

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ AFATINIB BƯỚC 1, LIỀU KHỞI TRỊ 30 MG/NGÀY TRÊN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ, GIAI ĐOẠN MUỘN, CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Vũ Hà Thanh<sup>1,2,✉</sup>, Tạ Văn Tờ<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thái Hòa<sup>2</sup>  
Trương Công Minh<sup>2</sup>, Bùi Xuân Thắng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Afatinib là một thuốc ức chế tyrosine kinase được bộ y tế phê duyệt để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn. Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIC/IV (AJCC 8th), mô học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR, điều trị bằng afatinib khởi trị 30 mg/ngày, tại Bệnh viện K từ 4/2018 đến 10/2023 nhằm mục tiêu đánh giá đáp ứng, sống thêm không bệnh tiến triển và tác dụng không mong muốn. Kết quả đạt được tỷ lệ đáp ứng là 76,9%, kiểm soát bệnh là 94%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển đạt 11,9 tháng. Tác dụng không mong muốn ở tất cả mức độ lần lượt là: phát ban (29,0%), viêm miệng (11,1%), viêm quanh móng (19,6%), tiêu chảy (39,3%), tăng men gan (7,6%). Tác dụng ngoại ý độ 3 < 2% dân số nghiên cứu và không có độ 4. Điều trị afatinib bước 1, liều khởi trị 30mg/ngày đem lại lợi ích tốt về đáp ứng, trung vị sống thêm không bệnh tiến triển với tác dụng ngoại ý thấp.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, đột biến EGFR, afatinib, liều 30mg.

## 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, ung thư phổi đứng thứ 2 sau ung thư gan số ca mắc mới và số ca tử vong mỗi năm.<sup>1</sup> Afatinib là một thuốc điều trị kháng EGFR được FDA phê duyệt cho điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa.<sup>2</sup> Hiệu quả của afatinib đã được chứng minh qua các nghiên cứu Luxlung 3, 6, 7 với liều tiêu chuẩn 40 mg/ngày. Với liều khởi trị này, các tác dụng phụ như tiêu chảy, ban da, viêm kẽ móng gặp phải khá cao.<sup>3,4</sup> Tỷ lệ điều chỉnh liều trong các

thử nghiệm lâm sàng tương đối cao (hơn 50% trong LUX-lung 3, gần 30% trong LUX-lung6).<sup>3</sup>

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu về dịch tễ đã chỉ ra hạn chế về thể trạng của người Việt do đó các bác sĩ thường ưa thích lựa chọn liều khởi trị 30 mg/ngày để giảm độc tính cho bệnh nhân.<sup>4</sup> Việc lựa chọn liều khởi trị thấp hơn liều tiêu chuẩn không làm ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị trong các thử nghiệm LUX-lung và nhiều nghiên cứu đời thực.<sup>5,6</sup> Tuy nhiên, trên đối tượng là bệnh nhân người Việt, hiệu quả điều trị và tính an toàn khi sử dụng liều khởi trị 30 mg/ngày (thấp hơn liều khuyến cáo trong các thử nghiệm lâm sàng) chưa từng được làm rõ bằng các nghiên cứu. Với lí do này, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: Mục tiêu 1: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển. Mục tiêu 2: Đánh giá tác dụng không mong muốn.

Tác giả liên hệ: Vũ Hà Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận: 08/03/2024

Ngày được chấp nhận: 27/03/2024

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

117 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIC/IV (AJCC 8th), có đột biến gen *EGFR*, chưa từng điều trị giai đoạn muộn trước đó, được dùng thuốc afatinib liều khởi đầu 30 mg/ngày tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 10/2023.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Loại mô học là ung thư biểu mô tuyến.

- Có ít nhất 1 đột biến gen *EGFR* bao gồm đột biến mất đoạn exon 19 (Del19), đột biến điểm L858R exon 21 và các đột biến hiếm ngoại trừ đột biến T790M đơn độc và đột biến mất đoạn exon 20 đơn độc.

- Chẩn đoán tái phát sau điều trị tại chỗ/tại vùng hoặc giai đoạn IIIC - IV.

- Tuổi  $\geq 18$ , điểm thể trạng (performance status - PS) 0 - 3.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc 2 ung thư trở lên.

- Phụ nữ có thai/cho con bú.

- Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKI.

- Chuyển TKI khác trong quá trình điều trị không do tiến triển.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc không thực hiện đủ liệu trình điều trị.

### 2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu. Chọn mẫu: thuận tiện.

Cỡ mẫu: công thức ước tính cỡ mẫu theo ước tính sống còn:

$$n = \frac{(HR+1)^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})}{(HR-1)^2(2-P1-P2)}$$

n: cỡ mẫu;  $Z_{1-\alpha/2}$ : giá trị từ phân bố chuẩn,

được tính dựa trên xác suất sai lầm loại 1; ( $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  nếu xác suất sai lầm loại 1 là 5%);  $Z_{1-\beta}$ : là giá trị được tính dựa trên lực thống kê; ( $Z_{1-\beta} = 0,842$  nếu lực thống kê là 80%);  $HR = \ln(p1)/\ln(p2)$  là tỷ số nguy hại được tính dựa trên tỷ số sống sót kỳ vọng ở nhóm thực nghiệm và tỷ số sống sót được rút ra từ các nghiên cứu trước đó. (Trong nghiên cứu Luxlung 7, sau thời gian 32 tháng, tỷ lệ sống sót ở nhóm điều trị afatinib là 32%, nhóm nghiên cứu kỳ vọng kéo dài thời gian sống ở nhóm can thiệp cao gấp 1,4 lần so với nghiên cứu trước đó).<sup>7</sup>

Áp dụng công thức có được cỡ mẫu ước tính:

$$82 = \frac{(1,4+1)^2(1,96+0,842)}{(1,4-1)^2(2-0,32-0,48)}$$

- Các bước tiến hành: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng ghi nhận các thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, hạch; vị trí, kích thước, số lượng tổn thương di căn.

- Đột biến *EGFR* được phát hiện bằng phương pháp phản ứng chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR) hoặc giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) trong mẫu sinh thiết trước điều trị hoặc sinh thiết lỏng.

- Điều trị thuốc afatinib bắt đầu với 1 viên 30 mg/ngày (tên thương mại: Giotrif) dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần. Sau 1 tháng - 2 tháng nếu không có độc tính từ độ 2 trở lên có thể giữ nguyên liều hoặc điều chỉnh lên 40 mg/ngày.

- 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 40 mg/ngày.

+ Giảm liều: theo khuyến cáo của nhà sản xuất dựa trên sự dung nạp của bệnh nhân và không có quy định bắt buộc về số lần điều chỉnh.<sup>8</sup>

- Liều dung nạp: được xác định là liều tại

thời điểm tiến triển hoặc tử vong tùy sự kiện nào đến trước.

- Trung vị thời gian theo dõi được ước tính bằng Kaplan-Meier reverse. Thời gian theo dõi tối thiểu là ít nhất đạt đến lần đánh giá đầu tiên, thời gian theo dõi tối đa là đến thời điểm phân tích (31 tháng 1 năm 2024). Đánh giá đầu tiên sau 3 tháng  $\pm$  một tháng, bao gồm công thức máu, sinh hóa máu, chụp CT, tổn thương não được đánh giá bằng CT/MRI sọ não theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng hoặc khi nghi ngờ tiến triển. Điều trị giảm nhẹ triệu chứng bằng nội khoa và xạ trị triệu chứng tại não được phép kết hợp khi cần thiết theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng.

#### Các biến số và chỉ số

- Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Công cụ khảo sát: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: khai thác bệnh án/hỏi bệnh nhân.

+ Tuổi: Tính theo năm, khảo sát tuổi trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Thể trạng (PS): Tính tỷ lệ phần trăm thể trạng chung theo các mức độ của ECOG.<sup>9</sup>

+ Các biến khác như giới, tình trạng hút thuốc, tình trạng di căn não tại thời điểm chẩn đoán và các loại đột biến EGFR: Tính tỷ lệ phần trăm.

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	n = 117 (%)
Tuổi trung bình, năm (khoảng)	60,6 (31 - 80)
Giới	
Nữ	50 (42,7)
Nam	67 (57,3)
Chỉ số toàn trạng (ECOG)	
0	61 (52,1)
1	53 (45,3)
2	3 (2,6)

Đáp ứng: Theo tiêu chuẩn Recist 1.1.<sup>10</sup>  
 Công cụ: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: Tra cứu thông tin trên hồ sơ bệnh án, đo đạc trên chẩn đoán hình ảnh. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression Free Survival - PFS): đánh giá sau mỗi 3 tháng  $\pm$  một tháng hoặc tại thời điểm bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST1.1.<sup>10</sup> Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm và test Log Rank để so sánh.

Cách tính: PFS (tháng) = (ngày tiến triển/tử vong/dừng do độc tính, tùy theo sự kiện nào xảy ra trước) - ngày bắt đầu điều trị)/30,45.

- Tác dụng không mong muốn: ghi nhận loại, tỷ lệ, phân độ theo bảng C.T.C.A.E 5.0. Công cụ: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: Tra cứu thông tin trên hồ sơ bệnh án/hỏi bệnh nhân.

#### Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

#### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Đại học Y Hà Nội, mã số 905/GCN-HĐĐĐNCYSH – ĐHYHN ngày 16/05/2023.

Đặc điểm	n = 117 (%)
<i>Tình trạng hút thuốc</i>	
Chưa từng hút	74 (53,2)
Đang/Đã hút	43 (36,8)
<i>Loại đột biến EGFR</i>	
Del19 đơn độc	33 (28,2)
L858R đơn độc	31 (26,5)
Đột biến hiếm	53 (45,2)
Đột biến hiếm + L858R/Del19	14 (12,0)
Đột biến hiếm đơn độc/kép	39 (33,3)
<i>Di căn não tại thời điểm chẩn đoán</i>	
Có	38 (32,5)
Không	79 (67,5)
<i>Liều dung nạp</i>	
20mg	4 (4,3)
30mg	95 (81,1)
40mg	18 (15,4)

Đặc điểm của 117 bệnh nhân tuyển vào nghiên cứu được trình bày tại bảng 1. Tuổi trung bình là 60,6 tuổi. Nam chiếm 57,3%. ECOG = 0 chiếm 52%, ECOG = 1 chiếm 45,3% và ECOG = 2 chiếm 2,6%, không có người nào có ECOG = 3. Bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm 36,8%. Đột biến Del19 đơn độc gặp 28,2%, L858R đơn độc gặp 26,2%, đột biến

hiếm chiếm 45% trong đó 33,3% không kèm đột biến thường gặp. Tại thời điểm chẩn đoán, 32,5% bệnh nhân có di căn não. Có 4,3% bệnh nhân cần giảm liều xuống 20mg do độc tính, 15,4% bệnh nhân có thể tăng lên liều 40mg và 81,1% bệnh nhân duy trì liều 30mg. Có 2 người cần ngưng điều trị do độc tính không thể dung nạp (chiếm 1,7%).

## 2. Tỷ lệ đáp ứng

**Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng**

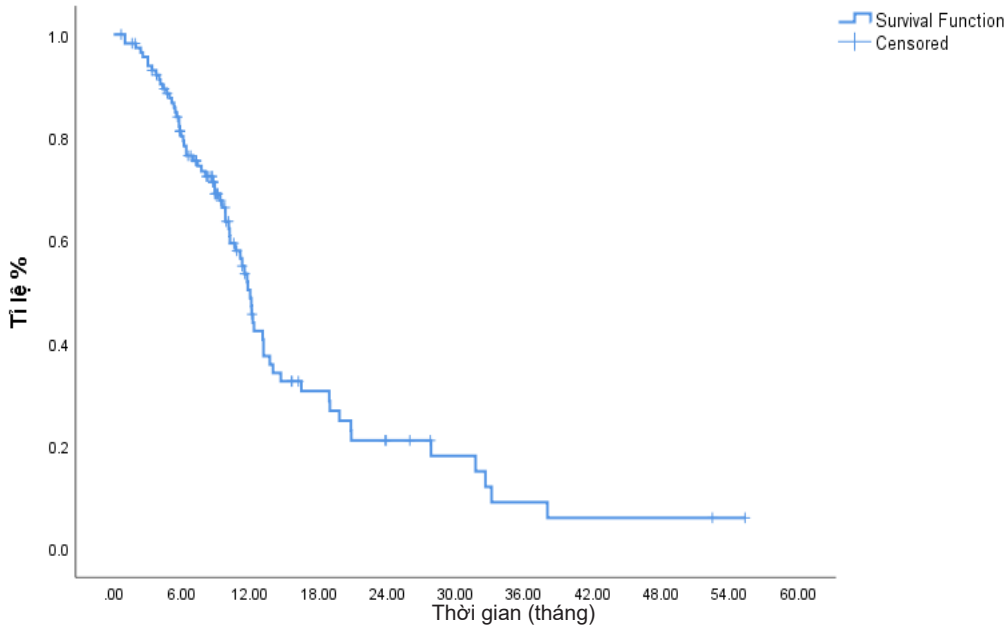
Tình trạng đáp ứng	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	4	3,4
Đáp ứng 1 phần	86	73,5
Đáp ứng chung	90	76,9
Bệnh ổn định	18	15,4
Kiểm soát bệnh	108	94,0
Bệnh tiến triển	7	6,0
Tổng	117	100,0

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung của nhóm nghiên cứu đạt 76,9%, trong đó 3,4% đạt đáp ứng hoàn toàn; 73,5% đáp ứng 1 phần. Tỷ lệ bệnh ổn định đạt 15,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh của nghiên cứu đạt 94,0%. Có 7 bệnh nhân tiến

triển bệnh sau lần đánh giá đầu tiên (6,0%).

### 3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

**Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển**



**Biểu đồ 1. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển**

Tại thời điểm phân tích (31 tháng 1 năm 2024), trung vị thời gian theo dõi là 15,6 tháng (95%CI: 10,5 - 20,7). 68 trong số 117 bệnh nhân đã tiến triển, trung vị thời gian sống thêm

không bệnh tiến triển là 11,9 tháng (95%CI: 11,0 - 12,9).

**Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển**

**Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển**

Yếu tố	Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển (95%CI)	Phân tích đơn biến (*)		Phân tích đa biến (**)	
		p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)
<b>Tuổi</b>					
< 65 tuổi	12,0 (10,1, NR)	0,912	1,00 (reference)	-	-
≥ 65 tuổi	12,1 (10,7 - 14,7)		0,97 (0,55 - 1,71)		-
<b>Giới</b>					
Nam	11,3 (9,3 - 14,7)	0,093	1,00 (reference)	-	-
Nữ	12,3 (11,1 - 20,8)		0,65 (0,39 - 1,08)		-

Yếu tố	Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển (95%CI)	Phân tích đơn biến (*)		Phân tích đa biến (**)	
		p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)
<i>Tình trạng hút thuốc</i>					
Không	12,3 (11,1 - 20,8)	0,019	1,00 (reference)	0,09	1,00 (reference)
Đang/đã từng	11,3 (8,9 - 13,1)		1,82 (1,10 - 3,03)		1,57 (0,93 - 2,64)
<i>Di căn não tại thời điểm chẩn đoán</i>					
Không	12,2 (11,1 - 20,8)	0,324	1,00 (reference)	0,352	1,00 (reference)
Có	11,3 (9,5 - 16,5)		1,29 (0,78 - 2,12)		1,29 (0,75 - 2,21)
<i>Đột biến EGFR</i>					
Del19 đơn độc	16,5 (11,5 - NR)	0,061 <sup>a</sup>	1,00 (reference)	-	1,00 (reference)
L858R đơn độc	12,0 (9,5 - 19,8)	0,022 <sup>b</sup>	1,92 (0,97 - 3,80)	0,169 <sup>b</sup>	1,64 (0,81 - 3,30)
Đột biến hiếm	10,7 (8,1 - 20,8)	0,849 <sup>c</sup>	2,08(1,13 - 3,85)	0,037 <sup>c</sup>	1,96 (1,04 - 3,69)
<i>Liều dung nạp</i>					
20mg	13,1 (3,4 - NR)	0,99 <sup>d</sup>	1,00 (reference)	-	-
30mg	11,8 (10,2 - 14,0)	0,75 <sup>e</sup>	0,99 (0,24 - 4,10)	-	-
40mg	13,1 (11,3 - NR)	0,85 <sup>f</sup>	0,93 (0,20 - 4,23)	-	-

\* Log-rank test

\*\* Cox regression multivariate analysis (forward selection approach)

<sup>a</sup>L858R so với (sv) Del 19, <sup>b</sup>Đột biến hiếm sv Del 19, <sup>c</sup>Đột biến hiếm sv L858R, <sup>d</sup>30 mg sv 20mg, <sup>e</sup>40mg sv 20mg, <sup>f</sup>40mg sv 30mg

Bảng 3 phân tích sống thêm không bệnh tiến triển trên các dưới nhóm. Sự khác biệt về mPFS đã được quan sát thấy giữa những bệnh nhân không hút thuốc (12,2 tháng, 95%CI: 9,0 - 13,5) và các bệnh nhân đã từng hút thuốc (11,3 tháng, 95%CI: 8,9 - 13,5),  $p = 0,019$ . mPFS cũng có khác biệt khi so sánh giữa các nhóm đột biến EGFR. Đột biến Del19 đơn độc, L858R đơn độc và đột biến hiếm có mPFS lần lượt

là 16,5 tháng (95%CI: 11,5 - NR); 12,0 tháng (95%CI: 9,5 - 19,8) và 10,7 tháng (95%CI: 8,1 - 20,8). Khác biệt có ý nghĩa đạt được giữa nhóm đột biến Del19 và nhóm đột biến hiếm với  $p < 0,05$ . Phân tích đa biến với hồi quy Cox để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng khác nhau lên mPFS. Kết quả cho thấy yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (mPFS) là đột biến hiếm gặp ( $p = 0,037$ ).

#### 4. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

Phân loại	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Phát ban	34 (29,0)	28 (23,9)	5 (4,3)	1 (0,9)	0 (0,0)
Viêm miệng	13 (11,1)	10 (8,5)	2 (1,7)	1 (0,9)	0 (0,0)

Phân loại	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Viêm quanh móng	23 (19,6)	14 (12,0)	7 (6,0)	2 (1,7)	0 (0,0)
Tiêu chảy	46 (39,3)	32 (27,4)	12 (10,3)	2 (1,7)	0 (0,0)
Tăng men gan	9 (7,6)	8 (6,8)	1 (0,9)	0 (0,0)	(0,0)

Bảng 4 cho thấy, các tác dụng không mong muốn ở tất cả các mức độ bao gồm: phát ban (29,0%), viêm miệng (11,1%), viêm quanh móng (19,6%), tiêu chảy (39,3%), tăng men gan (7,6%). Các tác dụng không mong muốn gặp ở mức độ 3 bao gồm: phát ban (1 bệnh nhân, 0,9%), viêm miệng (1 bệnh nhân, 0,9%), viêm quanh móng (2 bệnh nhân, 1,7%), tiêu chảy (2 bệnh nhân, 1,7%). Không gặp tác dụng không mong muốn độ 4 ở bất kỳ bệnh nhân nào.

#### IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tuyển chọn được 117 bệnh nhân đủ điều kiện vào nghiên cứu. Đáp ứng chung đạt 76,9% và trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (mPFS) đạt 11,9 tháng (95%CI: 11,0 - 12,9). Tất cả các bệnh nhân bắt đầu với afatinib liều 30mg x 1 lần/ngày, thấp hơn so với liều tiêu chuẩn của afatinib là 40 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng tuy nhiên kết quả không hề thua kém với các báo cáo đã được công bố trên thế giới. Trong LUX-lung 7, đáp ứng của nhánh điều trị afatinib đạt 70%, mPFS đạt 11,0 tháng (95%CI: 10,6 - 12,9).<sup>7</sup> Trong nghiên cứu LUX- lung 3, mPFS của nhánh afatinib đạt 11,1 tháng, ORR đạt 56% và DCR đạt 90%.<sup>3</sup> Trong LUX-lung 6, Wu và cộng sự báo cáo mPFS của nhánh afatinib đạt 11,0 tháng (95%CI: 9,7 - 13,7).<sup>3</sup> Kết quả này cũng hoàn toàn nhất quán với các kết luận của các nghiên cứu khác khi xem xét về liều điều trị. Cụ thể, Yang và các đồng nghiệp kết luận trong một phân tích về liều cho thấy afatinib 30mg có ORR và mPFS tương tự như liều 40mg (76% so với 95%,  $p = 0,0862$ ; và 15,4 so với 14,6

tháng,  $p = 0,8418$ , tương ứng), nhưng dẫn đến ít tác dụng không mong muốn hơn.<sup>5</sup> Halmos và cộng sự cũng chứng minh rằng không có sự khác biệt đáng kể về thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển ( $p = 0,543$ ) giữa những bệnh nhân tiếp tục dùng afatinib  $\geq 40$  mg/ngày trong 6 tháng đầu (19,5 tháng) với người giảm liều xuống  $< 40$  mg/ngày (17,7 tháng) và người bắt đầu với afatinib  $\leq 30$  mg/ngày (19,4 tháng).<sup>6</sup>

Phân tích đa biến cho thấy đột biến hiếm gặp là yếu tố độc lập ảnh hưởng xấu tới sống thêm không bệnh tiến triển so với đột biến thường gặp Del19. Kết luận tương tự cũng được thấy ở nhiều nghiên cứu như: phân tích của Aurélien Brindel và cộng sự tại Pháp trên hơn 800 ca đột biến hiếm cho kết luận: đột biến hiếm gặp của *EGFR* có liên quan tới tiên lượng xấu hơn về sống còn.<sup>11</sup> Kết quả này của chúng tôi có thể gợi ý cho thầy thuốc lâm sàng về việc tiến triển sớm và cần theo dõi chặt chẽ hơn cho nhóm bệnh nhân đột biến hiếm.

Chúng tôi không ghi nhận các độc tính mới của afatinib. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn chung và độ  $\geq 3$  trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều trong các thử nghiệm LUX-lung (LL), điều này có thể liên quan đến liều khởi trị thấp hơn dẫn đến dễ dung nạp hơn. Trong LL 3,6 với liều khởi trị tiêu chuẩn 40mg/ngày, tác dụng phụ cấp 3 - 4 phổ biến nhất là phát ban hoặc mụn trứng cá (16% - LL3 và 15% - LL6), tiêu chảy (14% và 5%), viêm quanh móng (11% - LL 3) và viêm miệng/viêm niêm mạc (5% - LL6).<sup>3</sup> Việc giảm liều xảy ra lần lượt ở LL3 và LL6 là 53,3% và 28,0 và mPFS tương



tự ở những bệnh nhân giảm liều trong 6 tháng đầu so với những người không giảm.<sup>5</sup> Trong khi đó, đa phần bệnh nhân của chúng tôi (80,9%) không cần điều chỉnh liều trong quá trình điều trị. Điều đó phần nào chỉ ra việc sử dụng liều khởi trị thấp hơn sau đó điều chỉnh liều theo dung nạp là cách tiếp cận phù hợp và dễ dàng áp dụng trên lâm sàng để giảm độc tính nhưng không ảnh hưởng đến hiệu quả.

Giới hạn của nghiên cứu là nghiên cứu mô tả hồi cứu, không đối chứng, do đó không thể đưa ra kết luận so sánh với nhóm sử dụng liều khởi trị khác (20mg hoặc 40 mg/ngày). Ngoài ra, hạn chế của nghiên cứu hồi cứu cũng lí giải cho việc tỷ lệ đột biến hiếm gặp trong nghiên cứu (33,3%) cao hơn trong LL 2, 3 và 6 (12%) là do xu hướng ưu tiên sử dụng afatinib cho bệnh nhân có đột biến hiếm của bác sĩ lâm sàng dựa trên các bằng chứng về hiệu quả của TKI này cao hơn so với các TKI thế hệ 1.<sup>12</sup>

## V. KẾT LUẬN

Điều trị afatinib bước 1, liều khởi trị 30 mg/ngày trên bệnh nhân UTPKTBN đem lại lợi ích về đáp ứng, trung vị sống thêm không bệnh tiến triển không thua kém kết quả thu được trong các thử nghiệm lâm sàng dùng liều tiêu chuẩn, và gặp ít tác dụng không mong muốn hơn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. 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. Drugs.com. Giotrif (afatinib) FDA Approval History. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Published 2013. Accessed March 7, 2024. <https://www.drugs.com/history/giotrif.html>
3. Yang JCH, 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):141-151. doi:10.1016/S1470-2045(14)71173-8

4. Bộ Y tế. Bộ Y tế công bố kết quả Tổng điều tra Dinh dưỡng năm 2019-2020. Accessed April 5, 2023. [https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset\\_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/bo-y-te-cong-bo-ket-qua-tong-ieu-tra-dinh-duong-nam-2019-2020](https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/bo-y-te-cong-bo-ket-qua-tong-ieu-tra-dinh-duong-nam-2019-2020)

5. Yang JCH, 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

6. Halmos B, Tan EH, Soo RA, 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. doi:10.1016/j.lungcan.2018.10.028

7. Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, et al. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. *Lung Cancer*. 2019;133:10-19. doi:10.1016/j.lungcan.2019.04.006

8. European Medicines Agency. Giotrif: EPAR-product information. Published 2013. Accessed March 20, 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf)

9. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status Scale. Accessed March 13, 2023. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>

10. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-



specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;62:138-145. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.082

11. Brindel A, Althakfi W, Barritault M, et al. Uncommon EGFR mutations in lung adenocarcinoma: features and response to tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Dis*.

2020;12(9). doi:10.21037/jtd-19-3790

12. Yang JCH, 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):830-838. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1

## Summary

### THE EFFECTIVENESS OF FIRST-LINE AFATINIB 30MG DAILY AS A STARTING DOSE IN PATIENTS WITH ADVANCED-STAGE EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Afatinib, a tyrosine kinase inhibitor, has received approval from the Vietnamese Ministry of Health for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. This retrospective descriptive study investigated patients diagnosed with stage IIIC/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) according to the AJCC 8th edition, characterized by adenocarcinoma histology and harboring an *EGFR* mutation. These individuals underwent treatment with afatinib, initiated at a daily dosage of 30mg, at K Hospital from April 2018 to October 2023. The objectives included evaluating treatment response, progression-free survival, and adverse events. The study yielded a notable response rate of 76.9% and a high disease control rate of 94%. The overall response rate was 76.9%, and the disease control rate was 94%. The median progression-free survival time was 11.9 months. Treatment-related adverse events were documented, such as rash (29.0%), stomatitis (11.1%), paronychia (19.6%), diarrhea (39.3%), and increased liver enzymes (7.6%). Grade 3 adverse events occurred in less than 2% of the study population, with no instance of grade 4 adverse events. The initiation of first-line afatinib treatment at a daily dose of 30 mg demonstrates positive outcomes in terms of treatment response and median progression-free survival, accompanied by a low rate of adverse effects.

**Keywords:** Advanced stage, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, afatinib, 30mg dose.