

KẾT QUẢ SỐNG CÒN TOÀN BỘ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN, CÓ ĐỘT BIẾN EGFR, ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 BẰNG AFATINIB TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Hà Thanh^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Thái Hòa²
Tạ Văn Tờ^{1,2}, Trương Công Minh², Nguyễn Tuấn Anh¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Afatinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ thứ 2 được phê duyệt để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Nghiên cứu hồi cứu trên 230 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIc/IV, ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR, điều trị bước 1 bằng Afatinib tại Bệnh viện K (1/2018 - 10/2024) theo dõi đến tháng 9/2025 nhằm đánh giá sống còn toàn bộ (OS) và tính an toàn. Với thời gian theo dõi trung vị là 28,2 tháng, mOS đạt 27,8 tháng. Không ghi nhận sự khác biệt OS theo tình trạng di căn não ($p = 0,479$), trong khi di căn gan liên quan đến giảm OS có ý nghĩa (20,9 so với 28,8 tháng; $p = 0,025$). Nhóm đột biến thường gặp (L858R, Del19) có OS cao hơn so với đột biến không thường gặp ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt OS giữa các mức liều. Điều trị bước 2 với Osimertinib cho mOS cao nhất (29,0 tháng). Tác dụng không mong muốn chủ yếu là tiêu chảy và độc tính da (61,3%), đa số mức độ nhẹ-trung bình, không ghi nhận độc tính \geq độ 3.

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên toàn cầu, với khoảng 2,48 triệu ca mắc mới và gần 1,82 triệu ca tử vong mỗi năm theo GLOBOCAN 2022.¹ Tại Việt Nam, ung thư phổi hiện đứng thứ hai về cả tỷ lệ mắc và tử vong, chỉ đứng sau ung thư gan, phản ánh gánh nặng bệnh tật đáng kể đối với hệ thống y tế.

Trong hai thập kỷ gần đây, sự phát triển của sinh học phân tử đã đã giúp cải thiện tiên lượng bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) với nhiều đột biến dẫn đường được phát hiện, mở ra kỷ nguyên về điều trị

nhắm trúng đích. Trong số đó, đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR), thường gặp nhất, đặc biệt ở quần thể châu Á, với tỷ lệ khoảng 40 – 50% tùy từng nghiên cứu.²

Các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (EGFR – TKIs) đã được FDA phê duyệt và sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Afatinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2, gắn kết cộng hoá trị không hồi phục và ức chế đồng thời các thành viên họ ErbB qua đó ngăn chặn các tín hiệu nội bào liên quan đến tăng sinh và sống sót của tế bào ung thư.³ Các thử nghiệm lâm sàng pha III như LUX – Lung 3,6 và 7 đã chứng minh cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) so với hoá trị hoặc EGFR – TKIs thế hệ 1 ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR, bao gồm cả một số đột biến hiếm nhạy thuốc.^{4,5}

Tác giả liên hệ: Vũ Hà Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận: 10/04/2026

Ngày được chấp nhận: 24/04/2026

Trong những năm gần đây, Afatinib đã được sử dụng như điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR tại Việt Nam. Tuy nhiên, dữ liệu đời thực về sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.^{6,7} Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá trung vị sống còn toàn bộ ở bệnh nhân điều trị bước một bằng Afatinib, qua đó bổ sung bằng chứng về hiệu quả trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

230 bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTPKTBN giai đoạn IIIC/ IV (AJCC 8th), ung thư biểu mô tuyến (UTBM tuyến), có đột biến EGFR, điều trị bằng Afatinib tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 10/2024, theo dõi đến tháng 9/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN.
- Mô bệnh học là UTBM tuyến, có đột biến

EGFR.

- Bệnh nhân chưa được điều trị cho giai đoạn tiến triển/di căn trước đó.
- Giai đoạn tiến triển sau phẫu thuật hoặc hóa xạ trị triệt căn, giai đoạn IIIC hoặc IV
- Tuổi > 18, ECOG 0 – 3.
- Điều trị giảm nhẹ triệu chứng nội khoa hoặc tại vùng được chấp nhận.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân suy gan, suy thận từ độ III trở lên.
- Bệnh nhân có đột biến T790M nguyên phát đơn độc.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc thay đổi thuốc không do tiến triển hoặc độc tính.
- Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc Afatinib.
- Bệnh nhân có hai ung thư trở lên.
- Phụ nữ có thai.

2. Phương pháp

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

Bảng 1. Biến số và chỉ số nghiên cứu

Nội dung	Các biến số	Các chỉ số	Công cụ thu thập	Phương pháp thu thập
	Tuổi	Được tính theo năm, tính tuổi trung bình và độ lệch chuẩn	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
	Giới	Tính tỷ lệ phần trăm theo giới	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
Đặc điểm chung	Thể trạng chung	Tính tỷ lệ phần trăm thể trạng chung theo các mức độ của ECOG	Bộ câu hỏi	Hồi cứu bệnh án
	Vị trí tổn thương đích, di căn	Tính tỷ lệ % theo các vị trí thường gặp	Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh	Quan sát hình ảnh
	Kích thước tổn thương đích, di căn	Tính kích thước trung bình của các tổn thương và độ lệch chuẩn	Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, thước đo	Đo kích thước tổn thương trên hình ảnh
	Vị trí đột biến gen	Dựa trên kết quả Giải trình tự gen	Bộ câu hỏi	Hồi cứu hồ sơ bệnh án

Nội dung	Các biến số	Các chỉ số	Công cụ thu thập	Phương pháp thu thập
Đánh giá thời gian sống còn toàn bộ	Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh nhân tử vong.	Tính theo đơn vị tháng	Sử dụng phương pháp Kaplan – Meier để ước tính thời gian sống thêm và test Log Rank để so sánh	Liên hệ với người nhà để lấy số liệu ngày tử vong.
Tác dụng không mong muốn	Một số tác dụng không mong muốn của điều trị: huyết học, gan thận, khác...	Phân độ: 4 mức độ theo CTCAE phiên bản 4.0 năm 2015.	Bộ câu hỏi	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án

Quy trình thực hiện

Đánh giá trước điều trị

Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng: các triệu chứng của bệnh, đánh giá đau bằng thang điểm 1 - 10, hội chứng cận u.

Đánh giá chỉ số toàn trạng (PS), ghi nhận về các bệnh phối hợp.

Cận lâm sàng: Chụp cắt lớp ngực. Siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, xạ hình xương toàn thân, chụp CTscan hoặc MRI sọ não: đánh giá tại chỗ tại vùng và mức độ di căn xa. Marker ung thư: CEA, Cyfra 21.1.

Mẫu bệnh phẩm đã được sinh thiết và có kết quả mô bệnh học được gửi làm xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng 1 trong 3 phương pháp: giải trình tự gen trực tiếp (Sanger Sequencing), RealTime-PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing, NGS). Nhóm nghiên cứu ghi nhận kết quả.

Tiến hành điều trị

Afatinib uống 1 viên hàng ngày.

Liều ghi nhận theo lựa chọn của bác sĩ lâm sàng.

Giảm liều và ngừng thuốc: theo hướng dẫn

sử dụng thuốc. Đối với độc tính độ 1, 2: không dùng thuốc, không giảm liều.

Độc tính độ 3 hoặc độ 2 kéo dài (> 7 ngày liên tục) hoặc tiêu chảy độ 2 trên 48 giờ dù đã điều trị tối ưu hoặc suy thận độ 2: Tạm dừng thuốc, điều trị độc tính. Phục hồi về độ 0/1 thì giảm 10 mg so liều chuẩn. Liều tối thiểu 20 mg/ngày.

Mức độ 4: Ngừng thuốc, điều trị độc tính viêm phổi kể do TKI từ > độ 2: dừng thuốc.

Xử trí tác dụng phụ: theo hướng dẫn của nhà sản xuất và Bộ Y tế.

Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Sử dụng các thuật toán thống kê: trung bình, độ lệch chuẩn, min, max...

Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier và sử dụng test Log rank để so sánh (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$)

3. Đạo đức nghiên cứu

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

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Đặc điểm chung

Bảng 1. Bảng đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	n = 230 (100%)
Tuổi trung bình (mean ± SD)	59,5 ± 8,6
<i>Giới</i>	
Nam	133 (57,8%)
Nữ	97 (42,2%)
<i>Chỉ số toàn trạng (ECOG)</i>	
0	91 (39,5)
1	115 (50,0)
2	20 (8,6)
3	4 (1,7)
<i>Tình trạng hút thuốc</i>	
Chưa từng	133 (57,8)
Đã bỏ	74 (32,2)
Đang hút	23 (10,0)
<i>Di căn não</i>	
Có	83 (36,1%)
Không	147 (63,9%)
<i>Di căn gan</i>	
Có	23 (10%)
Không	207 (90%)
<i>Giai đoạn</i>	
III C	4 (1,7%)
Tái phát	20 (8,7%)
IV	206 (89,6%)

Đặc điểm	n = 230 (100%)
<i>Xạ trị não</i>	
Toàn não	13 (5,7%)
Gamma knife	44 (19,1%)
Không	173 (75,2%)
<i>Loại đột biến</i>	
Del 19*	81 (35,2%)
L858R	60 (26%)
Đột biến không thường gặp**	89 (38,6%)
<i>Liều khởi đầu</i>	
20 mg	3 (1,3%)
30 mg	169 (73,4%)
40 mg	58 (25,2%)
<i>Liều dung nạp</i>	
20 mg	12 (5,2)
30 mg	156 (67,8)
40 mg	62 (27,0)
<i>T790M thứ phát</i>	
	N= 177
Dương tính	29 (31,5%)
Âm tính	63 (68,4%)
Không làm	85 (48,5%)
<i>Điều trị bước 2 sau thất bại với Afatinib</i>	
	N = 179
Osimertinib	71 (39,7%)
Hoá trị/Hóa miễn dịch	65 (36,3%)
Chăm sóc giảm nhẹ	43 (24,0%)

*Một bệnh nhân mang đột biến kép Del19+L858R được tính vào nhóm Del19** Đột biến hiếm bao gồm đột biến hiếm đơn độc và đột biến hiếm kép không kèm theo Del19/L858R

Nghiên cứu bao gồm 230 bệnh nhân với tuổi trung bình $59,5 \pm 8,6$. Nam giới chiếm 57,8% và 57,8% bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc. Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IV

chiếm 89,6% trong di căn não chiếm 36,1% và di căn gan chiếm 10%. Trong nhóm di căn não có 24,8% bệnh nhân được xạ trị não bao gồm Gamma Knife (19,1%) và xạ trị toàn não

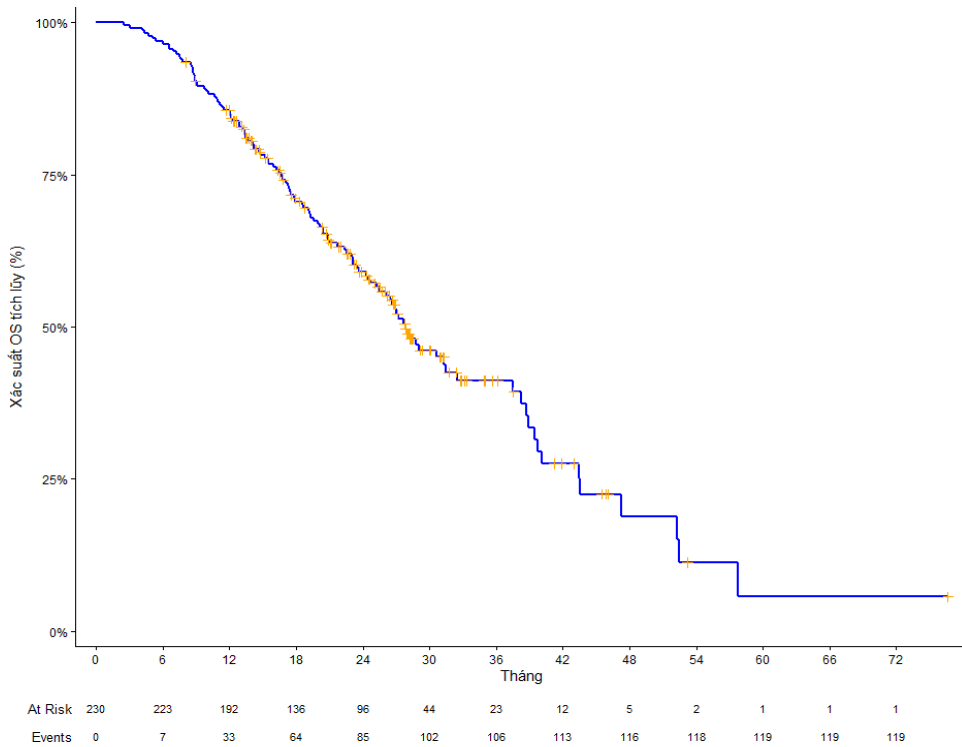
(5,7%). Đột biến thường gặp chiếm 60,4% tổng số trường hợp; trong đó, đột biến Del19 chiếm 35,2% và đột biến L858R chiếm 26%.

Liều khởi đầu Afatinib phổ biến nhất là 30mg/ngày (73,4%), tiếp theo là 40 mg/ngày (25,2%) và 20 mg/ngày (1,3%). Liều dung nạp thường gặp nhất là 30mg/ngày (67,8%), tiếp theo là 40 mg/ngày (27,0%) và 20 mg/ngày (5,7%).

Trong số 92 bệnh nhân được xét nghiệm T790M sau tiến triển có 31,5% ghi nhận có T790M dương tính. Sau thất bại Afatinib, 179 bệnh nhân tiếp tục điều trị bước hai, 39,7% sử dụng Osimertinib, 36,3% điều trị hoá trị và 24% chăm sóc giảm nhẹ.

2. Sống còn toàn bộ

Trung vị sống còn toàn bộ



Biểu đồ 1. Sống còn toàn bộ chung

Với trung vị thời gian theo dõi là 28,2 tháng (95%CI: 26,8 - 31,0), trung vị thời gian sống còn toàn bộ của nhóm nghiên cứu đạt 27,8 tháng (95%CI: 25,2 - 37,5).

Sống còn toàn bộ theo đặc điểm bệnh nhân

Bảng 2. Thời gian sống còn toàn bộ theo đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	mOS (tháng)	p-value
<i>Di căn não</i>		
Có	28,2 (21,7 - NR)	0,479
Không	27,8 (25,5 - 38,9)	
<i>Di căn gan</i>		
Có	20,9 (17,5 - NR)	0,025
Không	28,8 (26,1 - 38,7)	

Đặc điểm bệnh nhân	mOS (tháng)	p-value
<i>Liều khởi trị</i>		
20 – 30 mg	27,2 (24,7 – 32,5)	0,266
40 mg	28,8 (23,1 – NR)	
<i>Liều dung nạp</i>		
20 – 30 mg	29,0 (26,4 – 38,9)	0,310
40 mg	26,1 (20,9 – NR)	
<i>Điều trị bước 2</i>		
Osimertinib	29,0 (26,1 - NR)	0,008 ^r
Hoá trị/hoá miễn dịch	19,9 (16,7 - 31,3)	0,071 ^s
Chăm sóc giảm nhẹ	17,5 (12,0 - 25,5)	< 0,001 ^t

^rp-value of Chi-square test. r: Osimertinib so với hóa trị/hóa miễn dịch, s: Hóa trị/hóa miễn dịch so với chăm sóc giảm nhẹ, t: Osimertinib so với chăm sóc giảm nhẹ

Trung vị sống còn toàn bộ (mOS) của nhóm di căn não đạt $28,2 \pm 4,5$ tháng, cao hơn so với nhóm không di căn não là $27,8 \pm 1,9$ tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p = 0,479$). Ngược lại, mOS của nhóm di căn gan đạt 20,9 tháng, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không di căn gan là 28,8 tháng, với $p = 0,025$.

Theo đột biến EGFR, mOS ở các nhóm L858R, Del19 và đột biến không thường gặp lần lượt là 38,9 tháng (CI 95%: 24,7 - 52,3), 32,5 tháng (CI 95%: 27,6 - 52,3) và 23,1 tháng (CI 95%: 20,1 - 27,0 tháng). Nhóm Del19 và L858R có thời gian sống còn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm

đột biến không thường gặp ($p = 0,027$ và $p = 0,003$), trong khi không ghi nhận sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm Del19 và L858R ($p = 0,675$).

Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về mOS giữa các mức liều điều trị (20 – 30 mg: 27,2 tháng; CI 95%: 24,7 – 32,5 so với 40mg: 28,8 tháng; CI95%: 23,1 – NR; $p = 0,266$) cũng như liều dung nạp 29,0 tháng; CI 95%: 26,4 – 38,9 so với 24,7 tháng; CI 95%: 20,9 – NR; $p = 0,310$).

Nhóm điều trị bước 2 bằng Osimertinib đạt mOS cao nhất (29,0 tháng), cao hơn so với nhóm hóa trị/hóa miễn dịch (19,9 tháng) và nhóm chăm sóc giảm nhẹ (17,5 tháng), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các nhóm còn lại.

3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Tất cả các phân độ (n)	%	≥ Độ 3 (n, %)
Tiêu chảy	141	61,3	18 (7,8)
Độc tính da	141	61,3	15 (6,5)
Viêm quanh móng	94	40,9	14 (6,1)
Viêm niêm mạc miệng	63	27,4	0 (0,0)

Tác dụng không mong muốn	Tất cả các phân độ (n)	%	≥ Độ 3 (n, %)
Tăng ALT/AST	16	7,0	1 (0,4)
Mệt mỏi	10	4,3	0 (0,0)
Ngủ kém	7	3,0	0 (0,0)
Viêm phổi	2	0,9	1 (0,4)
Khác	11	4,8	3 (1,3)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy và độc tính da (đều chiếm 61,3%), tiếp theo là viêm quanh móng (40,9%) và viêm niêm mạc miệng (27,4%). Phần lớn các tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ - trung bình. Độc tính nặng chủ yếu gặp ở tiêu chảy (7,8%), độc tính da (6,5%) và viêm quanh móng (6,1%). Các biến cố khác ít gặp, đáng chú ý viêm phổi tuy hiếm gặp (0,9%) trong đó 1 ca ở mức độ nặng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu tuyển được 230 bệnh nhân với độ tuổi trung bình $59,5 \pm 8,6$ trong đó đa số có thể trạng tốt với PS 0 – 1 chiếm 89,5%. Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn IV, phản ánh đặc điểm thường gặp của UTPKTBN khi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Tỷ lệ di căn não tại thời điểm chẩn đoán là 36,1%, phù hợp với xu hướng di căn hệ thần kinh trung ương ở nhóm có đột biến EGFR. Các nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận tỷ lệ di căn não ở nhóm bệnh nhân này dao động khoảng 25 – 45%.^{8,9}

Trung vị sống còn toàn bộ (mOS) trong nghiên cứu đạt 27,8 tháng với thời gian theo dõi trung vị 28,2 tháng, cho thấy hiệu quả điều trị tương đối khả quan trong quần thể bệnh nhân giai đoạn tiến xa. Kết quả này tương đồng với các thử nghiệm LUX – Lung, trong đó mOS của nhóm sử dụng Afatinib đạt 28,2 tháng và 23,1 tháng trong LUX – Lung 6. Một phân tích gộp từ nhiều dữ liệu đời thực tại các quốc gia khác nhau ghi nhận mOS là 31,7 tháng với sự

dao động đáng kể giữa các nghiên cứu (từ 20,7 tháng đến 48,3 tháng), phản ánh tính không đồng nhất của quần thể bệnh nhân và chiến lược điều trị (3).¹⁰ So với kết quả này, mOS trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng thấp hơn, có thể liên quan tỷ lệ cao các yếu tố tiên lượng bất lợi, bao gồm di căn não (36,1%), tỷ lệ đột biến EGFR không thường gặp là 38,6%, vốn được biết là có đáp ứng điều trị không đồng nhất và tiên lượng xấu hơn so với các đột biến thường gặp.

Di căn não là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân UTPKTBN, với tỷ lệ ghi nhận khoảng 25% trong suốt quá trình bệnh, đặc biệt ở nhóm có đột biến EGFR.¹¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này lên tới 36,1% cao hơn so với các báo cáo trước đây. Tuy nhiên, bệnh nhân có di căn não thường bị loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng hoặc chỉ được tuyển chọn khi không có triệu chứng và đã

ổn định, dẫn đến việc dữ liệu từ các nghiên cứu này chưa phản ánh đầy đủ hiệu quả điều trị trong nhóm bệnh nhân này. Thực tế, trong các thử nghiệm LUX – Lung 3, 6 và 7, tỷ lệ di căn não ban đầu chỉ dao động từ 12 đến 16%, thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi. Mặc dù vậy, các bằng chứng hiện có cho thấy Afatinib vẫn duy trì hiệu quả ở nhóm bệnh nhân này. Cụ thể phân tích gộp từ các thử nghiệm LUX – Lung 3 và 6, ghi nhận cải thiện rõ rệt về thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) và tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) ở

nhóm bệnh nhân có di căn não so với hoá trị, tuy nhiên không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về sống còn toàn bộ (OS).¹² Tương tự, trong thử nghiệm LUX – Lung 7, mOS ở nhóm bệnh nhân di căn não cũng không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không di căn não.¹³ Kết quả này hoàn toàn phù hợp với dữ liệu của chúng tôi, khi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS giữa bệnh nhân có hoặc không có di căn não (28,2 tháng so với 27,8 tháng; $p = 0,479$). Điều này có thể được lý giải do khả năng thấm qua hàng rào máu não của thuốc, kết hợp với các tiến bộ của điều trị tại chỗ như xạ toàn não (5,7%), xạ phẫu (19,1%) đã góp phần cải thiện tiên lượng sống còn ở nhóm bệnh nhân này.

Trái ngược với di căn não, di căn gan trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối liên quan rõ rệt đến tiên lượng xấu. Cụ thể, mOS ở nhóm bệnh nhân di căn gan thấp hơn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có di căn gan (20,9 so với 28,8 tháng, $p = 0,025$). Kết quả này, phù hợp với các bằng chứng trước đây, trong đó di căn gan là một trong những yếu tố bất lợi ảnh hưởng đến sống còn ở bệnh nhân UTPKTBN.^{14,15}

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mOS khác biệt giữa các nhóm đột biến EGFR. Cụ thể, nhóm L858R (38,9 tháng) và Del19 (32,5 tháng) có mOS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đột biến không thường gặp (23,1 tháng, $p = 0,003$ và $p = 0,027$), trong khi không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm đột biến thường gặp ($p = 0,675$). Kết quả này phù hợp với y văn khi Del19 và L858R là hai đột biến phổ biến và nhạy với các thuốc EGFR – TKIs, trong khi các đột biến không thường gặp thường có xu hướng đáp ứng kém hơn. Phân tích gộp từ các thử nghiệm LUX – Lung 3 và 6 cho thấy bệnh nhân mang đột biến Del19 có mOS là 31,7 tháng cao hơn so với nhóm L858R (22,1 tháng). Điều này cho thấy mặc dù cả hai đột biến thường gặp đều nhạy với EGFR – TKI, Del19 vẫn có xu hướng

mang lợi ích sống còn vượt trội hơn trong một số bối cảnh. Tuy nhiên, sự khác biệt này không phải lúc nào cũng nhất quán.¹² Trong thử nghiệm LUX – Lung 7, so sánh giữa Afatinib với Gefitinib, mOS ở hai nhóm này không có sự khác biệt rõ rệt (Del19: 30,7 tháng; L858R: 25 tháng).⁴ Điều này phù hợp với kết quả chúng tôi khi không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm đột biến thường gặp với $p = 0,675$. Ngược lại, nhóm đột biến không thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn rõ rệt (23,1 tháng), phù hợp với phân tích hậu kiểm của Yang và cộng sự 2020 từ các thử nghiệm LUX – Lung 2, 3 và 6 có thấy mOS dao động từ 17,1 – 26,9 tháng.¹⁶ Điều này phản ánh tính không đồng nhất về mặt sinh học và khả năng đáp ứng điều trị hạn chế của nhóm đột biến này.

Về liều điều trị, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống còn toàn bộ giữa các nhóm liều điều trị (20 – 30 mg so với 40 mg), phù hợp với phân tích hậu kiểm từ LUX – Lung 3, 6 và 7. Trong phân tích trên 299 bệnh nhân, 23% bệnh nhân cần giảm liều do độc tính. Sau giảm liều, độc tính độ ≥ 3 giảm rõ rệt (81% trước giảm liều so với 19% sau giảm liều), trong khi hiệu quả điều trị vẫn được duy trì với mPFS 11,0 tháng ở cả hai nhóm và không ghi nhận sự khác biệt về mOS giữa các nhóm liều điều trị (23,1 tháng so với 26,9 tháng ở nhóm giảm liều và không giảm liều).¹⁷ Kết quả cho thấy cá thể hoá liều Afatinib giúp cải thiện khả năng dung nạp mà không làm giảm hiệu quả.

Sau tiến triển với Afatinib, nghiên cứu của chúng tôi có 51,5% bệnh nhân được xét nghiệm đột biến T790M trong số 177 trường hợp tiến triển, trong đó tỷ lệ dương tính là 31,5%. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng Osimertinib lên tới 39,7%. Sự không tương xứng này phản ánh một số hạn chế trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam. Cụ thể, ở những bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém, không đủ điều kiện thực hiện các phương pháp chẩn

đoán xâm lấn hay điều trị hoá chất, cũng như trường hợp sinh thiết lỏng âm tính, Osimertinib đôi khi được sử dụng như một lựa chọn thăm dò. Điều này phần nào lý giải cho tỷ lệ sử dụng Osimertinib cao hơn so với tỷ lệ phát hiện đột biến T790M trong nghiên cứu của chúng tôi. Về thời gian sống còn toàn bộ, nhóm điều trị Osimertinib đạt mOS cao nhất (29,0 tháng), cao hơn so với nhóm hoá trị/hoá miễn dịch (19,9 tháng) và nhóm chăm sóc giảm nhẹ (17,5 tháng), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả này phù hợp với thử nghiệm AURA3, Osimertinib cho thấy ưu thế vượt trội so với hoá trị ở bệnh nhân tiến triển sau EGFR – TKI thế hệ trước về PFS và ORR. Phân tích OS cũng ghi nhận xu hướng có cải thiện sống còn ở nhánh điều trị Osimertinib (26,8 tháng so với 22,5 tháng, HR = 0,87).¹⁸ Nhóm chăm sóc giảm nhẹ có mOS thấp nhất, phản ánh tiên lượng xấu ở những bệnh nhân không còn khả năng điều trị đặc hiệu.

Về tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy và độc tính da (61,3%), tiếp theo là viêm quanh móng (40,9%) và viêm niêm mạc miệng (27,4%); các độc tính khác gặp ở mức $< 10\%$. Hồ sơ an toàn trong nghiên cứu này phù hợp với cơ chế tác dụng của EGFR-TKI thế hệ 2, chủ yếu tác động trên da và niêm mạc. So với LUX – Lung 3 và 6, tỷ lệ độc tính (mọi mức độ), độ tính ≥ 3 (0 – 7,4%) và ngưng điều trị (5,6%) trong nghiên cứu đều thấp hơn rõ rệt.¹² Như vậy, tỷ lệ tác dụng không mong muốn, biến cố nặng và ngưng điều trị đều thấp hơn so với các thử nghiệm lâm sàng, cho thấy hiệu quả của chiến lược khởi trị linh hoạt và điều chỉnh liều theo dung nạp.

Hạn chế nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu, chưa có nhóm đối chứng. Tuy nhiên, hiệu quả về mOS tương đối khả quan và nhất quán với các nghiên cứu trước đây. Kết quả này góp phần cung cấp thêm bằng chứng thực hành

lâm sàng trong bối cảnh thực tế, hỗ trợ các nhà lâm sàng trong việc lựa chọn và tối ưu hoá chiến điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR.

V. KẾT LUẬN

Afatinib là một trong những sự lựa chọn điều trị bước 1 hiệu quả và an toàn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa, có đột biến EGFR giúp cải thiện về thời gian sống còn toàn bộ và mang lại lợi ích lâm sàng rõ rệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2022;
2. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology*. 2014;9(2):154-162.
3. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn Jr 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. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(20):3798-3807.
4. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-589.
5. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(27):3327-3334.
6. Thái PV, Niên VT, Phương PC, và cs. Kết quả sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIc-IV có đột

biến EGFR được điều trị bằng afatinib tại Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025;550(2).

7. Vân NT, Tú ĐA, Phương TM, Phương VT, Kiên NT. Kết quả điều trị bước 1 bằng afatinib trên bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025;546(1).

8. Bhandari S, Dunlap N, Kloecker G. Radiotherapy in brain metastases from EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2021;13(5):3230.

9. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung cancer*. 2015;88(1):108-111.

10. Zhang L, Luo Y, Chen J, et al. Efficacy and Safety of Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutations: A Meta-Analysis of Real-World Evidence. *Journal of Oncology*. 2021;2021(1):8736288.

11. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *International journal of clinical oncology*. 2015;20(4):674-679.

12. Yang JC-H, Wu Y-L, 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. *The lancet oncology*. 2015;16(2):141-151.

13. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):270-277.

14. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(1):217-221.

15. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung cancer*. 2014;86(1):78-84.

16. 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. *The lancet oncology*. 2015;16(7):830-838.

17. Tu H-Y, Wu Y-L. Effect of dose adjustments on the safety and efficacy of afatinib in Chinese patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer who participated in the LUX-lung clinical trial program. *OncoTargets and therapy*. 2020:12539-12547.

18. Ng TL, Camidge DR. AURA 3: the last word on chemotherapy as a control arm in EGFR mutant NSCLC? *Annals of translational medicine*. 2017;5(Suppl 1):S14.

Summary

REAL-WORLD OVERALL SURVIVAL OF FIRST-LINE AFATINIB IN EGFR-MUTANT ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Afatinib is a second-generation tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). This retrospective study included 230 patients with stage IIIc/IV, EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated with first-line Afatinib at K Hospital between January 2018 and October 2024; follow-up was conducted until September 2025 to evaluate overall survival (OS) and safety. With a median follow-up of 28.2 months, the median overall survival (mOS) was 27.8 months. No significant difference in OS was observed according to brain metastasis status ($p = 0.479$), whereas liver metastases were associated with a significantly poorer OS (20.9 vs. 28.8 months; $p = 0.025$). Patients with common EGFR mutations (L858R, Del19) had longer OS compared to those with uncommon mutations ($p < 0.05$). No significant difference in OS was observed across different dosing levels. Second-line treatment with Osimertinib resulted in the longest mOS (29.0 months). The most common adverse events were diarrhea and skin toxicity (61.3%), mostly mild to moderate, with no grade ≥ 3 toxicities observed.

Keywords: Non – small cell lung cancer, advanced stage, *EGFR* mutation, Afatinib.