

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR BẰNG AFATINIB TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Trịnh Lê Huy^{1,2} và Trần Đình Anh^{2,✉}

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả của điều trị afatinib bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC, IV có đột biến EGFR tại Khoa Ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2021. Kết quả cho thấy: trong 34 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỷ lệ đột biến Del19 và L585R lần lượt là 44,1% và 20,6%, các trường hợp còn lại là đột biến hiếm hoặc đột biến kép. Tại thời điểm sau 8 - 12 tuần, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,5%, bệnh giữ nguyên chiếm 20,6% và chỉ có 2,9% bệnh tiến triển. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) đạt 12,0 ± 3,1 tháng (5,9 - 18,0 tháng); chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi được phân tích với các yếu tố liên quan. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là ban mụn (35,3%), viêm móng (35,3%) và tiêu chảy (32,4%). Không có bệnh nhân nào được ghi nhận mức độc tính độ 4 hoặc ngừng điều trị do độc tính của afatinib.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, đột biến gen EGFR, Afatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do bệnh lý ác tính trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng thứ 2 về cả tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do ung thư.^{1,2} Khoảng 80% bệnh nhân ung thư phổi tại Việt Nam được chẩn đoán tại thời điểm bệnh đã tiến triển (giai đoạn III, IV) và có di căn xa.² Ung thư phổi giai đoạn muộn có tỷ lệ đáp ứng thấp với hóa trị và tiên lượng chung xấu.³

Trong vài thập kỷ gần đây, việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn đã có nhiều tiến bộ rõ rệt, đặc biệt với sự phát hiện và xác định các đột biến gen (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*...) và các điều trị nhắm trúng đích đặc hiệu đã giúp cải thiện rõ rệt kết quả về sống

thêm và giảm thiểu tác dụng không mong muốn của hóa trị.^{4,5}

Trong các đột biến gen được phát hiện, đột biến *EGFR* hiện đóng vai trò quan trọng nhất và được nghiên cứu nhiều nhất với các thuốc kháng *EGFR* tyrosine kinase (TKI). Afatinib là thuốc kháng *EGFR* tyrosine kinase thế hệ 2 đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đột biến gen *EGFR* qua nhiều thử nghiệm lớn bao gồm LUX-Lung 3,6 và 7.⁵⁻⁷ Trong kết quả của các thử nghiệm này, afatinib cho thấy đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển so với hóa trị cũng như thuốc kháng *EGFR* thế hệ thứ nhất (gefitinib).⁸ Afatinib đồng thời cho thấy hiệu quả cao hơn đáng kể so với các thuốc thế hệ thứ nhất trên các khối u có đột biến *EGFR* không thường gặp (G719X, L861Q và S768I).⁹

Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Afatinib đã được chỉ định điều trị đối với ung thư phổi không

Tác giả liên hệ: Trần Đình Anh

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: trandinhanh93@gmail.com

Ngày nhận: 04/10/2022

Ngày được chấp nhận: 03/11/2022

tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến *EGFR* trong 5 năm gần đây. Cho đến nay, hiện có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả của afatinib trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở nước ta. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến *EGFR* bằng afatinib.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 34 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến *EGFR* được điều trị bước 1 bằng Afatinib tại Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC, IV được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế.

- Có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm với điều trị.

- Chỉ số toàn trạng (Performace status-PS) ≤ 2 .

- Chưa điều trị hóa trị, điều trị đích hoặc các điều trị khác trước đó.

- Tuổi ≥ 18 .

- Được điều trị bằng afatinib với liều 20mg, 30mg hoặc 40mg hằng ngày (liều khởi đầu ưu tiên 40 mg/ngày).

- Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc ung thư thứ 2, hoặc các bệnh lý cấp tính khác (suy gan cấp, suy thận cấp/đợt cấp suy thận mạn, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim...).

- Có di căn não.

- Không đầy đủ thông tin nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2021 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Cách thức tiến hành

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Lựa chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Ghi nhận liều afatinib, kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

3. Xử lý số liệu

Các chỉ số, biến số nghiên cứu

Đặc điểm quần thể bệnh nhân: Tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, tình trạng hút thuốc, tình trạng đột biến gen, giai đoạn bệnh, vị trí di căn.

Kết quả điều trị: Liều, tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progression-free survival - PFS), tác dụng không mong muốn.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): là thời gian sống thêm của bệnh nhân trong suốt thời gian nghiên cứu mà bệnh không tiến triển. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển được tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày bệnh tiến triển hoặc không ghi nhận được.

+ Các chỉ số, biến số nghiên cứu về độc tính được phân loại dựa trên tiêu chuẩn của WHO.

+ Đánh giá đáp ứng: Bệnh đáp ứng hoàn toàn là kích thước tổn thương đích giảm 100%; đáp ứng một phần là kích thước tổn thương đích giảm trên 30% so với tổn thương ban đầu, bệnh giữ nguyên là khi kích thước tổn thương đích giảm dưới 30% và/hoặc tăng dưới 20%

tổn thương ban đầu và bệnh tiến triển khi tổn thương đích tăng trên 20% tổn thương ban đầu (theo tiêu chuẩn RECIST 2.1).

3. Xử lý số liệu

Nghiên cứu sử dụng phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và tác dụng không mong muốn của

afatinib.

4. Đạo đức nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự đồng ý của lãnh đạo Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thông tin về tình trạng bệnh và thông tin cá nhân khác của bệnh nhân được giữ bí mật. Các thông tin thu được của bệnh nhân chỉ nhằm mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân		n	Tỷ lệ (%)
Giới			
Nam		21	61,8
Nữ		13	38,2
Tình trạng hút thuốc			
Chưa từng hút thuốc		15	44,1
Đã/đang hút thuốc		19	55,9
Chỉ số toàn trạng ECOG			
0		18	53,0
1		15	44,1
2		1	2,9
Mô bệnh học			
UTBM tuyến		34	100
Đột biến gen EGFR			
G719X	G719X	2	5,9
	G719X+S768I	2	5,9
G719C	G719C+L861Q	1	2,9
	G719C+ S768I	1	2,9
G719S+ S768I		1	2,9
L861Q		1	2,9

Đặc điểm bệnh nhân		n	Tỷ lệ (%)
S768I		2	5,9
L858R		7	20,6
Del19	Del19	15	44,1
	Del19+A750P	1	2,9
Exon 20 insertion		1	2,9
Giai đoạn bệnh			
IIIC		4	11,8
IVA		5	14,7
IVB		24	70,6
Tái phát		1	2,9

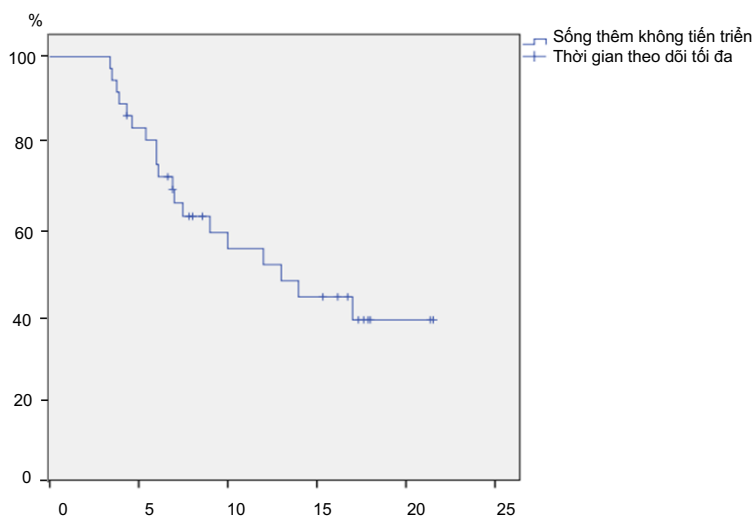
Bệnh nhân có tuổi trung bình là 60 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 35, lớn nhất là 76. Trong 34 bệnh nhân nghiên cứu, có 21 bệnh nhân nam (chiếm 61,8%) và 13 bệnh nhân nữ (chiếm 13%). Tỷ lệ bệnh nhân đã từng hoặc đang hút thuốc lá chiếm 55,9%. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt (ECOG 0-1 chiếm 97,1%), có 1 bệnh nhân ECOG 2 (chiếm 2,9%). Về mô bệnh

học, 100% bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến. Về kết quả đột biến gen *EGFR*, đột biến Del19 (15 bệnh nhân) và L858R (7 bệnh nhân) chiếm đa số, các trường hợp còn lại là đột biến hiếm hoặc đột biến kép. Về giai đoạn bệnh, giai đoạn IVB chiếm tỷ lệ cao nhất (70%), có 1 bệnh nhân được chẩn đoán tái phát (Bảng 1).

2. Kết quả điều trị

Bảng 2. Tình trạng đáp ứng điều trị sau 8 - 12 tuần

Tình trạng đáp ứng		n (%)
Bệnh đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	2 (5,9%)
	Đáp ứng một phần	24 (70,6%)
Bệnh giữ nguyên		7 (20,6%)
Bệnh tiến triển		1 (2,9%)



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

Bảng 3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và các yếu tố liên quan

	Số bệnh nhân (%)	PFS (tháng)	p
Đột biến EGFR			
Del19	15 (44,1)	13,97	0,211
L858R	7 (20,6)	7,47	
Đột biến hiếm/kép	12 (35,3)	11,0	
Liều Afatinib khởi đầu			
20mg/ngày	2 (5,9)	Chưa đạt	0,091
30mg/ngày	27 (79,4)	12,5	
40mg/ngày	5 (14,7)	7,4	
Điều chỉnh liều afatinib			
Tăng liều	11 (32,4)	13,5	0,778
Giảm liều	2 (5,9)	3,6	
Duy trì liều khởi đầu	21 (61,8)	9,9	
Liều Afatinib tối ưu			
20 mg/ngày	2 (5,9)	3,6	0,557
30 mg/ngày	19 (55,9)	9,8	
40 mg/ngày	13 (38,2)	13,4	

Tại thời điểm sau 8 - 12 tuần điều trị afatinib, trong 34 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,5% (26 bệnh nhân), có 7 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (chiếm 20,6%) và 1 bệnh nhân có bệnh tiến triển (chiếm 2,9%) (Bảng 2). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

(PFS) đạt $12,0 \pm 3,1$ tháng (5,9 - 18,0 tháng) (Biểu đồ 1). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi được phân tích với các yếu tố liên quan như tình trạng đột biến gen, liều khởi đầu, liều điều chỉnh và liều tối ưu của afatinib (Bảng 3).

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn của Afatinib

Tác dụng không mong muốn	Tất cả bệnh nhân (n = 34)		Liều khởi đầu 30mg (n = 27)		Liều khởi đầu 40mg (n = 6)		p
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%	
Tiêu chảy	11	32,4	7	25,9	4	66,7	0,056
≥ Độ 3	0	0	0	0	0	0	
Ban mụn	12	35,3	9	33,3	3	50,0	0,442
≥ Độ 3	0	0	0	0	0	0	
Viêm móng	12	35,3	8	29,6	4	66,7	0,088
≥ Độ 3	1	2,9	1	3,7	0	0	
Mệt mỏi	4	11,8	2	7,4	2	33,3	0,078
≥ Độ 3	0	0	0	0	0	0	
Tăng men gan	3	8,8	2	7,4	1	16,7	0,475
≥ Độ 3	0	0	0	0	0	0	

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là ban mụn (35,3%), viêm móng (35,3%) và tiêu chảy (32,4%) (Bảng 4). Không có bệnh nhân nào được ghi nhận mức độc tính độ 4, có 1 bệnh nhân bị viêm móng độ 3 và phải trì hoãn điều trị và giảm liều sau đó. Không ghi nhận bệnh nhân nào phải dừng điều trị afatinib do tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ tiêu chảy, ban mụn, viêm miệng cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân dùng liều khởi đầu là 40mg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các thử

thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 3 và 6.^{5,6}

Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên LUX-Lung 3 và 6 đã ghi nhận hiệu quả điều trị của afatinib với tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh và trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lần lượt là 57 - 68%, 90 - 93% và 11,0 - 11,1 tháng.^{5,6} Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá đáp ứng được thực hiện tại thời điểm 8 - 12 tháng sau điều trị afatinib trên 34 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đáp ứng đạt 76,5% và tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 97,1%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở tất cả các bệnh nhân là 12,0 tháng, tương đồng với kết quả của các thử nghiệm lâm sàng nói trên. Khi phân tích thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi

có 15 bệnh nhân mang đột biến Del19 (44,1%) và 7 bệnh nhân mang đột biến L858R (20,6%), như vậy có 64,7% các bệnh nhân mắc các đột biến thường gặp. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả của thử nghiệm LUX-Lung 3 và 6. Trong các thử nghiệm LUX-Lung 3 và 6, khi phân tích dưới nhóm, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của các bệnh nhân mang đột biến Del19 vượt trội hơn so với những bệnh nhân mang đột biến L858R khi so sánh với hóa trị liệu.^{5,6,10} Hơn nữa, phân tích gộp của tác giả Yang (2015) chỉ ra rằng afatinib đã chứng minh sự cải thiện đáng kể về OS ở dưới nhóm bệnh nhân mang đột biến Del19 so với hóa trị liệu.⁸ Kết quả của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân có đột biến Del19 có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dài hơn so với những bệnh nhân mang đột biến L858R (13,97 so với 7,47 tháng), tương đồng với các thử nghiệm lâm sàng kể trên, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu so sánh giữa afatinib và các TKI thế hệ I của Kim (2019), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình của afatinib dài hơn đáng kể so với gefitinib hoặc erlotinib ở dưới nhóm Del19 (lần lượt là 19,1 so với 15,0 và 16,3 tháng; $p = 0,01$), tuy nhiên sự khác biệt tương tự không được ghi nhận ở dưới nhóm L858R.¹¹ Những kết quả này có thể dẫn đến xu hướng ưu tiên chỉ định afatinib trong thực hành lâm sàng cho bệnh nhân mang đột biến Del19.

Các kết quả phân tích hậu kiểm ở các thử nghiệm LUX-Lung 2,3 và 6 cho thấy afatinib có hiệu quả ở những bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* không phổ biến.¹⁰ Bệnh nhân mang các đột biến *EGFR* không phổ biến chính (G719X, L861Q và S768I) được điều trị bước 1 bằng afatinib có thể đạt được thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 10,7 tháng (5,6 - 14,7).¹⁰ Nghiên cứu của Yang (2020) đã củng cố thêm về hiệu quả này khi phân tích gộp các dữ liệu điều trị trên 315 bệnh nhân cho thấy afatinib có hiệu quả chống lại các đột biến không phổ

biến chính (trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 10,8 tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 60%) và đột biến phức hợp (trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 14,7 tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 77,1%).¹² Điều đáng lưu ý rằng các thuốc EGFR TKI thế hệ I cho thấy hiệu quả kém trên các đột biến hiếm. Ví dụ, trong nghiên cứu NEJ002 của tác giả Wantanabe (2014), các bệnh nhân có đột biến G719X và L861Q ở nhánh điều trị gefitinib bước 1 chỉ đạt tỷ lệ đáp ứng là 20% và trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 2,2 tháng.⁹ Tác giả Wu và cộng sự cũng đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan là 51% và trung vị PFS là 6,0 tháng ở những bệnh nhân có đột biến G719 và L861 được điều trị bước đầu bằng gefitinib hoặc erlotinib.¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, 35,3% bệnh nhân mang đột biến gen không phổ biến, trong đó, chủ yếu là đột biến G719, L861 và S768 và 50% ở dạng phức hợp, 1 bệnh nhân mang đột biến Exon 20 insertion và 1 bệnh nhân mang đột biến phức hợp rất hiếm là Del19-A750P. Tỷ lệ đáp ứng của những bệnh nhân này trong nghiên cứu của chúng tôi là 75% và trung vị PFS đạt 11,0 tháng khi điều trị bằng afatinib bước 1.

Afatinib 40mg x 01 lần/ngày là liệu khởi đầu được khuyến cáo. Các kết quả từ thử nghiệm LUX-Lung 3,6 và 7 cho thấy việc điều chỉnh liều theo khuyến cáo được chứng minh là một biện pháp hiệu quả để giảm các tác dụng không mong muốn mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.^{14,15} PFS trung bình tương tự ở những bệnh nhân giảm liều trong 6 tháng đầu so với nhóm không giảm liều (LUX-Lung 3: 11,3 so với 11 tháng, LUX-Lung 6: 12,3 so với 11,0 tháng và LUX-Lung 7: 12,8 so với 11,0 tháng).^{14,15} Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân khởi đầu với afatinib liều 30 mg/ngày (79,4%), có 5 bệnh nhân dùng liều khởi đầu là 40 mg/ngày (14,7%) và 2 bệnh nhân dùng liều 20 mg/ngày (5,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi

cho thấy rằng, các bệnh nhân có liều khởi đầu khác nhau là 20mg, 30mg và 40mg có tỷ lệ đáp ứng khách quan lần lượt là 100%, 80% và 71%. Trung vị PFS chưa đạt ở nhóm bệnh nhân dùng liều khởi đầu 20mg (do số lượng ít - 2 bệnh nhân) trong khi đó kết quả này ở nhóm dùng liều 30mg và 40mg lần lượt là 12,5 tháng và 7,4 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Về tác dụng không mong muốn của afatinib, các triệu chứng thường gặp nhất là ban mụn (35,3%), viêm móng (35,3%) và tiêu chảy (32,4%). Không có bệnh nhân nào mắc tác dụng không mong muốn độ 4, có 1 bệnh nhân bị viêm móng độ 3 phải trì hoãn điều trị và giảm liều (10 mg/ngày) sau đó. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ độc tính cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị với liều khởi đầu là 40 mg/ngày so với các bệnh nhân khởi đầu với liều 30mg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của các nghiên cứu đời thực khác (Yang 2013), trong khi tỷ lệ độc tính của afatinib trong các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên cao hơn đáng kể, dao động từ 36,0 - 57,0% (Wu 2014, Wu 2017).^{4,5,7}

V. KẾT LUẬN

Điều trị bước 1 bằng afatinib cho thấy hiệu quả tốt trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển (IIIC, IV) có đột biến *EGFR*, giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tăng tỷ lệ đáp ứng hơn nữa tác dụng không mong muốn có thể được quản lý tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

2. Thuan Tran Van, APT, Tu Dao Van et al. Cancer control in Vietnam: where are we now.

Cancer Control. 2016; 99-104.

3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.

4. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.

5. Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3327-34.

7. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.

8. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.

9. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H,

et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):189-94. doi: 10.1097/JTO.0000000000000048.

10. Yang JC, Sequist LV, 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 ;16(7):830-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.

11. Kim Y, Lee SH, Ahn JS, et al. Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non - small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):502-509. doi: 10.4143/crt.2018.117.

12. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):803-815. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.126.

13. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3812-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3408>.

15. Yang JC, Sequist LV, Zhou C, 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. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. doi: 10.1093/annonc/mdw322.

15. Schuler M, Tan EH, O'Byrne K, et al. First-line afatinib vs gefitinib for patients with EGFR mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(6):1569-1579. doi: 10.1007/s00432-019-02862-x.

Summary

TREATMENT RESULT OF FIRST-LINE AFATINIB FOR ADVANCED EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

This is a retrospective descriptive study with longitudinal follow-up aimed to assess the efficacy of first-line afatinib treatment in patients with stage IIIC, IV NSCLC with EGFR mutations. The patients were treated at the Department of Oncology and Palliative care, Hanoi Medical University Hospital from January 2018 to June 2021. In 34 patients enrolled in the study, the rate of Del19 and L585R mutations was 44.1% and 20.6%, respectively. The remaining cases were rare mutations or compound mutations. At the time of 8 - 12 weeks, the overall response rate to afatinib reached 76.5%, the stable disease status accounted for 20.6%, and only 2.9% of the cases progressed. The median progression-free survival (PFS) was 12.0 months (5.9 - 18.0 months). There was no statistically significant difference in progression-free survival in exploratory analysis of factors associated with survival. The most common side effects were skin rash (35.3%), paronychia (35.3%), and diarrhea (32.4%). No patient reported grade 4 toxicity or discontinued treatment due to afatinib's toxicity.

Keywords: Advanced Non-small cell lung cancer (NSCLC), EGFR mutation, afatinib.