

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ AFATINIB BƯỚC 1 TRÊN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ, GIAI ĐOẠN TIẾN XA, LOẠI BIỂU MÔ TUYẾN, CÓ ĐỘT BIẾN HIẾM GẶP CỦA GEN EGFR TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Hà Thanh¹, Nguyễn Thị Thái Hòa^{1,2}

¹Khoa Nội 2, Bệnh viện K, TP Hà Nội

²Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y dược học cổ truyền, TP Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian điều trị không bệnh tiến triển và tác dụng không mong muốn của TKIs thế hệ II (Afatinib) trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR hiếm gặp, tại bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp: 25 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC-IV (AJCC 8th), mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến gen EGFR loại hiếm gặp, điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ II tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 3/2022.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng đạt 72%, tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 92%. Trung vị thời gian điều trị không tiến triển bệnh đạt $16,1 \pm 4,3$ tháng. 52% bệnh nhân mang đột biến kép, 48% mang đột biến đơn độc. Ba loại đột biến có tỷ lệ gặp cao nhất lần lượt là G719X (60%), S768I (44%), L861Q (16%). Không có khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng, kiểm soát bệnh, mTTF giữa các vị trí đột biến hiếm. Đột biến kép có mTTF đạt 19.1 tháng có ý nghĩa so với đột biến đơn (7.3 tháng), $p = 0.037$.

Kết luận: Afatinib bước 1 có hiệu quả trên bệnh nhân Việt Nam mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, mang đột biến gen EGFR hiếm gặp: giúp đem lại đáp ứng tốt và TTF kéo dài với các độc tính có thể quản lý được. Kết quả của chúng tôi cần được hỗ trợ thêm bằng nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, đột biến EGFR hiếm, điều trị bằng TKIs thế hệ II.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF AFATINIB ON FIRST LINE TREATMENT IN ADVANCED NON - SMALL CELL LUNG CANCER WITH UNCOMMON EGFR MUTATIONS IN VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Vu Ha Thanh¹, Nguyen Thi Thai Hoa^{1,2}

Ngày nhận bài:

20/7/2022

Ngày chỉnh sửa:

15/8/2022

Chấp thuận đăng:

25/8/2022

Tác giả liên hệ:

Vũ Hà Thanh

Email:

hathanhbvk@gmail.com SĐT:
0912728556

The study was designed to evaluate the response rate, time of treatment failure and adverse effects of second - generation TKIs (Afatinib) in a group of patients with advanced stage non - small cell lung cancer (NSCLC), carrying uncommon EGFR gene mutations at Vietnam National Cancer Hospital.

Patients and methods: 25 patients were diagnosed with stage IIIC-IV non - small cell lung cancer (AJCC 8th), histopathology is adenocarcinoma, with uncommon EGFR gene mutations, treated with second - generation TKIs at Vietnam National Cancer Hospital from January 2018 to March 2022

Kết quả điều trị Afatinib bước 1 trên ung thư phổi không tế bào nhỏ...

Results: The response rate reached 72% and the disease control rate was 92%. The median time of treatment free survival (mTTF) was 16.1 ± 4.3 months. 52% of patients had compounded mutation, 48% carried a single mutation. The three mutation kind with the highest prevalence were G719X (60%), S768I (44%), L861Q (16%). There were no significant differences in disease response, disease control and mTTF between the rare mutation subgroups. The double mutant had a significant mTTF of 19.1 months compared with the single mutant (7.3 months), $p = 0.037$.

Conclusion: First line of Afatinib treatment is effective in Vietnamese patients with advanced stage NSCLC with uncommon EGFR mutations. This choice of treatment had a good response and prolonged TTF with manageable toxicity. However, our results need to be further supported by further studies with larger sample sizes.

Keywords: Non - small cell lung cancer, advanced stage, uncommon EGFR mutation, second generation TKIs, Afatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2018, ung thư phổi là một trong số những bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất. Tại Việt Nam, mỗi năm phát hiện 23000 ca mới và 21000 ca tử vong. Thể mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư phổi không tế bào nhỏ, chiếm khoảng > 80% trong đó nhiều nhất là ung thư biểu mô tuyến (chiếm khoảng 40%) [1, 2].

Trước những năm 2000, điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa tại Việt Nam chủ yếu là dựa trên các phác đồ hóa trị có platinum kinh điển, nhưng tỷ lệ đáp ứng thấp và độc tính cao. Từ những năm 2000, với sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử, nhiều đột biến gen trong ung thư phổi được phát hiện, mở ra các hướng điều trị mới cho bệnh nhân. Đột biến EGFR (epidermal growth factor receptor - thụ thể tăng trưởng biểu mô) có tỷ lệ gặp lớn nhất, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân gốc Châu Á trong đó có Việt Nam khoảng 40 - 60%. Khoảng 90% đột biến của gen EGFR là đột biến mất đoạn trên exon 19 (Del19) và đột biến L858R. Các đột biến khác được gọi là các đột biến hiếm gặp chiếm khoảng 10%, thường nằm trên exon như 18, 20, 21 [3]. Các thuốc điều trị kháng EGFR được FDA phê duyệt cho điều trị hiện nay là Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib... [4 - 8]. Các thuốc này là những thuốc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư dựa trên ức chế thụ thể EGFR tyrosine kinase. Tuy nhiên, các đột biến EGFR khác nhau liên quan đến sự nhạy cảm khác nhau với các Tkis. Không phải Tkis nào cũng có hiệu quả cho tất cả các nhóm đột biến [3, 9 - 13]. Các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân có đột

biến hiếm gặp hầu hết đều có số lượng mẫu nhỏ, kết quả còn chưa nhất quán, do đó vẫn cần thêm nhiều các nghiên cứu.

Afatinib, một chất ức chế Tyrosine kinase, liên kết cộng hóa trị và ức chế không hồi phục các tín hiệu từ homo và heterodimer hình thành bởi các thành viên thuộc nhóm ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 và ErbB4, tác động thông qua các con đường nội bào được kết nối để kiểm soát sự tăng sinh tế bào và sự sống sót của các tế bào ung thư [14, 15]. Afatinib đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa ở cả nhóm đột biến thường gặp và nhóm hiếm gặp. Phân tích gộp của Yang hồi cứu trên nhóm bệnh nhân có đột biến hiếm gặp trong quần thể bệnh nhân Luxlung 2,3,6 cho thấy Afatinib giúp kéo dài sống thêm không bệnh tiến triển lên 10.7 tháng.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu hay thống kê về hiệu quả điều trị thuốc Afatinib trên nhóm bệnh nhân có đột biến hiếm. Với lý do này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR tại vị trí hiếm gặp, được điều trị với thuốc TKIs thế hệ 2 - Afatinib nhằm đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển; và đánh giá một số tác dụng không mong muốn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

25 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIC-IV (AJCC 8th), mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến hiếm của gen EGFR, chưa từng nhận liệu pháp điều trị toàn thân giai

Bệnh viện Trung ương Huế

đoạn 4 trước đó, được điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ II tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 3/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN; Loại mô bệnh học là UTBM tuyến; Có ít nhất 1 đột biến gen EGFR vị trí hiếm gặp; Chẩn đoán giai đoạn IIIC - IV, tuổi > 18, PS 0 - 3; Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị; Trường hợp có di căn não không có triệu chứng hoặc đã được kiểm soát triệu chứng ổn định trước khi điều trị TKIs.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKIs; Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc ko thực hiện đủ liệu trình điều trị; Mang đột biến T790M hoặc INS20 đơn độc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu với cỡ mẫu: thuận tiện

Các bước tiến hành: (1) Bệnh nhân được hỏi tiền sử, khám lâm sàng, các xét nghiệm đánh giá bilan toàn thân (công thức máu, sinh hóa máu, xét nghiệm mang thai nếu cần), các xét nghiệm đánh giá di căn toàn thân (CTScanner, cộng hưởng từ, xạ hình xương), các xét nghiệm chỉ điểm khối u (CEA, CYFRA21-1). (2) Bệnh nhân phù hợp được khởi trị thuốc Afatinib 1 viên 20mg hoặc 30mg hoặc 40mg mỗi ngày đường uống. Sau 1 tháng nếu dung nạp thuốc tốt có thể giữ nguyên liều hoặc điều chỉnh tăng lên 10mg/ngày mỗi tháng đến khi đạt liều tối đa là 40mg/ngày. Bệnh nhân được điều trị liên tục chỉ với Afatinib cho đến khi được xác định tiến triển qua thang điểm RECIST 1.1, xuất hiện độc tính không thể dung nạp hoặc bệnh nhân mong muốn rút khỏi nghiên cứu. (3) Đột biến gen EGFR được xác định bằng 1 trong 3 kỹ thuật sau: Giải trình tự gen (Direct sequencing) hoặc PCR-RT (Peptide nucleic acid - mediated polymerase chain reaction clamping) hoặc NGS (next - generation sequencing). (4) Đánh giá tại thời điểm chẩn đoán: không quá 4 tuần trước khi khởi trị.

Giảm liều và ngừng thuốc do độc tính: theo hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất (công ty Boehringer Ingelhei).

2.3. Đánh giá kết quả

Khám lâm sàng, xét nghiệm máu định kỳ được tiến hành mỗi 2 đến 4 tuần.

Đáp ứng của tổn thương đích được đánh giá

bằng CT Scanner, cộng hưởng từ lặp lại 8 tuần đến 12 tuần sau khi bắt đầu Afatinib. Tiếp sau đó, đánh giá lặp lại mỗi 12 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc giảm triệu chứng, tùy điều kiện nào xảy ra trước đó. Theo dõi thời gian điều trị từ lúc bắt đầu đến khi dừng điều trị Tkis do tiến triển trên hình ảnh và/hoặc tiến triển trên lâm sàng.

Thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển (TTF) được xác định là thời gian bắt đầu sử dụng Afatinib cho đến khi bệnh nhân được nghiên cứu viên đánh giá là tiến triển bệnh theo tiêu chuẩn RECIST1.1, và/hoặc có tiến triển biểu hiện trên lâm sàng được nghiên cứu viên chỉ định ngừng thuốc hoặc khi có thông tin cuối cùng ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Biến cố bất lợi (Adverse events - AEs) được ghi nhận qua bảng kiểm thông qua khám lâm sàng và các xét nghiệm, mức độ được đánh giá dựa trên thang điểm CTAE 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Averse Events).

2.4. Xử lý số liệu: Các biến phân loại được biểu thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Các biến liên tục được biểu thị bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị với phạm vi tùy thuộc về tính bình thường của phân phối các biến. Phương pháp KaplanMeier được sử dụng để xác định mTTF và mOS. Sự khác biệt giữa các biến phân loại là được kiểm tra bằng kiểm tra Chi - Squared hoặc kiểm tra Fisher Exact. Đối với biến liên tục, sự khác biệt được so sánh sử dụng thử nghiệm t độc lập hoặc thử nghiệm Mann - Whitney U.

Số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0 dành cho Windows phiên bản 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, Hoa Kỳ).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (N=25)
Tuổi trung bình, năm (phạm vi)	60 (29 - 78)
Giới	
Nam	20 (80)
Nữ	5 (20)
Chỉ số toàn trạng (ECOG)	

Kết quả điều trị Afatinib bước 1 trên ung thư phổi không tế bào nhỏ...

Đặc điểm	Số bệnh nhân (N=25)
0	12 (48)
1	13 (52)
Tình trạng hút thuốc	
Chưa từng	19 (76)
Đã/Đang hút	6 (24)
Đột biến gen EGFR	
G719X	15 (60)
G719X	6
G719X + S768I	9
S768I	11 (44)
S768I + G719X	9
S768I + G719S	2
L861Q	4 (16)
L861Q	3
L861Q + G719C	1
G719S + S768I	2 (8)
G719C + L861Q	1 (4)
G719A	1 (4)
T263P	1 (2)
A750P	2 (8)
A750P	1
A750P + Del19	1
Đột biến kép	
Có	13 (52)
Không	12 (48)
Di căn não	3 (12)
Giai đoạn	
IIIC	1 (4)
IV	24 (96)

EGFR, epidermal growth factor receptor; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng: số lượng (%)

Tuổi trung bình là 60 tuổi (phân bố từ 29 đến 78) trong đó 80% là nam. Có 19 bệnh nhân (76%) trong số 25 người chưa từng hút thuốc. 48% ECOG = 0, 52% ECOG = 1, không có bệnh nhân nào tại thời điểm bắt

đầu điều trị với Afatinib có ECOG ≥ 2 . Trong số 25 bệnh nhân, 96% là bệnh nhân ở giai đoạn 4, chỉ có 1 bệnh nhân (4%) giai đoạn IIIC. Có 3 bệnh nhân (12%) đã có di căn não tại thời điểm chẩn đoán.

Ba loại đột biến có tỷ lệ cao nhất là G719X (60% - 15 bệnh nhân), S768I (44% - 11 bệnh nhân) và L861Q (6% - 4 bệnh nhân). Các loại đột biến còn lại là G719S (4% - 2 bệnh nhân), A750P ((8% - 2 bệnh nhân), G719A, T263P, G719C (cùng chiếm 4% - 1 bệnh nhân).

Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến đơn độc và đột biến kép gần tương đương (lần lượt là 52% và 48%), tổ hợp có tần suất gặp cao nhất là G719X + S768I (36% - 9 trường hợp).

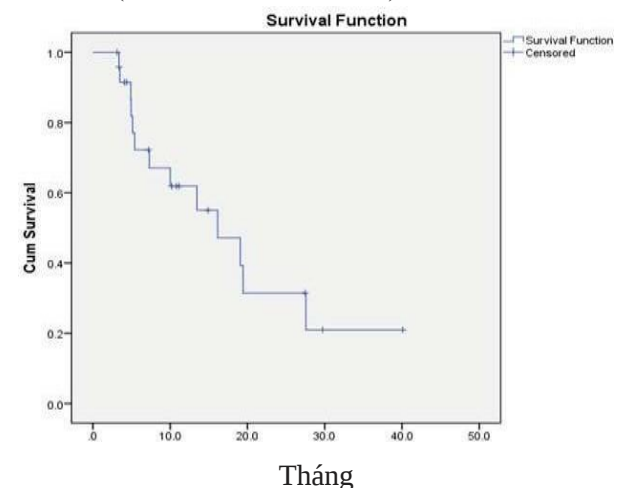
3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng sau 8 - 12 tuần và tỷ lệ kiểm soát bệnh

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 25)
Hoàn toàn	0 (0)
Một phần	18 (72)
Ổn định	5 (20)
Bệnh tiến triển	2 (8)
Tổng	25 (100)

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng: số lượng (%)

Tỷ lệ đáp ứng đạt 72% trong đó không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 92%. 2 bệnh nhân tiến triển ngay sau lần đánh giá đầu tiên (sau 8 - 12 tuần điều trị) chiếm 8%.



Hình 1: Biểu đồ Kaplan - Meir cho thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển

Trung vị thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển đạt $16,1 \pm 4,3$ tháng.

Bảng 3: Các phân tích đơn biến về ORR và DCR theo các đặc điểm đột biến gen

Đặc điểm	ORR, No. (%)	*p-value	DCR	*p-value
Loại đột biến EGFR				
G719X (n=15) S768I (n=11) L868Q (n=4) Khác (n=4)	12 (80) 10 (90.9) 2 (50) 2 (50)	0.111	15 (100) 11(100) 4 (100) 2 (50)	0.108
Đặc điểm đột biến				
Đột biến đơn Đột biến kép G719X + S768I S768I + G719S L861Q + G719C A750P + Del19	7 (58.3) 11 (84.6) 8 (88.9) 2 (100) 1 (100) 0	0.249	11 (91.7) 12 (92.3) 9 (100) 2 (100) 1 (100) 0	0.265

ORR, tỷ lệ đáp ứng; DCR, tỷ lệ kiểm soát bệnh; EGFR, epidermal growth factor receptor. *p-value of Chi - squared test.

Đột biến S768I và đột biến G19X là hai là nhóm có tỷ lệ đáp ứng cao nhất (lần lượt là 90.9% và 80%). Đột biến L868Q các loại đột biến còn lại cùng có tỷ lệ đáp ứng đạt 50%. Những bệnh nhân có đột biến kép có tỷ lệ đáp ứng cao hơn đột biến đơn lẻ (58.3% so với 84.6%). Tất cả khác biệt giữa các dưới nhóm về ORR, DCR đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$.

Bảng 4: Phân tích TTF theo đặc điểm đột biến gen

Đặc điểm	Số bệnh nhân, No. (%)	mTTF (tháng)	Giá trị p*
Loại đột biến EGFR			
G719X (n=15) S768I (n=11) L868Q (n=4) Khác (n=4)	15 (60) 11 (44) 4 (16) 4 (16)	16.1 27.6 19.1 7.3	0.697
Đặc điểm đột biến			
Đột biến đơn Đột biến kép G719X + S768I S768I + G719S L861Q + G719C A750P + Del19	3 (21) 22 (79) 9 2 1 1	7.3 19.1 16.1 10 19.1 NR	0.037 0.243

mTTF, thời gian điều trị cho đến khi bệnh tiến triển; EGFR epidermal growth factor receptor.

*p-value of Chi - square test.

mTTF của các nhóm đột biến gen lần lượt là S768I (27.6 tháng), L868Q (19.1 tháng), G719X (16.1 tháng) và nhóm các đột biến còn lại (7.3 tháng), khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0.05$). Bệnh nhân mang đột biến kép có thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển (TTF) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang đột biến đơn (19.0 tháng so với 7.3, $p = 0.037$). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về TTF giữa các tổ hợp đột biến kép với $p > 0.05$.

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 5: Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Số lượng bệnh nhân N=25	
	No.	%
Tiêu chảy	8	32
≥ Độ 3	0	0
Độc tính da	5	20
≥ Độ 3	0	0
Viêm móng	5	20
≥ Độ 3	2	8
Viêm niêm mạc miệng	2	8
≥ Độ 3	0	0
Tăng ALT/AST	1	4
≥ Độ 3	0	0

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng: số lượng (%)

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là tiêu chảy, chiếm 32%. Tổn thương da và viêm móng cũng gặp trên 20% trường hợp. Viêm niêm mạc miệng gặp trên 2 bệnh nhân, chiếm 8%. Tăng men gan có tỷ lệ gặp thấp, quan sát được trên 1 bệnh nhân, chiếm 4%.

Tác dụng phụ độ 3 chỉ gặp trên 2 bệnh nhân trong số 25 người. Không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị và loại khỏi nghiên cứu do gặp độc tính không thể kiểm soát.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 25 bệnh nhân, tỷ lệ đột biến đơn độc và đột biến kép là gần tương đương (lần lượt là 52% và 48%), tổ hợp có tần suất gặp cao nhất là G719X + S768I (36%). Kết quả này giống với tổng kết của Janning trên 856 bệnh nhân có đột biến EGFR không thường gặp tại Đức: G719X + S768I gặp trong 25% các trường hợp, cao nhất trong các loại tổ hợp đột biến EGFR. Ngoài ra, kết quả của chúng tôi cho thấy ba vị trí đột biến có tỷ lệ gặp cao nhất lần lượt là G719X (60%), S768I (44%), L861Q (16%). Các ghi nhận đã được công bố trước đó tại Nhật, Đài Loan, Pháp chỉ ra rằng các đột biến EGFR hiếm xuất hiện trong 10% các trường hợp (đã loại trừ Del19 và L858R), thường không đồng

nhất, tần suất thấp, hay có đột biến kép [17]. Phân tích hồi cứu của Yang và cộng sự về hiệu quả của Afatinib trên nhóm đột biến không thường gặp của gen EGFR cũng đưa ra nhận định 3 nhóm đột biến có tần suất nhiều nhất là G719X, L861Q và S768I [18]. Nghiên cứu trên Nghiên cứu của Beau - Faller và cs tại Pháp, trong số 102 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến hiếm gen EGFR, G719X là đột biến nhạy thuốc có tỷ lệ gặp cao nhất (28%) [19]. Nghiên cứu của Wolfgang và cs trên 54 bệnh nhân có đột biến hiếm gặp gen EGFR, 3 vị trí đột biến hay gặp nhất lần lượt là G719X (42%), L881Q (24%) và S768I (5,6%), đột biến kép tìm thấy trong 38% các trường hợp [20].

Tỷ lệ đáp ứng đạt 72%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 92% và trung vị thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển (mTTF) đạt $16,1 \pm 4,3$ tháng. Việc đánh giá mTTF là phù hợp với thực tế thực hành lâm sàng có nhiều khác biệt so với các thử nghiệm lâm sàng tiêu chuẩn với điều kiện theo dõi và đánh giá chặt chẽ. Đa phần trong thực tế điều trị, việc đánh giá mPFS (thời gian sống thêm không bệnh tiến triển) khó có thể đạt được do các vấn đề như: điều kiện kinh tế, chi trả bảo hiểm, mong muốn của bệnh nhân, khoảng cách địa lý, dịch Covid-19... Đôi khi việc đánh giá ngay tại thời điểm xuất hiện nghi ngờ tiến triển khó thực hiện mà thường diễn ra tại thời điểm hẹn khám lại của thầy thuốc dẫn đến mốc dừng điều trị không phải là PFS mà là TTF.

Thực tế, có quá ít dữ kiện thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của Tkis cho nhóm đột biến hiếm. Trong nghiên cứu NEJ002, tỷ lệ đáp ứng của Tkis thế hệ 1 (Gefitinib) trên những bệnh nhân có đột biến G719X và L861Q chỉ đạt 20% và mPFS là 2,2 tháng. Wu và cs cũng ghi nhận được tỷ lệ đáp ứng đạt 57.1% và mPFS là 6,0 tháng trên những bệnh nhân có đột biến Gly719 or Leu861. Trong khi đó, một phân tích hậu kiểm của Yang từ LUX - Lung 2, 3 và 6 chỉ ra rằng Afatinib có hoạt tính ở những bệnh nhân có đột biến gen EGFR không phổ biến [18]. Bệnh nhân có các đột biến không phổ biến chính (G719X, L861Q và S768I) điều trị Afatinib bước 1 có thể đạt được PFS trung bình là 10,7 tháng (KTC 95% 5,6 - 14,7). Điều này được hỗ trợ thêm bởi một phân tích trên cơ sở dữ liệu tổng hợp khác, trong đó Afatinib đã chứng minh hiệu quả trên đột biến không phổ biến chính (mTTF = 10,8 tháng; KTC 95%: 8,1 - 16,6;

ORR = 60,0%) và đột biến phức hợp (mTTF = 14,7 tháng; KTC 95%: 6,8-18,5; ORR = 77,1%) ở 315 bệnh nhân chưa từng sử dụng EGFR Tkis [21]. Osimertinib là thuốc Tkis thế hệ 3 cũng được FDA phê duyệt cho chỉ định điều trị bước 1 UTPKTBN có đột biến EGFR hiếm gặp sau nghiên cứu Phase 2 của Jang Ho Cho và cộng sự tại Hàn Quốc: tỷ lệ đáp ứng là 50% và mPFS là 8,2 tháng, khiêm tốn hơn nhiều so với hiệu quả của thuốc này trên đột biến thường gặp [12]. Nghiên cứu đòi thực của Wolfgang và cs trên 54 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn 4, có đột biến EGFR hiếm, điều trị bằng Afatinib bước 1, tỷ lệ đáp ứng là 59%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 91%, mPFS đạt 10,7 tháng [20]. Ghi nhận của chúng tôi cho thấy kết cục về trung vị thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển của Afatinib đạt 16,1 tháng, tuy nhiên vẫn khó để đưa ra các so sánh do số lượng mẫu hạn chế (25 bệnh nhân), đánh giá của chúng tôi là mTTF khác với mPFS và trên hết, nhóm đột biến hiếm được đánh giá là nhóm có sự phức tạp về biến thể, vẫn thiếu nhiều thông tin khoa học về nhóm này.

90% đột biến EGFR thường xảy ra ở vị trí Del 19 hoặc L858R, các đột biến hiếm chỉ chiếm khoảng 10% nhưng các dữ kiện về sinh học và các báo cáo invitro lại cho thấy đột biến EGFR tạo thành một nhóm biến đổi di truyền không đồng nhất từ đó có thể dẫn đến tác động khác nhau của thuốc điều trị [17, 22]. Nghiên cứu trên 856 trường hợp UTPKTBN có đột biến EGFR không thường từ 12 trung tâm ở Đức kết luận: độ nhạy cảm của chúng với các chất ức chế EGFR - tyrosine kinase (Tkis) là rất không đồng nhất: với nhóm đột biến G719X, S768I và L869Q, Afatinib cho mPFS dài hơn (12 tháng) so với Erlotinib (3.8 tháng), Gefitinib (9.1 tháng) và Osimertinib (5.0 tháng); với nhóm đột biến cực hiếm còn lại của gen EGFR, Gefitinib cho mPFS cao hơn vượt trội (16 tháng) so với các Tkis còn lại: Erlotinib (3.1 tháng); Afatinib (5.9 tháng), Osimertinib (6.8 tháng) [23]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích dưới nhóm thấy rằng ORR và mTTF đạt được khi điều trị với Afatinib tốt nhất ở nhóm có đột biến S768I, G719X và L868Q (lần lượt là 90.9% - 27.6 tháng; 60% - 16.1 tháng, 50% - 19.1 tháng). Nếu so sánh với kết quả dưới nhóm của nghiên cứu tổng hợp của Yang từ Luxlung 2,3,6 chúng tôi thấy có nhiều sự tương đồng. Yang cho

kết quả về ORR và mPFS đạt được tốt hơn đáng kể ở nhóm G719X và S768I (lần lượt là 100%-14.7 tháng và 78%-13.8 tháng) so với nhóm L861Q (ORR đạt 56%, mPFS đạt 8.2 tháng). Nghiên cứu của Jang và cs trong nghiên cứu pha 2 về hiệu quả của Osimertinib trên đột biến hiếm cũng cho thấy những khác biệt về hiệu quả giữa các loại đột biến. ORR và mPFS ở các nhóm đột biến G179X, L869Q và S768I lần lượt là 53% - 8.2 tháng, 78% - 15.2 tháng và 38% - 12.3 tháng [12].

Thực hành của chúng tôi cũng đưa ra bằng chứng về khả năng dung nạp tốt với Afatinib ở bệnh nhân Việt Nam ngay cả khi điều trị cho nhóm bệnh nhân có đột biến hiếm gặp. Các độc tính thường gặp nhất là tiêu chảy (32%), tiếp theo là phát ban da (20%), viêm móng (20%), viêm niêm mạc miệng (8%) và tăng men gan (4%), tương ứng. Không có độc tính cấp độ 4. Chỉ có hai bệnh nhân mắc chứng viêm móng độ 3. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nhiều so với 36 - 57% trong các thử nghiệm lâm sàng [18, 24 - 26]. Điều này có thể là do các bác sĩ lâm sàng đã quen dần với Afatinib và có nhiều kinh nghiệm hơn trong việc lựa chọn liều khởi trị, điều chỉnh liều theo dung nạp và quản lý các tác dụng phụ liên quan đến thuốc. Thực hành của chúng tôi có thể khởi đầu với thấp hơn liều tiêu chuẩn để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân, sau đó theo dõi việc duy trì hoặc tăng liều để có thể giữ liều tối ưu với ít độc tính hơn cho bệnh nhân trong việc kiểm soát bệnh. Điều này có vẻ hiệu quả với bệnh nhân Việt Nam và khiến các bác sĩ lâm sàng yên tâm.

Tuy nhiên, có một số hạn chế trong nghiên cứu này. Thứ nhất, bản chất hồi cứu và quy mô mẫu nhỏ của nghiên cứu có thể dẫn đến sự sai lệch không thể tránh khỏi. Thứ hai, chỉ 52% bệnh nhân có tiến triển của bệnh được đánh giá. Cần có một nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để các kết luận có mức độ tin cậy cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị Afatinib bước 1 có hiệu quả ở bệnh nhân Việt Nam mắc UTPKTBN giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR hiếm gặp. Điều trị này lại đáp ứng tốt và TTF kéo dài với các độc tính có thể quản lý được. Kết quả của chúng tôi cần được hỗ trợ thêm bằng nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. (IARC) G. Section of Cancer Information. 2018.
2. Bùi Diêu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam 2004 - 2008 qua số liệu của 6 vùng. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2010.
3. Prof James C-H Yang M, Lecia V Sequist, MD, Sarayut Lucien Geater, MD, Prof Chun-Ming Tsai, MD, Prof Tony Shu Kam Mok, MD, Prof Martin Schuler, MD et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16:830-838.
4. Zhou C WY-L, Chen G, et al. OPTIMAL, Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12:735-742.
5. Rosell R CE, Gervais R, et al Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239.
6. Mok TS WY, Thongprasert S, et al Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361: 947.
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.
8. James Chih-Hsin Yang M, PhD, Martin Schuler, MD, Sanjay Popat, FRCP, PhD, Keunchil Park, MD, Angela Märten, PhD, Edward S. Kim, MD. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *Journal of Thoracic Oncology*. January 10, 2020;15:803-815.
9. Helena Čoupková RV. Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare EGFR (in exon 18-T179X) Mutation - a Case Report. 2018;31:380-383.
10. Jang Ho Cho M, 2; Sung Hee Lim, MD3; Ho Jung An, MD, PhD4; Ki Hwan Kim, MD5; Keon Uk Park, MD, PhD6; Eun Joo Kang, MD, PhD7; Yoon Hee Choi, MD8; Mi Sun Ahn, MD9; Myung Hee Lee, PhD10; Jong-Mu Sun, MD, PhD1; Se-Hoon Lee, MD, PhD1; Jin Seok Ahn, MD, PhD1; Keunchil Park, MD, PhD1; and Myung-Ju Ahn, MD, PhD. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2019;1:488-495.
11. Nicolas Floc'h SL, Sue Bickerton, Afshan Ahmed, Jonathan Orme, Jelena Urosevic, Matthew J. Martin, Darren A.E. Cross, Byoung Chul Cho and Paul D. Smith. Osimertinib, an Irreversible Next-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, Exerts Antitumor Activity in Various Preclinical NSCLC Models Harboring the Uncommon EGFR Mutations G719X or L861Q or S768I. *Molecular Cancer Therapeutics*. November 2020;19:2298-307.
12. Jang Ho Cho M, 2; Sung Hee Lim, MD3; Ho Jung An, MD, PhD4; Ki Hwan Kim, MD5; Keon Uk Park, MD, PhD6; Eun Joo Kang, MD, PhD7; Yoon Hee Choi MMSA, MD9; Myung Hee Lee, PhD10; Jong-Mu Sun, MD, PhD1; Se-Hoon Lee, MD, PhD1; Jin Seok Ahn M, PhD1; Keunchil Park, MD, PhD1; and Myung-Ju Ahn, MD, PhD. <OSIMERTINIB uncommon mutation.jco.19.00931.pdf>. *J Clin Oncol*. 2019:488-495.
13. Greulich H, Chen T-H, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and-resistant EGFR mutants. *PLoS medicine*. 2005;2:e313.
14. Hirsch FR V-GM, Bunn PA, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003;21:3798-3807.
15. Rosselle T Dungo 1 GMK. Afatinib: first global approval. *Pubmed.gov*. 2013 Sep;73:1503-15.
16. <Giotrif-VN PI--Thông tin kê toa mới.pdf>.
17. Ikemura S, Yasuda H, Matsumoto S, Kamada M, Hamamoto J, Masuzawa K, et al. Molecular dynamics simulation-guided drug sensitivity prediction for lung cancer with rare EGFR mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116:10025-10030.
18. Yang JC SL, Geater SL, et al. : 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*. 2015:830-838.
19. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert A-M, Nanni-Metellus I, Lacave R, Lacroix L, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Annals of oncology*. 2014;25:126-131.
20. Brückl W, Laack E, Hoffmann C, Zhou C, Wu Y-L. Afatinib in EGFR mutation-positive NSCLC harboring uncommon

- mutations: experience in ‘real-world’ clinical practice.
21. Yang JC-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-HI, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. 2012;13:539-548.
 22. Kohsaka S, Nagano M, Ueno T, Suehara Y, Hayashi T, Shimada N, et al. A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. *Science translational medicine*. 2017;9:eaan6566.
 23. Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C, Delpy P, Tufman A, Velthaus-Rusik J-L, et al. Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Annals of Oncology*. 2022.
 24. Halmos B, Tan EH, Soo RA, Cadranet J, Lee MK, Foucher P, et al. Impact of afatinib dose modification on safety and effectiveness in patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC: Results from a global real-world study (RealGiDo). *Lung Cancer*. 2019;127:103-111.
 25. Wu YL ZC, Hu CP, Feng J, et al. 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* 2014 Feb;15:213-222.
 26. Yang J-H, Sequist L, Zhou C, Schuler M, Geater SL, Mok T, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. 2016;27:2103-2110.