively ($p=0.04$). The number of patients with brain metastasis treated by afatinib was 24 patients and gefitinib was 16 patients. ORR was 90.7% in the afatinib group and 81.9% in the gefitinib group with $p=0.46$. DCR was equal between the 2 groups. Median PFS in the afatinib group was 15.8 months and the gefitinib group was 14.4 months, $p=0.55$. The median PFS of patients with brain metastasis was equivalent to 13 months in the afatinib group and 12 months in the gefitinib group ($p=0.51$). Patients with the L858R mutation treated by afatinib had a median PFS of 17.6 months longer than the gefitinib group with 14 months, on the contrary, patients with the exon 19 deletion mutation treated by gefitinib and afatinib achieved a median PFS of 17.1 months versus 14.5 months, respectively ($p=0.68$). Side effects occurred in 73.8% of patients treated with afatinib higher than the group treated with gefitinib at 44.4%. There was 1 patient with rash and 1 patient with diarrhea at grade 3 due to afatinib, and 3 patients had grade 3 of increasing liver enzyme due to gefitinib. *Conclusion:* Afatinib and gefitinib have good effects in advanced stage NSCLC patients with common EGFR mutations. However, the percentage of adverse events in the afatinib arm was higher than in gefitinib arm.

Keywords: Non-small cell lung cancer, common EGFR mutations, afatinib, gefitinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa có đột biến gen EGFR, điều trị đích bằng các thuốc kháng tyrosine kinase (TKI) là ưu tiên lựa chọn hàng đầu và được áp dụng trong thực hành lâm sàng¹. Trong đó, osimertinib cho thấy hiệu quả vượt trội hơn so với TKI thế hệ 1 bao gồm gefitinib và erlotinib kể cả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression-Free Survival - PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS)^{2, 3}. Nghiên cứu LUX-LUNG 7 là thử nghiệm lâm sàng pha IIb, so sánh hiệu quả điều trị bước 1 của 1 TKI thế hệ 2 là afatinib và 1 TKI thế hệ 1 gefitinib ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR⁴. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy, afatinib đạt trung vị PFS là 11 tháng cao hơn so với trung vị PFS của gefitinib là 10,9 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,017$, tuy nhiên sự khác biệt này là không đáng kể cũng như không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS với trung vị OS là 27,9 tháng của nhóm afatinib và nhóm gefitinib là 24,5 tháng,

$p=0,258$ ⁵. Từ sau nghiên cứu này, một loạt các nghiên cứu đời thực đã được tiến hành trên Thế giới bao gồm cả nghiên cứu tiến cứu và hồi cứu để so sánh giữa hiệu quả của afatinib với gefitinib và erlotinib. Nghiên cứu đời thực của Kim Y và cộng sự tại Hàn Quốc với 165 BN điều trị bằng afatinib, 230 BN điều trị bằng gefitinib và 72 BN điều trị erlotinib⁶. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, trung vị PFS của BN điều trị afatinib là 19,1 tháng, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị gefitinib (13,7 tháng) và erlotinib (14 tháng), với $p=0,001$. Tuy nhiên, trong một phân tích gộp, Yang Z. và cộng sự kết luận rằng, không có bằng chứng chắc chắn cho thấy afatinib hiệu quả hơn gefitinib⁷. Các nghiên cứu này cho thấy sự chưa đồng nhất về kết quả, vì vậy, những nghiên cứu tiếp theo để so sánh hiệu quả của các TKI này là cần thiết. Tại Việt Nam, osimertinib có giá thành còn cao và chưa được chi trả bởi bảo hiểm y tế, do đó, afatinib, gefitinib và erlotinib vẫn là các thuốc chủ yếu được sử dụng trong điều trị bước 1 ở BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR và có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả của từng thuốc riêng lẻ mà chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả giữa

các TKI^{8,9}. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là so sánh hiệu quả điều trị bước 1 của afatinib và gefitinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Các BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp được điều trị bước 1 bằng afatinib và gefitinib.

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Thời gian thu thập số liệu từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 12 năm 2023.

Thời gian phân tích số liệu tháng 4 năm 2024.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Bệnh nhân được chọn thuận tiện theo hồ sơ bệnh án điều trị, sao cho đảm bảo tiêu chuẩn chọn và loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) UTPKTBN giai đoạn IIIB, IIIC không có chỉ định hóa xạ trị đồng thời và giai đoạn IV theo phân loại giai đoạn phiên bản 8 của AJCC. (2) BN có đột biến gen EGFR loại xóa đoạn trên exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21. (3) BN trên 18 tuổi. (4) Chưa được điều trị hóa chất trước đó. (5) Có ít nhất một lần được đánh giá đáp ứng điều trị. (6) Có đầy đủ thông tin về quá trình điều trị đến khi chốt số liệu.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) UTPKTBN giai đoạn I - IIIA. (2) BN có đột biến gen EGFR không thường gặp. (3) BN có bất cứ bằng chứng nào về dị ứng nặng với thuốc afatinib hoặc gefitinib. (4) BN có đợt hoạt động của virus viêm gan B, C. (5) BN không đầy đủ thông tin hồ sơ.

Phân tầng theo loại đột biến gen EGFR, di căn não.

Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:

Thuốc điều trị: Afatinib (Giotrif) liều khởi đầu 40mg, 30mg hoặc 20mg, mỗi ngày uống 1 viên. Gefitinib (IRESSA) liều điều trị 250mg/ngày, uống mỗi ngày 1 viên.

BN được theo dõi và đánh giá mỗi 12 tuần 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 với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)¹⁰. Các BN kháng thuốc afatinib và gefitinib được xét nghiệm xác định các đột biến kháng thuốc. Sau đó, BN 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 BN không có đột biến kháng thuốc sẽ nhận được điều trị hóa chất đơn thuần hoặc hóa chất kết hợp miễn dịch nếu toàn trạng tốt.

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 5.0 - 2017¹¹.

BN có di căn não được điều trị bằng xạ phẫu, xạ toàn não hoặc không điều trị tại chỗ căn cứ vào triệu chứng lâm sàng của BN, số lượng, kích thước tổn thương, tình trạng phù não trên MRI sọ não. Bệnh nhân di căn xương được xạ giảm đau nếu đau nhiều và tổn thương khu trú hoặc truyền thuốc chống hủy xương bằng acid zoledronic.

Toàn trạng của BN được đánh giá theo thang điểm ECOG và được chia thành 2 nhóm: Nhóm 0 đến 1 điểm và nhóm 2-4 điểm^{12,13}.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

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

Tiêu chuẩn phụ: Tỉ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate), và tác dụng không mong muốn.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng y đức Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tại Giấy chứng nhận số 490/GCN-BV, ngày 17 tháng 01 năm 2024.

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 $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Có 137 BN tham gia nghiên cứu được chia thành 2 nhóm, nhóm điều trị afatinib có 65 BN và nhóm điều trị gefitinib có 72 BN. Độ tuổi trung bình của BN điều trị bằng gefitinib cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN nhóm afatinib, lần lượt là 65,5 và 60,2 tuổi,

$p=0,004$. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN về giới hạn tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, loại đột biến gen EGFR, tình trạng di căn não, toàn trạng của BN và giai đoạn bệnh. Kết quả được biểu thị theo Bảng 1.

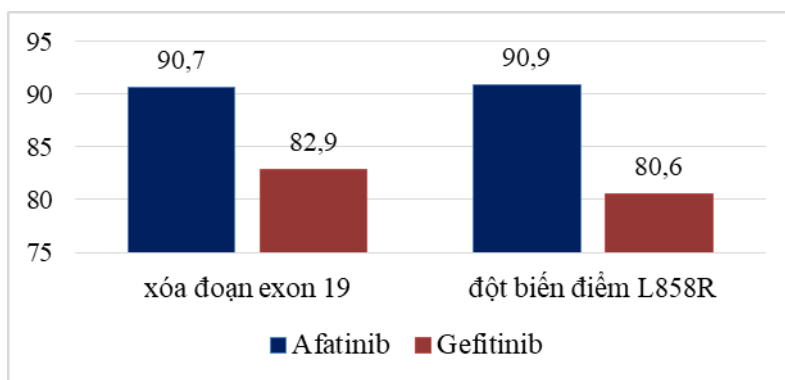
Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm điều trị afatinib (n = 65)		Nhóm điều trị gefitinib (n = 72)		p	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Độ tuổi trung bình	60,2 ± 10,9		65,5 ± 10,6		0,004	
Phân loại tuổi	< 65 tuổi	40	61,5	34	47,2	0,09
	≥ 65 tuổi	25	38,5	38	52,8	
Giới	Nam	45	69,2	45	62,5	0,4
	Nữ	20	30,8	27	37,5	
Tiền sử hút thuốc	Có	43	66,2	44	61,1	0,54
	Không	22	33,8	28	38,9	
Loại đột biến gen	exon 19	43	66,2	41	56,9	0,27
	L858R	22	33,8	31	43,1	
Di căn não	Có	24	36,9	16	22,2	0,06
	Không	41	63,1	56	77,8	
Toàn trạng	0-1	41	61,1	41	56,9	0,46
	2-4	24	36,9	31	43,1	
Giai đoạn bệnh	III B, C	6	9,2	10	13,9	0,4
	IV	59	90,8	62	86,1	

Trung vị thời gian theo dõi là 17,8 tháng cho cả 2 nhóm. Tỷ lệ BN đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần của nhóm afatinib là 13,8% và 76,9% theo lần lượt, xu hướng cao hơn so với các tỷ lệ này ở BN điều trị bằng gefitinib tương ứng là 11,1% và 70,8%. ORR của nhóm afatinib 90,7% và gefitinib 81,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,46$. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 2 nhóm không khác biệt (Bảng 2).

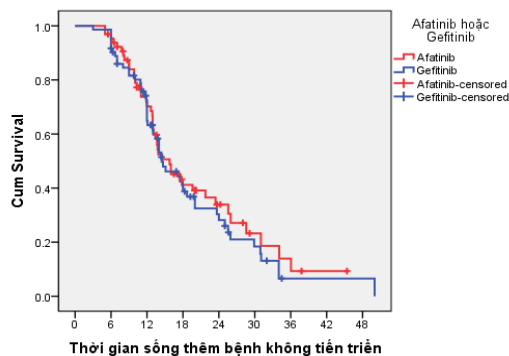
Bảng 2. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Đáp ứng điều trị	Afatinib		Gefitinib		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Đáp ứng hoàn toàn	9	13,8	8	11,1	0,46
Đáp ứng một phần	50	76,9	51	70,8	
Bệnh ổn định	5	7,7	12	16,7	
Bệnh tiến triển	1	1,5	1	1,4	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan	59	90,7	59	81,9	0,46
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	64	98,5	71	98,6	0,46



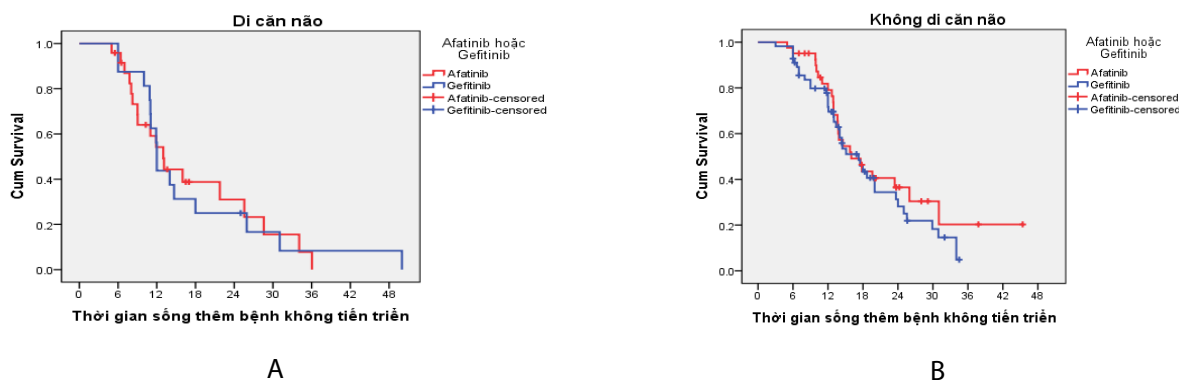
Biểu đồ 1. Đáp ứng khách quan của bệnh nhân điều trị bằng afatinib và gefitinib theo loại đột biến gen EGFR.

ORR của BN điều trị afatinib mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 90,7%, của BN mang đột biến điểm L858R là 90,9%, xu hướng cao hơn so với ORR của BN điều trị gefitinib mang đột biến xóa đoạn exon 19 và L858R lần lượt là 82,9% và 80,6%, $p > 0,05$.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của 2 nhóm bệnh nhân điều trị bằng afatinib và gefitinib

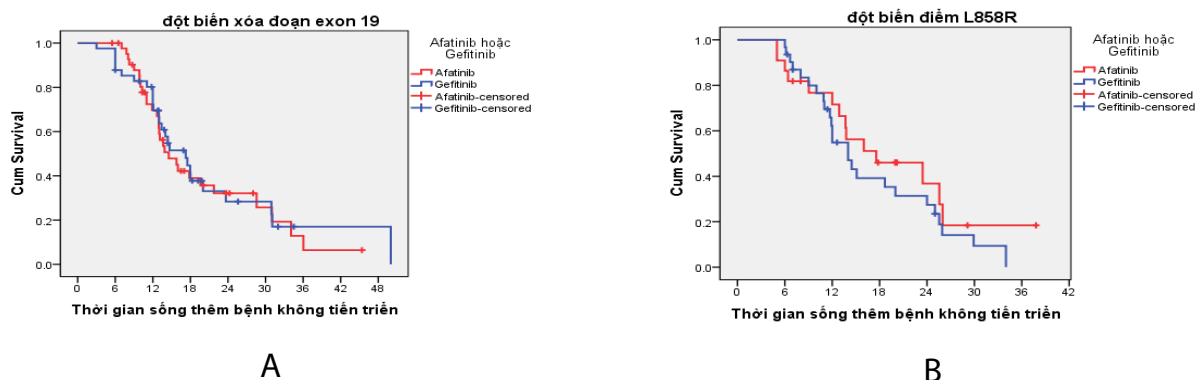
Trung vị PFS của BN điều trị bằng afatinib là 15,8 tháng (CI 95%: 11,9-19,7). Trung vị PFS của BN điều trị bằng gefitinib là 14,4 tháng (CI 95%: 11,1-17,8), $p = 0,55$. Tỷ lệ PFS 1 năm và 2 năm của nhóm afatinib là 70,2% và 33,9%, của nhóm gefitinib là 64,9% và 28,2% theo lần lượt.



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân điều trị bằng afatinib và gefitinib theo di căn não (A) và không di căn não (B).

BN có di căn não, trung vị PFS của nhóm afatinib là 13 tháng (CI 95%: 9,9-16,0 tháng), trung vị PFS của nhóm gefitinib là 12 tháng (CI 95%: 11,8-12,2), p=0,51.

BN không di căn não, trung vị PFS của nhóm afatinib là 16 tháng (CI 95%: 11,4-20,6 tháng) và nhóm gefitinib là 17,2 tháng (13,1-21,4 tháng), p=0,51.



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân điều trị bằng afatinib và gefitinib theo đột biến xóa đoạn trên exon 19 (A) và đột biến điểm L858R (B).

BN mang đột biến xóa đoạn exon 19, trung vị PFS của nhóm afatinib 14,5 tháng (CI 95%: 11,3-17,8 tháng), nhóm gefitinib 17,2 tháng (CI 95%: 12,8-21,7 tháng), p=0,68. BN mang đột biến điểm L858R, trung vị PFS nhóm afatinib là 17,6 tháng (CI 95%: 6,7-28,5 tháng), trung vị PFS của nhóm gefitinib là 14 tháng (CI 95%: 11,5 – 16,5 tháng), p=0,68.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị

Tác dụng không mong muốn		Điều trị bằng afatinib hay gefitinib			
		Afatinib (n = 65)		Gefitinib (n = 72)	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Chung		48	73,8	32	44,4
Nổi ban	Tất cả	45	69,2	27	37,5
	Độ 1	36	55,4	21	29,2
	Độ 2	8	12,3	6	8,3
	Độ 3	1	1,5	0	0
	Độ 4-5	0	0	0	0
Tiêu chảy	Tất cả	20	30,8	5	7,0
	Độ 1	17	26,2	4	5,6
	Độ 2	2	3,1	1	1,4
	Độ 3	1	1,5	0	0
	Độ 4-5	0	0	0	0
Viêm kẽ móng	Tất cả	13	20,0	2	2,8
	Độ 1	8	12,3	1	1,4
	Độ 2	5	7,7	1	1,4
	≥ độ 3	0	0	0	0

Tác dụng không mong muốn		Điều trị bằng afatinib hay gefitinib			
		Afatinib (n = 65)		Gefitinib (n = 72)	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Chán ăn	Tất cả	9	23,7	19	25,7
	Độ 1	4	6,3	6	8,3
	Độ 2	5	7,7	4	5,6
	≥ độ 3	0	0	0	0
Tăng men gan	Tất cả	0	0	5	7,0
	Độ 1	0	0	1	1,4
	Độ 2	0	0	1	1,4
	Độ 3	0	0	3	4,2
	Độ 4-5	0	0	0	0

Tác dụng không mong muốn gặp ở 73,8% BN điều trị afatinib và 44,4% BN điều trị gefitinib, chủ yếu ở độ 1, độ 2. Tỷ lệ nổi ban, tiêu chảy, viêm kẽ móng cũng gặp ở BN điều trị afatinib nhiều hơn nhóm gefitinib, trong đó có 1 BN nổi ban độ 3 và 1 BN tiêu chảy độ 3 do afatinib. Tỷ lệ chán ăn tương đương giữa 2 nhóm. Không có BN nào điều trị bằng afatinib có tăng men gan, trong khi đó, có 3 BN điều trị gefitinib gặp tăng men gan với 3 BN tăng men gan độ 3 chiếm 4,2%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi của BN trong nhóm điều trị bằng gefitinib cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng afatinib. Đây là xu hướng hay gặp trong các nghiên cứu đời thực về hiệu quả của 2 loại thuốc EGFR-TKI này. Một số nghiên cứu đã cho thấy gefitinib là ưu tiên lựa chọn cho BN cao tuổi do tính an toàn của thuốc này so với các TKI khác như afatinib hay erlotinib^{6, 14}. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận thấy rằng, tỷ lệ đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 chiếm tỷ lệ cao hơn so với đột biến điểm L858R ở cả 2 nhóm, tương tự như nghiên cứu Lux-Lung 7^{4, 5}, hay nghiên cứu của Kim Y và cộng sự⁶. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đời thực ở Đài Loan lại có tỷ lệ đột biến xóa đoạn trên exon 19 cao hơn ở nhóm điều trị afatinib, còn trong nhóm điều trị gefitinib, tỷ lệ BN mang đột biến L858R cao hơn^{12, 13}.

Với trung vị thời gian theo dõi là 17,8 tháng cho cả 2 nhóm, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ BN đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần của nhóm afatinib cao hơn một chút so với 2 loại tỷ lệ này ở BN điều trị bằng gefitinib. ORR của nhóm afatinib 90,7% và gefitinib 81,9%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,46$. Bên cạnh đó, tỷ lệ kiểm soát bệnh 2 nhóm là bằng nhau. Xu hướng này cũng được thấy ở nghiên cứu Lux-Lung 7 với tỷ lệ ORR của nhóm afatinib là 73%, cao hơn so với nhóm gefitinib là 56%⁴, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu này. Khi so sánh tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm theo vị trí đột biến gen EGFR chúng tôi thấy rằng afatinib cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với gefitinib ở cả đột biến xóa đoạn exon 19 và L858R, mặc dù vậy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu Lux-Lung 7 cho thấy, ORR trên BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 của afatinib là 75% cao hơn so với BN điều trị bằng gefitinib là 66%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,15$. Tuy nhiên, ở BN mang đột biến L858R, ORR của BN điều trị bằng afatinib cao hơn 27% so với BN điều trị gefitinib với tỷ lệ lần lượt là 69% và 42%, $p=0,003$ ⁴.

Đánh giá về thời gian sống thêm, Park K và cộng sự ghi nhận BN được điều trị bằng afatinib đạt trung vị PFS dài hơn so với gefitinib là 11 tháng so với 10,9 tháng, $p=0,017$ ⁴. Tuy nhiên, sự khác biệt này là không đáng kể đặc biệt trên thực hành lâm sàng. Trong một

ngiên cứu đời thực, Kim Y và cộng sự thấy, trung vị PFS của BN điều trị bằng afatinib, gefitinib và erlotinib lần lượt là 19,1 tháng, 13,7 tháng và 14 tháng, $p < 0,001$ ⁶. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có chung xu hướng với trung vị PFS của BN điều trị bằng afatinib dài hơn trung vị PFS của BN điều trị bằng gefitinib lần lượt là 15,8 tháng và 14,4, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,55$. Trong một phân tích gộp từ 8 thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả điều trị bước 1 của các EGFR-TKI, Haaland B và cộng sự thấy rằng, so sánh về PFS giữa afatinib và gefitinib không có sự khác biệt với HR (Hazard Ratio) là 1,01¹⁵.

Phân tích sự khác biệt về PFS theo loại đột biến gen EGFR, chúng tôi thấy rằng, đối với BN mang đột biến xóa đoạn exon 19, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nhưng trung vị PFS nhóm afatinib thấp hơn so với trung vị PFS của nhóm gefitinib và ngược lại, với BN mang đột biến điểm L858R, trung vị PFS nhóm afatinib dài hơn trung vị PFS của nhóm gefitinib. Kết quả này khác so với một số nghiên cứu khác khi thấy rằng, BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 điều trị afatinib có trung vị PFS dài hơn BN mang đột biến L858R cũng như dài hơn trung vị PFS của BN mang loại đột biến gen này được điều trị bằng gefitinib^{4, 6}. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Kim Y và cộng sự, tác giả cũng ghi nhận thấy rằng không có sự khác biệt về PFS giữa afatinib và gefitinib trên BN mang đột biến điểm L858R⁶. Nghiên cứu của Tu CY và cộng sự hay nghiên cứu của Su PL và cộng sự cũng thấy không có sự khác biệt về PFS giữa BN điều trị bằng afatinib, gefitinib và erlotinib trên cả đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R^{12,13}.

Trên BN có di căn não, chúng tôi ghi nhận trung vị PFS của nhóm afatinib có xu hướng dài hơn BN được điều trị bằng gefitinib, tuy nhiên, ở nhóm BN không có di căn não, kết quả của chúng tôi ghi nhận rằng, trung vị PFS ở BN điều trị bằng gefitinib dài hơn một chút so với BN được điều trị afatinib, mặc dù, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu Lux-Lung 7, Park K và cộng sự cũng thấy rằng không có sự khác biệt về PFS giữa nhóm điều trị afatinib và gefitinib ở cả BN

có di căn não hay không có di căn não với $p = 0,93$ ⁴. Trong một nghiên cứu khác, Tu CY và cộng sự không thấy có sự khác biệt về PFS giữa afatinib, gefitinib và erlotinib ở BN di căn não, nhưng ở BN không có di căn não, điều trị afatinib mang lại hiệu quả về PFS hơn so với BN điều trị TKI thế hệ 1 với $p = 0,01$ ¹². Từ kết quả của các nghiên cứu này có thể thấy, gefitinib cũng có hiệu quả ở BN UTPKTBN di căn não và không khác biệt với afatinib ở nhóm BN này, đặc biệt khi hiện nay, các phương pháp xạ trị tổn thương di căn não như xạ phẫu, xạ toàn não mang lại hiệu quả rất tốt trong việc kiểm soát tổn thương nội sọ.

Qua phân tích chúng tôi thấy rằng, cũng như các nghiên cứu khác như Lux-Lung 7 hay nghiên cứu của Kim Y và cộng sự^{4, 6}, BN điều trị bằng afatinib có nhiều tác dụng phụ hơn so với BN điều trị bằng gefitinib tương ứng lần lượt với 73,8% và 44,4%, nhất là viêm kẽ móng và tiêu chảy. Đây cũng là một cơ sở để lựa chọn BN vào điều trị afatinib hay gefitinib, các BN cao tuổi, nhất là nhóm trên 70 tuổi thường lựa chọn gefitinib thay vì afatinib do nguy cơ tiêu chảy nặng. Bên cạnh đó, chúng tôi chỉ gặp một số tác dụng không mong muốn như nổi mẩn, chán ăn, tăng men gan, trong đó, đa số là độ 1, độ 2. Tuy nhiên, trong khi BN điều trị afatinib không gặp trường hợp nào tăng men gan thì nhóm điều trị gefitinib có 5 BN tăng men gan, trong đó 3 BN tăng men gan độ 3 cần phải thay đổi thuốc trong quá trình điều trị. Một số nghiên cứu cũng cho thấy gefitinib thường gây tăng men gan hơn nhiều hơn afatinib^{4,9}.

Hạn chế của nghiên cứu, đây là nghiên cứu hồi cứu và chưa phân nhóm ngẫu nhiên giữa 2 nhóm điều trị afatinib và gefitinib.

V. KẾT LUẬN

Afatinib và gefitinib có hiệu quả không khác biệt về tỉ lệ đáp ứng và PFS ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp, kể cả BN có di căn não. Tuy nhiên, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp ở nhóm afatinib cao hơn so với nhóm gefitinib. Nghiên cứu tiếp theo sẽ được tiến hành với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá hiệu quả về thời gian sống thêm toàn bộ của 2 loại thuốc này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NCCN Guideline Insights. Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2023, feature updates to the NCCN Guidelines.
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al (2018) *Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer*. *N Engl J Med* 378: 113-125.
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al (2020) *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. *N Engl J Med* 382: 41-50.
4. 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.
5. Ares LP, Tan EH, O'Byrne K et al (2017) *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*. *Annals of Oncology* 28: 270-277.
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. Yang Z, Hackshaw A, Feng Q et al (2017) *Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis*. *Int. J. Cancer* 140: 2805-2819.
8. 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.
9. Pham Van Luan, Nguyen Dinh Tien, Nguyen Minh Hai et al (2021) *Real-world analysis of the effect of gefitinib as a first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations*. *Ther Adv Med Oncol* 13: 1758835921992977.
10. Eiseihauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RESIST guideline (version 1.1)*. *European Journal of Cancer* 45: 228-247.
11. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.
12. 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.
13. 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 (2021): 287-296.
14. Chen KL, Lin CC, Cho YT et al (2016) *Comparison of skin toxic effects associated with gefitinib, erlotinib, or afatinib treatment for non-small cell lung cancer*. *JAMA Dermatol* 152: 340-342.
15. Haaland B, Tan PS, Pharm M et al (2014) *Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutations*. *J Thorac Oncol* 9: 805-811.