

Điều trị bước một afatinib ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR thường gặp

Afatinib as a first-line treatment in patients with advanced stage lung adenocarcinoma with common EGFR mutations

Nguyễn Văn Sơn, Nguyễn Minh Hải* và Phạm Văn Luận

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Afatinib hiện nay được chỉ định điều trị bước 1 cho bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) bao gồm ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp và các đột biến gen EGFR không thường gặp. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá kết quả điều trị bước một BN ung thư biểu mô tuyến phế quản giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR thường gặp bằng thuốc afatinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, theo dõi dọc 54 BN ung thư biểu mô tuyến phế quản giai đoạn tiến xa mang đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 hoặc đột biến điểm L858R, được điều trị bước 1 bằng afatinib, theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn chính là 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 là tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR), thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS). **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của BN là 61,56 tuổi, đa số là nam giới, không có tiền sử hút thuốc và mang đột biến EGFR loại xóa đoạn exon 19. ORR là 72,2%, DCR là 100%. Trung vị PFS chung của BN là 14 tháng và trung vị OS là 28 tháng. Trung vị PFS của BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 và L858R đều là 14 tháng. Trung vị OS của BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 28 tháng, trong khi trung vị OS của nhóm L858R không đạt, $p=0,67$. Trung vị PFS và OS ở BN không có di căn não xu hướng dài hơn so với di căn não (lần lượt là 15 tháng so với 11 tháng, $p=0,74$ và 28 tháng so với 17 tháng, $p=0,51$). Trung vị OS ở BN duy trì liều < 40mg là 28 tháng xu hướng dài hơn trung vị OS của BN liều duy trì 40mg (18 tháng), $p=0,68$. **Kết luận:** Afatinib là một EGFR-TKIs có hiệu quả trong điều trị bước 1 ở BN ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp cả về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến, đột biến gen EGFR thường gặp, afatinib bước một.

Summary

Objective: Afatinib is currently indicated as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), including advanced adenocarcinoma with common and uncommon EGFR mutations. The objective of the study was to evaluate the results of first-line treatment by afatinib in patients with advanced stage lung adenocarcinoma with common EGFR mutations using. **Subject and method:** A retrospective combines prospective study, longitudinal follow-up of 54 patients with advanced stage lung adenocarcinoma carrying EGFR exon 19 deletion or L858R point mutation, treated

Ngày nhận bài: 21/3/2025, ngày chấp nhận đăng: 26/5/2025

* Tác giả liên hệ: minhhaia5108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

with afatinib as first-line treatment. Patients were followed and evaluated every 3 months or when there were symptoms of disease progression. The primary endpoints were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), and secondary endpoints were disease control rate (DCR), and overall survival (OS). *Result:* The mean of age was 61.56 years, most of patients were male, had no history of smoking, and carried the EGFR exon 19 deletion mutation. The ORR was 72.2%, and the DCR was 100%. The overall median PFS was 14 months, and the median OS was 28 months. The median PFS of patients with exon 19 deletion and L858R mutations were both 14 months. The median OS of patients with exon 19 deletion was 28 months, while the median OS of the L858R group was not reach, $p=0.67$. Median PFS and OS in patients without brain metastasis tended to be longer than those with brain metastasis (15 months vs. 11 months, $p=0.74$ and 28 months vs. 17 months, $p=0.51$, respectively). The median OS for patients with a maintenance dose < 40mg was 28 months, a trend longer than the median OS for patients with a maintenance dose of 40mg (18 months), $p=0.68$. *Conclusion:* Afatinib is an EGFR-TKI that is effective in the first-line treatment of patients with advanced stage lung adenocarcinoma carrying common EGFR mutations in terms of both response rate and survival.

Keywords: Adenocarcinoma, common EGFR mutations, afatinib first line.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85% trong số bệnh nhân (BN) ung thư phổi. Trong đó, ung thư biểu mô tuyến là tít mô bệnh học thường gặp nhất của nhóm ung thư này, với tỷ lệ khoảng 40–50% số BN và là tít mô bệnh học có tỷ lệ BN mang đột biến gen EGFR cao nhất^{1,2}. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm trên Thế giới cho thấy, BN UTPKTBN nói chung và ung thư biểu mô tuyến nói riêng mang đột biến gen EGFR thường gặp bao gồm đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R của exon 21 có hiệu quả tốt khi điều trị bằng các thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKI). Trong đó, BN được điều trị bằng afatinib nhận được trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11 - 11,1 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 23,2 - 28,2 tháng^{3,4}. Trong một nghiên cứu đời thực tại Hàn Quốc, Kim Y. và cộng sự ghi nhận trung vị PFS ở nhóm BN được điều trị bằng afatinib đạt tới 19,1 tháng, đây là một kết quả rất ấn tượng về hiệu quả của loại TKI này⁵. Tại Việt Nam, các TKIs đã được sử dụng trong điều trị cho BN 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 và đã có một số nghiên cứu về hiệu quả của afatinib được tiến hành tại các trung tâm ung thư trong nước^{6,7}. Tuy nhiên số lượng nghiên cứu về kết quả điều trị của afatinib còn chưa nhiều và chủ yếu là nghiên cứu trên dân số UTPKTBN nói chung,

bao gồm cả đột biến EGFR thường gặp và đột biến không thường gặp. Do đó, việc nghiên cứu đánh giá kết quả của afatinib trên BN người Việt Nam được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi là rất cần thiết, đặc biệt là trên đối tượng BN mang đột biến EGFR thường gặp hay đột biến nhạy thuốc đích, bao gồm loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21. *Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá kết quả điều trị bước 1 bằng afatinib ở BN ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

BN ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa có đột biến EGFR nhạy cảm TKIs được điều trị bước 1 bằng afatinib tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 5 năm 2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

BN ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIB, IIIC, IV theo phân loại của AJCC phiên bản 8 năm 2017.

Có đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 hoặc đột biến điểm L858R của exon 21.

BN trên 18 tuổi.

Chưa được điều trị toàn thân trước đó bằng đích khác, hóa chất hoặc miễn dịch.

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

BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Có thông tin đầy đủ (về hành chính, tiền căn, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh) cho đến khi kết thúc nghiên cứu qua hồ sơ bệnh án, thư từ, gọi điện thoại cho BN và gia đình BN.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân UTPKTBN không phải ung thư biểu mô tuyến.

BN ung thư biểu mô tuyến giai đoạn I - IIIA.

BN đã điều trị bất cứ một biến pháp điều trị toàn thân nào trước đó.

BN có bằng chứng dị ứng nặng với thuốc afatinib.

BN đang có đợt hoạt động của virus viêm gan B, C, HIV.

BN có tiền sử bệnh phổi kẽ hoặc viêm phổi do xạ trước đó.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

BN có xét nghiệm bạch cầu hạt $< 1,5G/l$, Hemoglobin $< 90g/l$, tiểu cầu $< 100G/l$, ALT và/hoặc ATG $> 2,5$ lần giới hạn bình thường trên nếu không có di căn gan, và trên > 5 lần giới hạn bình thường trên nếu có di căn gan, bilirubin toàn phần $> 1,5$ lần giới hạn bình thường trên nếu không có di căn gan và > 3 lần giới hạn bình thường trên nếu có di căn gan hoặc đường mật, creatinin $> 1,5$ lần giới hạn bình thường trên.

BN có một loại ung thư khác kết hợp.

BN không đồng ý điều trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu.

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 ung thư biểu mô tuyến của phổi.

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 ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R.

Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị

Thuốc điều trị: Afatinib (Giotrif) liều khởi đầu có thể 40mg, 30mg hoặc 20mg, mỗi ngày uống 1 viên. Việc lựa chọn liều tùy thuộc vào thể trạng, độ tuổi của BN, do nghiên cứu viên quyết định.

BN 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 với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)⁸. Các BN kháng thuốc afatinib được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để 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 hoặc hóa chất kết hợp miễn dịch nếu thể trạng cho phép. BN di căn não được điều trị xạ phẫu, xạ toàn não hoặc không điều trị tại chỗ tùy thuộc vào triệu chứng lâm sàng, số lượng, kích thước ổ di căn, toàn trạng.

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

Thời gian chốt số liệu phân tích kết quả: Tháng 9 năm 2024.

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: Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate) và thời gian sống thêm toàn bộ (Overall survival - OS).

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích kỹ về lý do thu thập thông tin, những thăm khám cần thiết. Các số liệu thu được sẽ được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích khoa học và làm cơ sở cho việc chăm sóc, điều trị. Số liệu là một phần trong Đề tài được thông qua bởi Hội đồng thông qua đề cương đầu

vào bác sĩ chuyên khoa cấp II tại Đại học Y Hà Nội với Quyết định giao nhiệm vụ tại số: 7289/QĐ-ĐHYHN ngày 29/12/2023.

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được phân tích bởi hàm Cox-Regression. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
Tuổi	Tuổi trung bình	61,56 ± 10,53 (39-84)	
	< 60 tuổi	25	46,3
	≥ 60 tuổi	29	53,7
Giới tính	Nam	34	63
	Nữ	20	37
Tiền sử hút thuốc	Không	39	72,2
	Có	15	27,8
Toàn trạng (ECOG)	ECOG 0 - 1	43	79,6
	ECOG 2- 4	11	20,4
Vị trí đột biến gen EGFR	Xóa đoạn exon 19	38	70,4
	L858R exon 21	16	29,6
Giai đoạn bệnh	IIIB/IIIC	5	9,3
	IV	49	90,7
Di căn não	Có	21	38,9
	Không	33	61,1
Liều khởi đầu	40mg	19	35,2
	30mg	35	64,8
	20mg	00	00
Điều chỉnh liều	Giảm liều	9	16,4
	Giữ nguyên	45	83,3
	Tăng liều	00	00
Liều duy trì	40mg	12	22,2
	30mg	39	72,7
	20mg	3	5,6

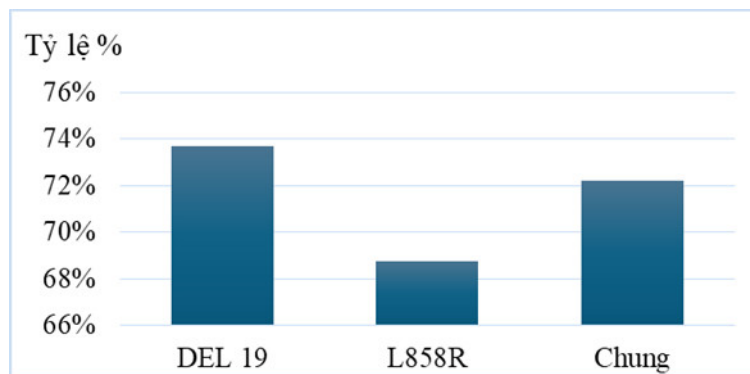
Tổng cộng có 54 BN tham gia nghiên cứu với độ tuổi trung bình 61,56 tuổi, cao nhất 84 tuổi, nam giới chiếm 63%, nữ giới 37%. Đa số BN không hút thuốc (72,2%) và mang đột biến xóa đoạn exon 19 (70,4%). 79,6% số BN có toàn trạng tốt với ECOG 0 - 1 và 90,7% BN được chẩn đoán ở giai đoạn IV, tỷ lệ di căn não là

38,9%. Có 64,8% BN được khởi trị với liều 30mg và 35,2% BN khởi trị bằng liều 40mg và liều duy trì 30mg chiếm 72,7% số BN, liều 40mg là 22,2%, chỉ có 3 BN duy trì liều 20mg (5,6%).

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng điều trị tại thời điểm 3 tháng

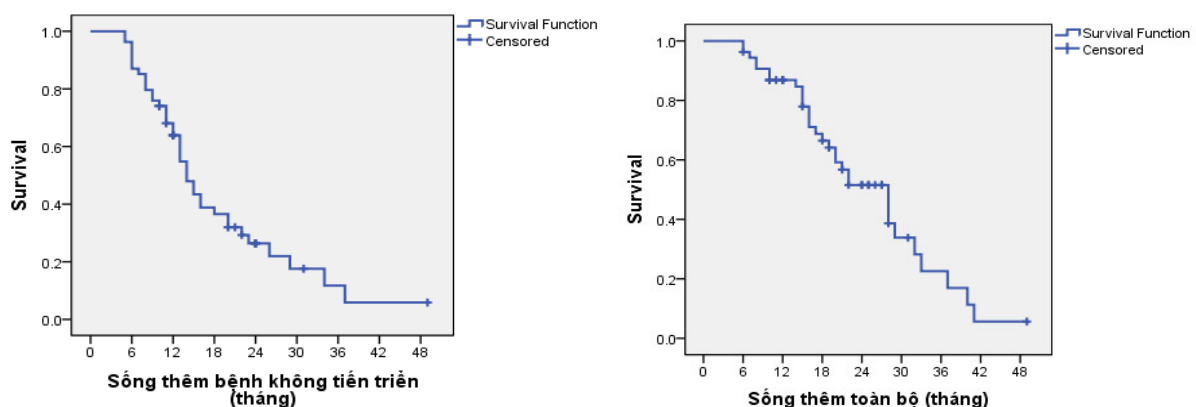
Thời gian theo dõi trung bình	20,02 ± 9,71 (6 - 49 tháng)	
	Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
Mức độ đáp ứng		
Đáp ứng hoàn toàn	1	1,9
Đáp ứng một phần	38	70,4
Bệnh ổn định	15	27,8
Bệnh tiến triển	00	00
Đáp ứng khách quan (ORR)	39	72,2
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	54	100

Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 72,2% với 1,9% BN đáp ứng hoàn toàn và 70,4% BN đạt đáp ứng 1 phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 100%.



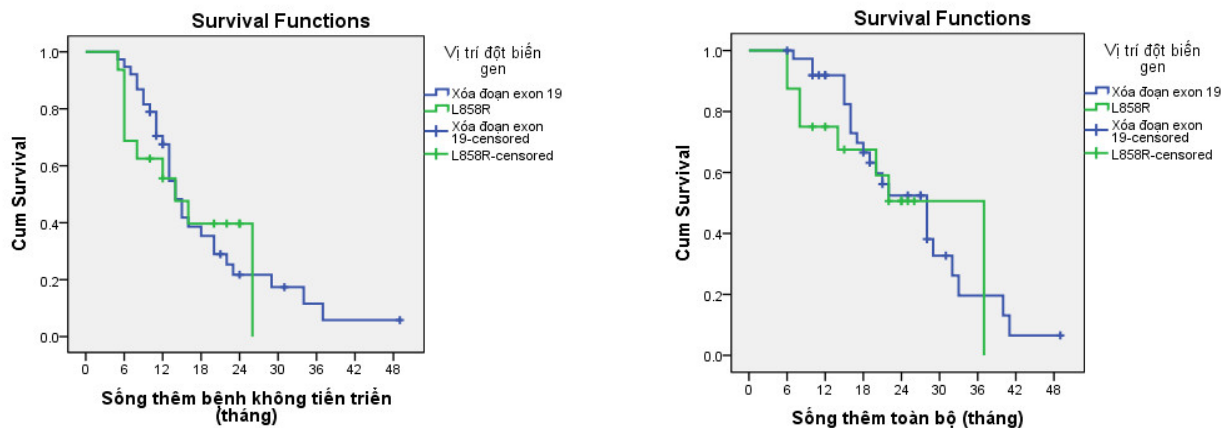
Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan theo vị trí đột biến gen sau 03 tháng

BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 có ORR là 73,7% xu hướng cao hơn so với ORR của BN mang đột biến điểm L858R với 68,8%, $p=0,71$.



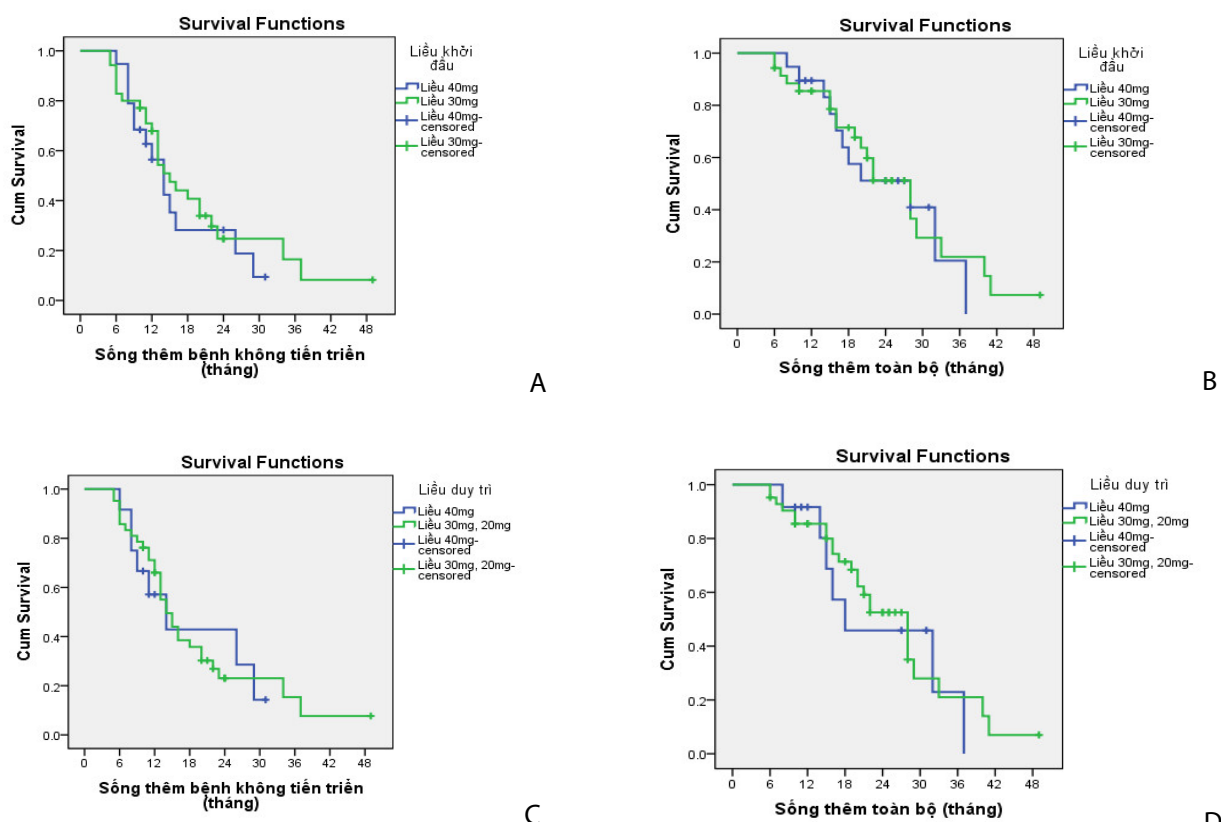
Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ.

Trung vị PFS là 14 tháng, (KTC 95%: 11,93 - 16,07), tỷ lệ PFS 12 tháng 63,9%, 24 tháng là 26,4%, 36 tháng là 11,7%. Trung vị OS là 28 tháng, (KTC 95%: 21,45 - 34,5), và tỷ lệ OS ước tính ở thời điểm 12 tháng 86,9%, 24 tháng là 51,6%, 36 tháng là 22,6%.



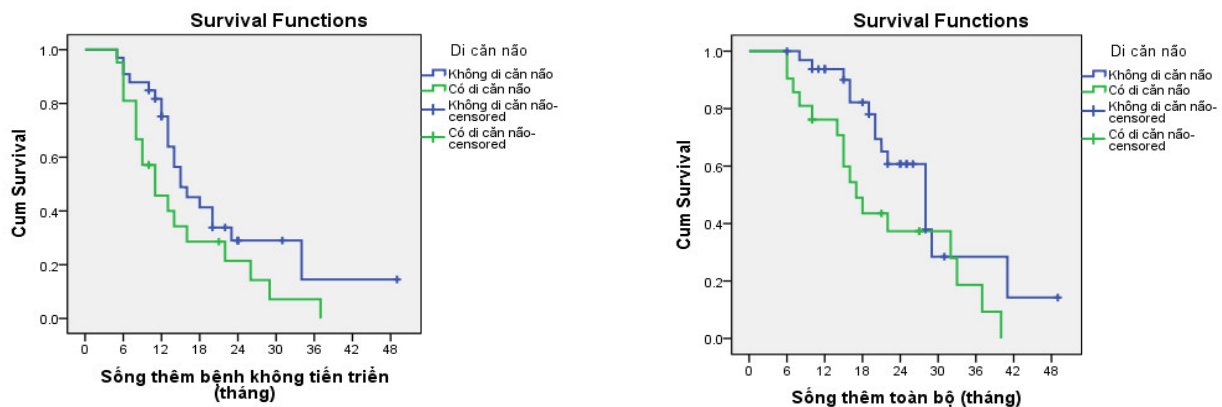
Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa PFS và OS với loại đột biến gen

Trung vị PFS và OS ở BN có đột biến xóa đoạn exon 19 là 14 tháng (KTC 95%: 12,02 - 16 tháng) và 28 tháng (KTC 95%: 20,67 - 35,3 tháng). Trung vị PFS ở BN có đột biến L858R cũng là 14 tháng (KTC 95%: 7,6 - 20,5 tháng) và trung vị OS không đạt (not reach - NR) (KTC 95%: NR-NR) với biến cố xảy ra ở 8/16 BN, $p=0,93$ (PFS) và $p=0,67$ (OS).



Biểu đồ 4. Mối liên quan giữa PFS và OS với liều khởi trị (A, B) và liều duy trì (C, D)

Trung vị PFS với liều khởi đầu 40mg là 14 tháng (KTC 95%: 10,58 - 17,42 tháng) và liều 30mg là 15 tháng, (KTC 95%: 12,05 - 17,95 tháng), $p=0,54$. Trung vị OS với liều khởi đầu 40mg và 30mg đều là 28 tháng, $p=0,75$. Trung vị PFS ở BN có liều duy trì 40mg và < 40mg đều là 14 tháng, $p=0,90$. Trung vị OS của BN có liều duy trì < 40mg 28 tháng (KTC 95%: 21,46 - 34,5 tháng) xu hướng dài hơn so với BN duy trì liều 40mg với 18 tháng (KTC 95%: 2,78 - 33,2 tháng), $p=0,68$.



Biểu đồ 5. Mối liên quan giữa PFS và OS với tình trạng di căn não

Trung vị PFS ở BN không có di căn não là 15 tháng (KTC 95%: 10,1 - 20 tháng), trung vị OS là 28 tháng (KTC 95%: 21,76 - 34,2 tháng) xu hướng dài hơn so với trung vị PFS ở BN di căn não là 11 tháng (KTC 95%: 5,85 - 16,2 tháng), $p=0,74$ và trung vị OS là 17 tháng (KTC 95%: 12,8 - 21,1 tháng), $p=0,51$.

IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu về điều trị đích EGFR-TKIs ở BN UTPKTBN hiện nay đều thấy rằng đa số BN không có tiền sử hút thuốc. Tuy nhiên, trong khi nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu tại Việt Nam, đa số BN là nam giới^{6,7} thì nghiên cứu của Liang SK và cộng sự tại Đài Loan có tỷ lệ nữ giới 62,1%⁹. Tỷ lệ này trong nghiên cứu Lux-Lung 3 là 63,9% nữ giới và 36,1% nam giới ở nhóm điều trị với afatinib⁴.

Đột biến gen EGFR đã được ghi nhận quyết định tính nhạy cảm, hay đề kháng với các thuốc kháng tyrosine kinase, trong đó 2 đột biến thường gặp là đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R tại exon 21 là những loại đột biến gen EGFR làm tăng tính nhạy cảm với thuốc TKI. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trong và ngoài nước khi thấy rằng, tỷ lệ BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 cao hơn so với BN mang đột biến điểm L858R với tỷ lệ lần lượt là 70,4% và 29,6%. Một số

nghiên cứu gần đây tại Việt Nam của Phạm Cẩm Phương và cộng sự ghi nhận đột biến xóa đoạn exon 19 chiếm 46,9%, đột biến điểm L858R chiếm 26,2%⁷. Các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận những tỷ lệ tương tự. Trong nghiên cứu Lux-Lung 3, trong nhóm điều trị với afatinib, các tác giả ghi nhận có 49,1% BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 và 39,6% BN mang đột biến điểm L858R⁴. Liang SK và cộng sự trong nghiên cứu đa trung tâm tại Đài Loan cũng ghi nhận BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 chiếm tỷ lệ ưu thế hơn so với BN mang đột biến điểm L858R với 57,9% và 17,1%⁹.

Đánh giá về hiệu quả của afatinib, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng Quốc tế, đa trung tâm như LUX-Lung 3 và 6 cho thấy afatinib là một lựa chọn mang lại kết quả tốt cả về và ORR, PFS và OS so với hóa trị ở BN UTBM tuyến của phổi. Bên cạnh đó, khi phân tích dưới nhóm cho thấy, trung vị PFS của các BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 vượt trội hơn so với những BN mang đột biến điểm L858R khi so sánh với hóa trị liệu^{3,4}. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ORR chung của BN là 72,2%, DCR là 100%, trung vị PFS là 14 tháng, với tỷ lệ PFS 12 tháng là 63,9% và khoảng 1/4 số BN vẫn nhận được lợi ích về PFS ở thời điểm 24 tháng. Trong khi đó, trung vị OS là 28 tháng với 50% số BN vẫn sống ở 2

năm và hơn 1/5 số BN vẫn còn sống khi 3 năm. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận thấy, BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R đều nhận được trung vị PFS là 14 tháng, trong khi đó, trung vị OS của BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 28 tháng. Cũng đánh giá đáp ứng điều trị của BN ở thời điểm 3 tháng, nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự cho kết quả ORR cao hơn 1 chút với 75% và DCR cũng đạt 100%. Đồng thời, bằng việc đánh giá thời gian đến khi thất bại điều trị (Time to Treatment Failure - TTF), tác giả ghi nhận trung vị của BN mang đột biến xóa đoạn exon 19 là 13,97 tháng và đột biến điểm L858R là 7,47 tháng⁶. Kết quả này khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi đặc biệt ở nhóm BN mang đột biến điểm L858R. Trong nghiên cứu của Kim Y. và cộng sự, các tác giả cũng thấy kết quả 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, trong khi đó, sự khác biệt không được ghi nhận với BN mang đột biến điểm L858R⁵.

Trong thực hành lâm sàng, việc lựa chọn liều điều trị afatinib cho BN là một vấn đề rất quan trọng. Việc lựa chọn liều khởi trị có thể là 40mg, 30mg và thậm chí là 20mg thường phụ thuộc vào độ tuổi và thể trạng của BN bởi mối quan tâm đến các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận đa số BN được bắt đầu với liều 30mg chiếm 64,8%, trong quá trình điều trị, có một tỷ lệ BN được điều chỉnh giảm liều do tác dụng không mong muốn, do đó số BN có liều duy trì 30mg chiếm 72,7%, liều 40mg 22,2%, và có 3 BN chỉ duy trì được liều 20mg (5,6%). Trung vị PFS với liều khởi đầu 40mg là 14 tháng, xu hướng thấp hơn so với trung vị PFS với liều khởi đầu 30mg là 15 tháng, trong khi OS ở cả 2 nhóm đều đạt được 28 tháng. Với liều duy trì, trung vị PFS là 14 tháng với cả BN có liều duy trì 40mg và dưới 40mg. Tuy nhiên, trung vị OS với liều duy trì dưới 40mg có xu hướng cao hơn liều 40mg (28 tháng so với 18 tháng), mặc dù sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,68$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như một số nghiên cứu trong và ngoài nước.

Trong một nghiên cứu với 343 BN UTPKTBN được điều trị bước 1 bằng afatinib của Phạm Cẩm Phương và cộng sự, hầu hết BN bắt đầu với afatinib 30mg mỗi ngày (58,6%), 40mg mỗi ngày (39,9%) và 20mg một lần mỗi ngày (1,5%). Trung vị TTF được ghi nhận với liều 40mg là 15,2 tháng, liều dưới 40mg là 18,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$, HR: 0,65, (KTC 95%: 0,48 - 0,87 tháng)⁷. Nghiên cứu của Yang CJ và cộng sự, với 29/48 BN dùng liều 30mg, 19/48 BN liều 40mg, trung vị PFS không khác biệt giữa 2 nhóm với lần lượt là 469 ngày so với 443 ngày, $p = 0,8418$ ¹⁰. Nghiên cứu của Chen YC và cộng sự với liều điều trị 30mg ở 102/179 BN và liều 40mg ở 77/179 BN cho thấy trung vị PFS không khác biệt đáng kể giữa những BN dùng 30mg và 40mg afatinib mỗi ngày (PFS 14,5 so với 14,8 tháng, $p = 0,4649$)¹¹.

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 tháng¹². Kết quả này gấp hơn 2 lần so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với trung vị PFS của BN di căn não là 11 tháng. Chúng tôi cũng ghi nhận rằng, trung vị OS ở BN không có di căn não là 28 tháng dài hơn 11 tháng so với BN có di căn não, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Nghiên cứu của Liang SK và cộng sự cho thấy, BN di căn não có trung vị PFS ngắn hơn so với những BN không có di căn não (lần lượt là 9,2 so với 14,9 tháng, $p<0,001$, mặc dù vậy, trung vị OS ở BN có di căn não được điều trị bằng afatinib vẫn đạt được trung vị OS là 33,8 tháng⁹. Gần đây một nghiên cứu của Phạm Văn Thái và cộng sự ở 87 BN UTPKTBN di căn não được điều trị bước 1 bằng afatinib cho thấy trung vị PFS nội sọ của BN là 17,9 tháng và trung vị OS là 29,9 tháng. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi về PFS được giải thích do tác giả chỉ tính PFS nội sọ với hiệu quả của các biện pháp điều trị tại chỗ kết hợp giúp kiểm soát tiến triển bệnh tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Afatinib là một EGFR-TKIs có hiệu quả trong điều trị bước 1 ở BN ung thư biểu mô tuyến giai

đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR thường gặp về cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm. Chưa ghi nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R của exon 21, bệnh nhân được điều trị với liều 40mg hay nhỏ hơn 40mg và bất kể bệnh nhân di căn não và không di căn não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al (2024) *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle DR et al (2025) *NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2025*. J Natl Compr Canc Netw 23(1):e250002.
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(2): 213-222. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
4. Sequist LV, Yang JCH, 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(27): 3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.
5. 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.
6. Vu TH, Nguyen HTT, Dao LK 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.
7. Pham CP, Nguyen TTH, Do AT et al (2024) *A real-world cohort study of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Vietnam*. BMC Cancer 24(1): 1-10. doi:10.1186/S12885-024-11891-W/TABLES/5.
8. 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.
9. 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. doi:10.18632/ONCOTARGET.19563.
10. Yang CJ, Tsai MJ, Hung JY et al (2017) *The clinical efficacy of Afatinib 30 mg daily as starting dose may not be inferior to Afatinib 40 mg daily in patients with stage IV lung Adenocarcinoma harboring exon 19 or exon 21 mutations*. BMC Pharmacol Toxicol 18(1). doi:10.1186/S40360-017-0190-1.
11. Chen YC, Tsai MJ, Lee MH et al (2021) *Lower starting dose of afatinib for the treatment of metastatic lung adenocarcinoma harboring exon 21 and exon 19 mutations*. BMC Cancer 21(1). doi:10.1186/S12885-021-08235-3.
12. 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(5):1749. doi:10.21037/TLCR-20-379.
13. Van Pham T, Vu TH, Nguyen HTT et al (2024) *The effectiveness of afatinib as first-line treatment in vietnamese patients With EGFR-mutant non-small cell lung cancer and brain metastases*. Asia Pac J Clin Oncol 21(3):281-289. doi: 10.1111/ajco.14147.