

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

Nguyễn Tuấn Anh¹, Nguyễn Thị Thái Hòa^{2,3}, Vũ Hà Thanh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, TP Hà Nội

²Khoa Nội 2, Bệnh viện K, TP Hà Nội

³Bộ môn Ung thư, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, TP Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa phần đột biến gen EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là Del19 và L858R, các đột biến hiếm gặp khác chỉ khoảng 10% - 20%. Afatinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2 được phê duyệt trong điều trị UTPKTBN, giai đoạn muộn, có đột biến EGFR hiếm gặp. Cần thêm nhiều nghiên cứu đời thực để đánh giá hiệu quả của chỉ định này tại Việt Nam.

Đối tượng, phương pháp: 58 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIC - IV (AJCC 8th), loại ung thư biểu mô tuyến, có đột biến gen EGFR hiếm gặp, tại bệnh viện K, từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 12 năm 2023, theo dõi đến tháng 5 năm 2024.

Kết quả: Đột biến đơn chiếm 63,8%; đột biến kép chiếm 36,2%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 62%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh giữa nhóm đột biến đơn với đột biến kép. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) của toàn bộ nhóm nghiên cứu là $11,8 \pm 1,3$ tháng. Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân đột biến gen đơn kém hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm đột biến gen kép, lần lượt là $10,3 \pm 2,7$ tháng và $14,2 \pm 1,8$ tháng ($p = 0,008$).

Kết luận: Afatinib bước 1 có hiệu quả tốt về đáp ứng, kiểm soát bệnh và mPFS trên bệnh nhân Việt Nam mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR hiếm gặp.

Từ khóa: Afatinib, Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn tiến xa, EGFR, đột biến hiếm.

ABSTRACT

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

Nguyen Tuan Anh¹, Nguyen Thi Thai Hoa^{2,3}, Vu Ha Thanh^{1,2}

Background: Most EGFR mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) are Del19 and L858R, with other uncommon mutations comprising only about 10%-20%. Afatinib, a second-generation tyrosine kinase inhibitor, approved for treating advance - stage NSCLC with uncommon EGFR mutations. Further real-world studies are needed to evaluate the effectiveness of this treatment indication in Vietnam.

Method: 58 patients diagnosed with stage IIIC - IV (AJCC 8th edition) NSCLC, Adenocarcinoma subtype, with uncommon EGFR mutations at K Hospital from January 2018 to December 2023, followed up until May 2024

Results: Single mutations accounted for 63.8% while compound mutations accounted for 36.2%. The objective response rate was 62%, and disease control rate was 84.4%. There was no difference in response rate or disease control

Ngày nhận bài: 11/6/2024. Ngày chỉnh sửa: 23/7/2024. Chấp thuận đăng: 01/8/2024

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tuấn Anh. Email: banhmyhoc16@gmail.com. ĐT: 0358864486

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

between the single mutation group and the compound mutation group. The median progression-free survival (mPFS) for the study group was 11.8 ± 1.3 months. The median PFS in the single mutation group was significantly shorter compared to the compound mutation group, at 10.3 ± 2.7 months and 14.2 ± 1.8 months, respectively ($p = 0.008$).

Conclusion: Afatinib as first-line treatment shows good efficacy in terms of response, disease control, and median progression-free survival (mPFS) in Vietnamese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations.

Keywords: Afatinib, non-small cell lung cancer, advanced stage, EGFR, uncommon mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất thế giới theo dữ liệu từ Globocan 2022. Ung thư phổi chia thành 2 nhóm chính theo mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80 - 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 10 - 15% [1].

Điều trị UTPKTBN là sự kết hợp đa mô thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân và chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng. Yếu tố chính để đưa ra phương pháp điều trị là giai đoạn bệnh. Trước những năm 2000, điều trị UTPKTBN giai đoạn 4 chủ yếu dựa trên hóa trị độc tế bào với hiệu quả tương đối hạn chế và độc tính cao. Với sự phát triển của sinh học phân tử đã mở ra cánh cửa cho một loạt phương pháp điều trị mới, đặc biệt là những bệnh nhân có đột biến gen. Đột biến gen EGFR chiếm khoảng 40-60% ở bệnh nhân Châu Á và khoảng 20% ở người Châu Âu/Bắc Mỹ. Đa phần đột biến gen này là đột biến mất đoạn exon 19 (Del19) và đột biến L858R tại exon 21, gọi chung là đột biến thường gặp, chiếm khoảng 80 - 90%. Khoảng 10% còn lại là các đột biến EGFR hiếm nằm trên exon 18, 20 và 21 [2].

Afatinib là thuốc TKI thế hệ 2, ức chế không thuận nghịch thuộc họ ErbB (HER2, EGFR, ErbB3, ErbB4), nó tương tác cộng hóa trị với miền tyrosine kinase của các thụ thể này, dẫn đến sự bất hoạt của chúng và ngăn chặn các con đường truyền tín hiệu xuôi dòng liên quan đến sự phát triển và tồn tại của tế bào ung thư [3, 4]. Hiện nay, Afatinib và Osimertinib đều được phê duyệt dùng cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR hiếm. Afatinib là sự lựa chọn phù hợp với hoàn cảnh tại Việt Nam do giá thành thấp hơn và được BHYT chi trả.

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của Afatinib trên nhóm

bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR hiếm gặp nhưng được thực hiện đơn lẻ với cỡ mẫu nhỏ. Nhằm cung cấp thêm nhiều thông tin chuyên sâu hơn cho các nhà lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, trung vị sống thêm không bệnh tiến triển của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR hiếm gặp được điều trị Afatinib.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn muộn, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến gen EGFR loại hiếm gặp, được điều trị bước 1 bằng Afatinib tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 12 năm 2023, theo dõi đến tháng 5 năm 2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định là UTPKTBN bằng mô bệnh học; Giai đoạn IIIC/IV theo AJCC 8th; Loại mô học là UTBM tuyến; Có ít nhất 1 đột biến gen EGFR ở vị trí hiếm gặp - được định nghĩa là các đột biến không phải Del19 và L858R; Chưa từng điều trị liệu pháp toàn thân cho giai đoạn tái phát/di căn trước đó; Tuổi > 18 tuổi, thể trạng PS 0 - 3 (theo ECOG); Chức năng gan, thận và huyết học trong giới hạn cho phép điều trị; Trong trường hợp di căn não không triệu chứng hoặc đã được kiểm soát ổn định trước khi điều trị bằng TKIs.

Tiêu chuẩn loại trừ: Suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKIs. Đối thuốc không do tiến triển hoặc độc tính. Mang đột biến T790M đơn độc. Bệnh nhân có hai ung thư trở lên. Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu có theo dõi dọc. Chọn mẫu: thuận tiện.

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

Tiền hành: Bệnh nhân được hỏi tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm, sinh thiết để có chẩn đoán xác định. Đột biến gen EGFR được xác định bằng kỹ thuật NGS hoặc PCR.

Thuốc điều trị: Afatinib với liều khởi đầu 40mg hoặc 30mg hoặc 20mg.

Điều chỉnh liều: Tăng liều: Sau 1 tháng khởi trị nếu không xuất hiện độc tính hoặc không có độc tính nào từ độ 2 trở lên, tăng lên liều tối đa 40mg/ngày. Giảm liều: theo khuyến cáo nhà sản xuất dựa trên sự dung nạp của bệnh nhân và không có quy định về số lần chỉnh liều.

2.3. Đánh giá kết quả 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 thăm khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị: Tiêu chuẩn chính: Tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective Response Rate - ORR), thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression Free Survival - PFS). Tiêu chuẩn phụ: Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR)

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê: trung bình, độ lệch chuẩn, min, max. Thời gian sống thêm tính toán dựa trên phương pháp Kplan - Meier.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	n = 58 (100%)
Tuổi trung bình (mean,SD)	61.8 ± 6.4 (42 - 73)
Tuổi < 65	36 (70,7)
Tuổi ≥ 65	22 (29,3)
Giới	
Nam	42 (74,2)
Nữ	16 (25,8)
Tình trạng hút thuốc	
Có	28 (48,3)
Không	30 (51,7)

Đặc điểm	n = 58 (100%)
Di căn não	
Có	17 (29,3)
Không	41 (70,7)
Đột biến gen EGFR	
Đột biến đơn	37 (63,8)
G719X (G719A, G719S, G719C,...)	14 (24,2)
L861Q	12 (20,7)
S768I	2 (3,4)
Đột biến đơn khác	9 (15,5)
E734Q	1 (1,7)
A750P	1 (1,7)
L747P	1 (1,7)
L858Q	1 (1,7)
T263P	1 (1,7)
A767_V769dup	2 (3,4)
S768_D770dup	1 (1,7)
E709_T710delinsD	1 (1,7)
Đột biến kép	21 (36,2)
G719X (G719A, G719S, G719C,...) + S768I	14 (24,2)
G719X + L861Q	1 (1,7)
G719A + E709G	1 (1,7)
G719C + E709A	1 (1,7)
D761N + D855N	1 (1,7)
L747S + H1047R	1 (1,7)
H773L + V774M	2 (3,4)
Giai đoạn	
IIIC	1 (1,7)
IV	57 (98,3)

EGFR, epidermal growth factor receptor
58 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Tuổi trung bình 61,8 tuổi, cao nhất là 73 tuổi, thấp nhất

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

là 43 tuổi. Nam giới chiếm 74,2%. 27 bệnh nhân (53,4%) có tiền sử hút thuốc lá. Một bệnh nhân ở giai đoạn IIIC và 17 bệnh nhân đã có di căn não. G719X là đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất với 24,2%, tiếp theo là L861Q chiếm 20,7% và đột biến kép hay gặp nhất là G719X kết hợp S768I chiếm 24,2%. Tuy nhiên trong 58 bệnh nhân, chỉ có 2 bệnh nhân có đột biến đơn S768I (3,4%).

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh tổng thể

Đặc điểm	n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2 (3,4)
Đáp ứng một phần	34 (58,6)
Đáp ứng chung	36 (62,0%)
Bệnh ổn định	13 (22,4)
Kiểm soát bệnh	49 (84,4%)
Bệnh tiến triển	9 (15,5)

Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 62% trong đó có 2 (3,4%) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và 34 (58,6%) bệnh nhân đạt đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,4%. Trung vị thời gian theo dõi là $13,5 \pm 8,1$ tháng.

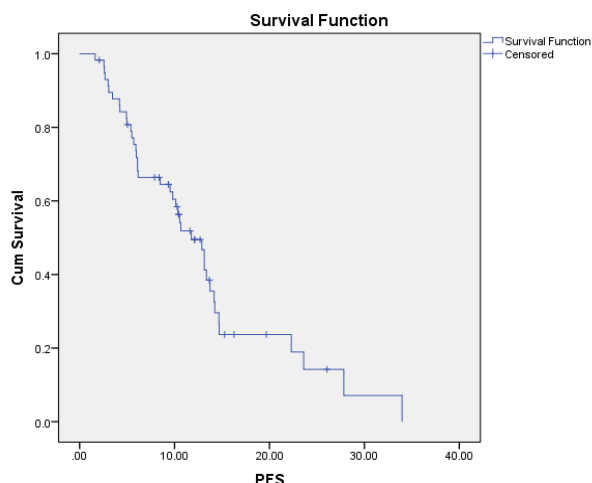
Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh

Đặc điểm	ORR n (%)	P - value	DCR n (%)	P - value
Tuổi				
< 65 tuổi	24 (66,7)	0,36	30 (83,3)	1,00
≥ 65 tuổi	12 (33,3)		19 (86,4)	
Giới				
Nam	28 (66,7)	0,24	36 (85,7)	0,7
Nữ	8 (50)		13(81,3)	
Tình trạng hút thuốc				
Có	21 (75)	0,05	25 (89,3)	0,47
Không	15 (50)		24 (80)	
Loại đột biến				
Đột biến đơn	25 (67,5)	0,25	31 (83,7)	1,00
G719X	10 (71,4)		12 (85,7)	
L861Q	7 (58,3)		10 (83,3)	
S768I	2 (100)		2 (100)	
Khác	6 (66,7)		7 (77,8)	
Đột biến kép	11 (52,3)		18 (85,7)	
G719X + S768I	8 (53,3)	14 (93,3)		
Khác	3 (50)		4 (66,7)	
Di căn não				
Có	13 (76,5)	0,15	13 (76,5)	0,43
Không	23 (56,1)		36 (87,8)	

ORR, tỷ lệ đáp ứng; DCR, tỷ lệ kiểm soát bệnh

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

Trong số các đột biến đơn, đột biến S768I có tỷ lệ đáp ứng cao nhất (100%), tiếp theo là G719X chiếm 71,4%. Đột biến L861Q và các đột biến đơn khác có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 58,3% và 66,7%. Đột biến kép phổ biến nhất là G719X + S768I với tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh lần lượt là 53,3% và 93,3%. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh giữa đột biến đơn với đột biến kép không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chung

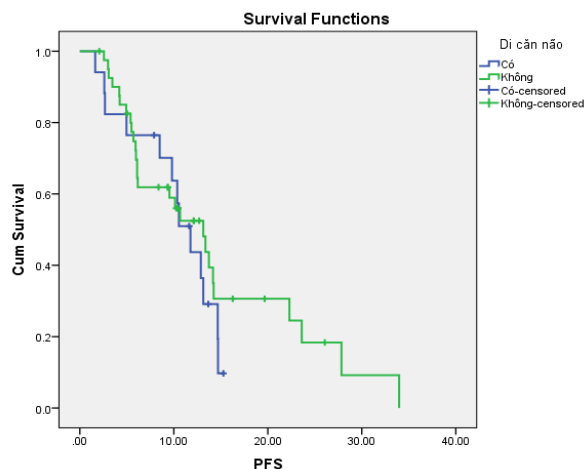
Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của toàn bộ nhóm nghiên cứu là $11,8 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 9,2 - 14,3 tháng).

Bảng 4: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo phân nhóm đột biến gen EGFR

Đặc điểm	mPFS (tháng)	P - value
Đột biến đơn	$10,3 \pm 2,7$	0,008
G719X	$13,7 \pm 1,0$	
L861Q	$10,1 \pm 0,4$	
S768I	6,1	
Khác	$6,1 \pm 0,6$	
Đột biến kép	$14,2 \pm 1,8$	
G719X + S768I	$14,6 \pm 1,4$	
Khác	13,1	

Trung vị PFS ở bệnh nhân có đột biến gen đơn G719X là 13,7 tháng, đột biến gen đơn L861Q là 10,1 tháng và đột biến gen đơn S768I là 6,1 tháng. Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen kép G719X + S768I là 14,6 tháng và nhóm đột biến kép còn lại là 13,1 tháng. Trung vị PFS ở nhóm đột biến gen đơn và nhóm đột biến gen kép lần lượt là 10,3

$\pm 2,7$ và $14,2 \pm 1,8$ tháng ($p = 0,008$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3: Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với tình trạng di căn não

Trung vị PFS ở bệnh nhân có di căn não là $11,7 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 9,2 – 14,3 tháng), còn ở bệnh nhân không có di căn não là $13,1 \pm 2,3$ tháng (CI 95%: 8,6 – 17,6 tháng), $p = 0,6$. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu tại Bệnh viện K để đánh giá hiệu quả điều trị bước 1, Afatinib trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, có đột biến hiếm gặp của gen EGFR. Chúng tôi thu tuyển được 58 bệnh nhân với tuổi trung bình $61,8 \pm 6,3$, nam chiếm đa số (74,2%). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có đột biến đơn cao hơn đáng kể so với kép (63,8% và 36,2%), trong đó G719X chiếm tỷ lệ cao nhất (24,2% đơn lẻ và 24,2% kép) so với L861Q (20,7%) và S768I (3,4%). Kết quả này tương đồng với nhận xét của Yang trong một phân tích hồi cứu về hiệu quả của Afatinib trên nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR, cụ thể 3 đột biến có tần số nhiều nhất là G719X, L861Q, S768I; trong đó G719X là đột biến hay gặp hơn hai đột biến còn lại [2]. Một nghiên cứu tổng hợp trên 1838 bệnh nhân có đột biến gen EGFR hiếm từ 188 bài báo cũng cho thấy, các đột biến hiếm gặp của gen này đa số tồn tại ở dạng phổi hợp với nhau hoặc với các đột biến thường gặp hơn là tồn tại đơn độc [5].

Với trung vị thời gian theo dõi là $13,5 \pm 8,1$ tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 62% trong đó 3,4% đạt đáp ứng hoàn toàn và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,4%. Kết quả

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

này tương đồng với nghiên cứu của Hsu và cộng sự với 90 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB/IV không thể phẫu thuật được có đột biến EGFR hiếm gặp có tỷ lệ đáp ứng khách quan là 63,3% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,7% [6]. Tại Việt Nam, nghiên cứu tương tự của tác giả Vũ Hà Thanh với kết quả tỷ lệ đáp ứng khách quan là 72% và tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 92% [7]. Nghiên cứu đa trung tâm khác của tác giả Phạm Văn Luận và cộng sự với cỡ mẫu 92 bệnh nhân, phân tích thực tế về hiệu quả của Afatinib trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, có đột biến gen hiếm cho thấy tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 75% và 89,1%[8]. Kết quả về đáp ứng của hai tác giả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi có thể là do sự khác biệt về cỡ mẫu và thành phần đột biến hiếm không thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi (22,4%) cao hơn của các tác giả này. Những đột biến này được biết đến là rất đa dạng và đáp ứng không đồng nhất với các EGFR TKIs. Nghiên cứu đa trung tâm tại Đức trên 856 trường hợp UTPKTBN cho thấy độ nhạy của các TKIs rất không đồng nhất [9].

Phân tích đáp ứng theo loại đột biến gen EGFR, chúng tôi thấy rằng bệnh nhân mang đột biến S768I có tỷ lệ đáp ứng tốt nhất là 100%, tiếp theo G719X và L861Q lần lượt là 71,4% và 58,3%. Ngoài ra, phân tích của chúng tôi cũng thấy rằng, đột biến kép G719X + S768I có tỷ lệ đáp ứng là 53,3%. Kết quả này cũng gần tương tự với phân tích của Yang JC và cộng sự năm 2015 từ 3 nghiên cứu Lux Lung 2, 3, 6 cho thấy tỷ lệ ORR ở nhóm bệnh nhân có đột biến S768I là 100% trong khi đó nhóm mang G719X, ORR là 78% [2]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Vũ Hà Thanh và cộng sự với cỡ mẫu 25 bệnh nhân, cho thấy rằng tỷ lệ đáp ứng của từng loại đột biến S768I; G719X; L861Q lần lượt là 90,9%; 80%; 50%, trong đó tỷ lệ đáp ứng của đột biến kép G719X + S768I là 88,9% [7].

Đánh giá về thời gian sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $11,8 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 9,2 – 14,3 tháng). Trong đó, mPFS ở nhóm bệnh nhân có đột biến G719X là cao nhất. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới. Phân tích hậu kiểm của Yang và cộng sự từ các thử nghiệm Lux Lung 2, 3, 6, điều trị Afatinib bước 1 ở các đột biến gen EGFR hiếm gặp có thể đạt được PFS trung bình là 10,7 tháng (CI 95% 5,6 - 14,7

tháng) [2]. Một nghiên cứu khác tại Trung Quốc của Shen và cộng sự cho thấy trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân có đột biến hiếm là 11 tháng[10]. Tu và cộng sự, phân tích dưới nhóm hiệu quả của Afatinib ở đột biến hiếm có mPFS ấn tượng với 19,7 tháng [11]. Nghiên cứu đời thực của Wolfgang và cộng sự trên 54 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, có đột biến EGFR hiếm gặp, điều trị Afatinib bước 1 có mPFS đạt 10,7 tháng [12]. Nghiên cứu của Phạm Văn Luận và cộng sự cũng cho thấy G719X là yếu tố tiên lượng tốt độc lập lên thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị bằng Afatinib [8, 12]. Kết quả của chúng tôi một lần nữa góp phần ủng hộ khuyến cáo sử dụng Afatinib cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN tiến xa có đột biến gen EGFR, đặc biệt là dưới nhóm G719X.

Về hiệu quả của Afatinib trên bệnh nhân di căn não, mặc dù với số lượng bệnh nhân hạn chế, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả trung vị PFS đáng khích lệ là $11,7 \pm 1,3$ tháng (CI 95%: 9,2 - 14,3 tháng)), thấp hơn nhưng không khác biệt có ý nghĩa với nhóm không di căn não là $13,1 \pm 2,3$ tháng (CI 95%: 8,6 - 17,6 tháng) với $p = 0,6$. TKI thế hệ 2 được biết đến là có khả năng thâm qua hàng rào máu não, do đó có hiệu quả trên các khối u di căn não [13]. Nghiên cứu của Kang và cộng sự về hiệu quả của Afatinib trên hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân UTPKTBN, mPFS ở nhóm đột biến EGFR hiếm là 6,1 tháng [14]. Kết quả này khác với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do cỡ mẫu và số lượng bệnh nhân di căn não tại thời điểm chẩn đoán ít hơn. Với đáp ứng nội sọ đạt 91% trong nghiên cứu Flaura, Osimertinib được chứng minh có khả năng vào não tốt hơn các TKIs thế hệ 1,2 [15]. Bên cạnh đó, dựa trên kết quả của nghiên cứu UNICORN, Osimertinib cũng được phê duyệt chỉ định cho những bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen hiếm gặp [16]. Tuy nhiên, không có nghiên cứu đối đầu về hiệu quả giữa Afatinib và Osimertinib trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến hiếm. Các so sánh bắc cầu cũng chỉ ra rằng hiệu quả của Afatinib ở nhóm bệnh nhân này không thua kém với Osimertinib. Do vậy, hiệu quả được củng cố qua nghiên cứu này và các nghiên cứu của nhiều tác giả nêu trên, Afatinib được coi là lựa chọn đầu tay trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, có đột biến hiếm gặp.

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

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu, không đối chứng, cỡ mẫu còn ít, thời gian theo dõi chưa đủ dài, chưa có dữ kiện sống còn toàn bộ. Tuy vậy, kết quả khả quan về đáp ứng, kiểm soát bệnh và sống thêm không bệnh tiến triển trong nghiên cứu này góp phần củng cố thêm thông tin cho các thầy thuốc trong thực hành lâm sàng trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR hiếm gặp.

V. KẾT LUẬN

Afatinib là lựa chọn hiệu quả trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR hiếm gặp. Điều trị này đem lại tỷ lệ đáp ứng tốt và PFS kéo dài. Kết quả của chúng tôi cần được hỗ trợ thêm bằng các nghiên cứu sâu hơn và cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goodman GP, Engh CA, Goyal N. Revision total hip arthroplasty exposure considerations: Which way in? *Seminars in Arthroplasty*. 2015;26(3):150-155.
2. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, 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;16(7):830-8.
3. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs*. 2013;73:1503-1515.
4. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn Jr PA, Di Maria MV, Vee R, Bremnes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(20):3798-3807.
5. Borgeaud M, Parikh K, Banna GL, Kim F, Olivier T, Le X, et al. Unveiling the Landscape of uncommon EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer-A Systematic Review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024.
6. Hsu P-C, Lee S-H, Chiu L-C, Lee C-S, Wu C-E, Kuo SC-H, et al. Afatinib in untreated stage IIIB/IV lung adenocarcinoma with major uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations (G719X/L861Q/S768I): a multicenter observational study in Taiwan. *Targeted Oncology*. 2023;18(2):195-207.
7. Thanh VH, Hòa NTT. 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.

8. Pham VL, Le TA, Pham CP, Hoa Nguyen TT, Do AT, Nguyen TK, et al. Real-world analysis of afatinib as a first-line treatment for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer with uncommon EGFR mutations: a multicenter study in Vietnam. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2024;16:17588359241242972.
9. 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;33(6):602-615.
10. Shen YC, Tseng GC, Tu CY, Chen WC, Liao WC, Chen WC, et al. 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*. 2017;110:56-62.
11. Tu C-Y, Chen C-M, Liao W-C, Wu B-R, Chen C-Y, Chen W-C, et al. 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*. 2018;9(36):24237.
12. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(5):803-815.
13. Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V, O'Byrne K, Yamamoto N, Mok T, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(3):380-390.
14. Kang L, Mai J, Liang W, Zou Q, Huang C, Lin Y, et al. CNS efficacy of afatinib as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1094195.
15. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-125.
16. Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, Hashimoto K, Kawashima Y, Sakamoto T, et al. First-line osimertinib for previously untreated patients with NSCLC and uncommon EGFR mutations: the UNICORN phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2024;10(1):43-51.