

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

Nguyễn Tuấn Anh^{1,✉}, Nguyễn Thị Thái Hoà²

Lê Văn Quảng^{1,2}, Vũ Hà Thanh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Afatinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 2 cho thấy hiệu quả ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR không thường gặp, tuy nhiên dữ liệu đời thực tại Việt Nam còn hạn chế. Nghiên cứu hồi cứu trên 88 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR không thường gặp, tại Bệnh viện K. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lần lượt là 62,5% và 83%. Với trung vị thời gian theo dõi $28,8 \pm 1,4$ tháng, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) là $11,4 \pm 1,1$ tháng. Ở bệnh nhân có di căn não, mPFS đạt $11 \pm 1,1$ tháng, so với $14,1 \pm 5,0$ tháng ở nhóm không có di căn não ($p = 0,08$). Các độ tính thường gặp bao gồm tiêu chảy, độc tính da, viêm quanh móng và viêm niêm mạc, chủ yếu ở mức độ nhẹ-trung bình; 12,5% bệnh nhân ghi nhận độc tính độ 3, không ghi nhận độc tính độ 4. Afatinib cho thấy hiệu quả và độ an toàn chấp nhận được trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, có đột biến EGFR không thường gặp tại Việt Nam.

Từ khóa: Afatinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR, đột biến không thường gặp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất thế giới theo Globocan 2022.¹ Trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm đa số các trường hợp, khoảng 80 - 85% tổng số ung thư phổi.²

Đột biến epidermal growth factor receptor (EGFR) chiếm khoảng 40-60% ở bệnh nhân Châu Á và khoảng 20% ở người Châu Âu/Bắc Mỹ.^{3,4} Phần lớn 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 đột biến EGFR không thường gặp nằm trên

exon 18 - 21.⁵ Tuy chiếm tỷ lệ nhỏ nhưng các đột biến này vô cùng đa dạng với nhiều biến thể như: có thể là đột biến đơn (G719X, L861Q, S768I...) hoặc đột biến kép (G719X + S768I, G719A + E709G, D761N + D855N...). Không giống như các đột biến EGFR thường gặp, những đột biến không thường gặp này có mức độ nhạy cảm khác nhau đối với các EGFR - Tyrosine Kinase Inhibitor khác nhau và thường kém hơn so đột biến thường gặp.

Afatinib là thuốc TKI thế hệ 2, ức chế không thuận nghịch thuộc họ ErbB (HER2, EGFR, ErbB3, ErbB4), nó liên kết 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.^{6,7} Bên cạnh hiệu quả đã được chứng minh trên các đột biến EGFR thường gặp, Afatinib cũng cho thấy hiệu quả đáng khích lệ ở nhóm bệnh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tuấn Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tuananhnguyenhmu@gmail.com

Ngày nhận: 11/05/2026

Ngày được chấp nhận: 08/06/2026

nhân mang đột biến không thường gặp, theo kết quả từ các nghiên cứu LUX-Lung 2, 3 và 6 với tỷ lệ đáp ứng khách quan 71,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 84,2% và trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 10,7 tháng ở nhóm đột biến không thường gặp.

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, cỡ mẫu nhỏ và tiêu chí đánh giá chỉ dừng lại ở tỷ lệ đáp ứng, trung vị thời gian thất bại điều trị.^{8,9} 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: Kết quả điều trị Afatinib bước 1 trên UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR không thường gặp tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

88 bệnh nhân chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR không thường gặp, điều trị bước 1 bằng Afatinib tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 06/2025, theo dõi đến tháng 12/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định là UTPKTBN bằng mô bệnh học, giai đoạn IV theo AJCC 8th.
- Loại mô học là UTM tuyến.
- Có ít nhất 1 đột biến gen EGFR ở vị trí không thường gặp.
- Chưa từng điều trị liệu pháp toàn thân cho giai đoạn IV trước đó.
- Tuổi > 18 tuổi, thể trạng PS 0 - 3 (theo ECOG).

- 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.
- Mang đột biến T790M nguyên phát hoặc exon 20 insertion (ex20ins).
- Bệnh nhân có hai ung thư trở lên.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu.

Chọn mẫu: thuận tiện.

Cách tiến 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 EGFR được xác định bằng kỹ thuật NGS hoặc PCR.
- + Bệnh nhân được điều trị bằng Afatinib với liều khởi đầu 20 mg - 30 mg - 40 mg/ngày. Việc lựa chọn liều khởi đầu phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và thể trạng theo ECOG.
- + Điều chỉnh liều:
 - Tăng liều: Sau 1 tháng khởi trị (20 - 30 mg/ngày) nếu không xuất hiện độc tính hoặc không có độc tính nào từ độ 2 trở lên, có thể tăng lên liều tối đa 40mg/ngày khi tình trạng thể chất được cải thiện.
 - 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.¹⁰

Bảng 1. Khuyến cáo điều chỉnh liều¹⁰

Độ nặng	Liều Afatinib khuyến cáo	
	Không ngừng thuốc	Không chỉnh liều
Độ 1 hoặc độ 2	Không ngừng thuốc	Không chỉnh liều
Độ 2 kéo dài hoặc không thể dung nạp	Ngừng thuốc cho đến khi về độ 1	Tiếp tục điều trị nhưng giảm liều bớt 10 mg
Độ ≥ 3		

+ Liều dung nạp: là liều cuối cùng bệnh nhân có thể duy trì liên tục mà không xuất hiện độc tính không chấp nhận được.

Các biến số và chỉ số

Đặc điểm chung: Tuổi, giới, thể trạng chung theo ECOG, tình trạng hút thuốc, kích thước tổn thương đích và không đích dựa trên RECIST 1.1, vị trí di căn, di căn não, vị trí đột biến gen.¹¹

Đánh giá về thời gian sống thêm không bệnh (mPFS): Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh nhân xuất hiện tiến triển.

Tác dụng không mong muốn: tiêu chảy; da, niêm mạc; huyết học; tăng men gan... được phân độ theo 4 mức dựa trên CTCAE phiên bản 4.0.

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.

Tiêu chuẩn chính:

+ Tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective Response Rate - ORR): đánh giá đáp ứng theo

tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).¹¹

+ Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression Free Survival - PFS).

Tiêu chuẩn phụ:

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh (Disease Control Rate - DCR).

+ Độc tính theo thang điểm CTCAE 4.0.

Xử lý số liệu

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là phác đồ điều trị có hiệu quả đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu và đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTPKTBN giai đoạn IV của Bộ Y tế. Tất cả các thông tin của bệnh nhân là bảo mật và chỉ được sử dụng trong nghiên cứu nhằm đánh giá và nâng cao chất lượng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IV.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	n = 88 (100%)
Tuổi trung bình (mean,SD)	61,1 $\pm$ 8,4 (23 - 77)

Đặc điểm	n = 88 (100%)
Giới	
Nam	66 (75)
Nữ	22 (25)
Tình trạng hút thuốc	
Có	45 (51,1)
Không	43 (48,9)
Chỉ số ECOG	
0 - 1	77 (87,5)
2 - 3	11 (12,5)
Di căn não	
Có	31 (35,2)
Không	57 (64,8)
Nhóm đột biến	
Đột biến không thường gặp chủ yếu	72 (82,7)
G719X	21 (23,9)
L861Q	17 (19,3)
S768I	3 (3,4)
G719X + S768I	22 (25)
G719X + L861Q	3 (3,4)
G719X + đột biến khác (E709X, D761Y...)	5 (6,6)
L861Q + V834L	1 (1,1)
Đột biến hiếm	16 (17,3)
E709_T710delins	3 (3,4)
L747S	2 (2,3)
A750P	1 (1,1)
E734Q	1 (1,1)
T263P	1 (1,1)
V786M	1 (1,1)
Del18	1 (1,1)
E746_A750del	1 (1,1)

Đặc điểm	n = 88 (100%)
H773L + V774M	2 (2,3)
D761N + D855N	1 (1,1)
L833V + H835L	1 (1,1)
G779C + G779V	1 (1,1)

Nghiên cứu bao gồm 88 bệnh nhân với tuổi trung bình $61,1 \pm 8,4$ (23 - 77). Tỷ lệ nam : nữ là 3:1 và 51,1% bệnh nhân hút thuốc lá. Phần lớn bệnh nhân có thể trạng tốt với PS 0 - 1, chiếm 87,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn não tại thời điểm chẩn đoán là 35,2%.

Nhóm đột biến không thường gặp chủ yếu chiếm đa số với 72 trường hợp (82,7%). Các đột biến đơn thường gặp nhất là G719X (23,9%) và L861Q (19,3%) trong khi S768I chiếm tỷ lệ thấp hơn (3,4%). Ngoài ra một số trường hợp ghi

nhận đột biến kép, phổ biến nhất là G719X + S768I (25%), tiếp theo là đột biến G719X + đột biến khác (6,6%), G719X + L861Q (3,4%) và L861Q + V834L (1,1%).

Nhóm đột biến hiếm chiếm 17,3% bao gồm các loại đột biến như E709_T710delins (3,4%), L747S (2,3%), H773L + V774M (2,3%) và một số đột biến đơn lẻ khác với tỷ lệ thấp (1,1%).

2. Kết quả điều trị

Đáp ứng và kiểm soát bệnh

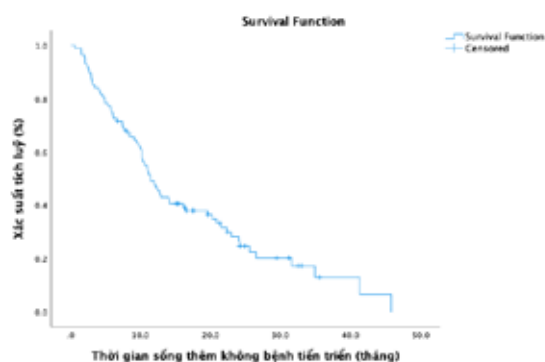
Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh tổng thể

Đặc điểm	n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2 (2,3%)
Đáp ứng một phần	53 (60,2%)
Đáp ứng chung	55 (62,5%)
Bệnh ổn định	18 (20,5%)
Kiểm soát bệnh	73 (83%)
Bệnh tiến triển	15 (17%)

Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 62,5% trong đó có 2 (2,3%) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và 53 (60,2%) bệnh nhân đạt đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 83%.

Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển

Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển chung



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

Với trung vị thời gian theo dõi $28,8 \pm 1,4$ tháng, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) của toàn bộ nhóm nghiên cứu là $11,4 \pm 1,1$ tháng (CI 95%: 9,3 - 13,5 tháng).

Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển theo các phân nhóm đột biến gen và tình trạng di căn não

Bảng 3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo phân nhóm đột biến gen EGFR và tình trạng di căn não

Đặc điểm	mPFS (tháng)	p - value
Đột biến không thường gặp chủ yếu	$12,4 \pm 1,6$	> 0,05*
G719X	$19,5 \pm 8,5$	
L861Q	$10,1 \pm 8,9$	
G719X + S768I	$16,4 \pm 4,6$	
Khác	$8,1 \pm 1,2$	
Đột biến hiếm	$9,7 \pm 2,3$	0,053**
Di căn não		
Có	$11,0 \pm 1,1$	0,088
Không	$14,1 \pm 5,0$	

*p-value so sánh cặp giữa các nhóm đột biến không thường gặp chủ yếu

**p-value giữa đột biến không thường gặp chủ yếu với đột biến hiếm

mPFS ở nhóm đột biến EGFR không thường gặp chủ yếu là $12,4 \pm 1,6$ tháng. Trong các loại đột biến, G719X có mPFS cao nhất ($19,5 \pm 8,5$ tháng), tiếp theo G719X + S768I ($16,4 \pm 4,6$ tháng). Các đột biến L861Q và đột biến khác có mPFS thấp hơn, lần lượt là $10,1 \pm 8,9$ tháng và $8,1 \pm 1,2$ tháng.

Ở nhóm đột biến hiếm, mPFS đạt $9,7 \pm 2,3$

tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt về mPFS giữa các nhóm đột biến không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,053$

Trung vị PFS ở bệnh nhân có di căn não là $11,0 \pm 1,1$ tháng, còn ở bệnh nhân không có di căn não là $14,1 \pm 5,0$ tháng, với $p = 0,088$. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Số lượng	%
Tiêu chảy	50	56,8%
≥ độ 3	5	5,7%
Độc tính da	40	45,5%
≥ độ 3	2	2,3%
Viêm móng	25	28,4%

Tác dụng không mong muốn	Số lượng	%
≥ độ 3	4	4,5%
Viêm niêm mạc miệng	21	23,9%
≥ độ 3	0	0%
Tăng men gan	6	6,8%
≥ độ 3	0	0%
Mệt mỏi	4	4,5%
Chán ăn	1	1,1%
Mất ngủ	1	1,1%

Tiêu chảy là tác dụng phụ gặp nhiều nhất, được ghi nhận ở 56,8% bệnh nhân trong đó ≥ độ 3 chiếm 5,7%. Độc tính da đứng thứ 2 với 45,5% tuy nhiên tỷ lệ mức độ nặng (≥ 3) thấp (2,3%). Viêm móng gặp ở 28,4% bệnh nhân, trong đó 4,5% ở mức độ ≥ 3. Viêm niêm mạc miệng xuất hiện ở 23,9% bệnh nhân nhưng không ghi nhận trường hợp ≥ độ 3. Các tác dụng phụ khác ít gặp hơn bao gồm tăng men gan (6,8%), mệt mỏi (4,5%), chán ăn (1,1%) và mất ngủ (1,1%), hầu hết ở mức độ nhẹ. Không có trường hợp nào tử vong do độc tính.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 88 bệnh nhân với tuổi trung bình $61,1 \pm 8,4$ dao động từ 23 đến 77 tuổi trong đó nam giới chiếm đa số (75%). Phần lớn bệnh nhân có thể trạng tốt với ECOG 0 - 1 chiếm 87,5%. Đặc điểm này phù hợp dịch tễ của ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), thường gặp ở độ tuổi trung niên và cao tuổi, đặc biệt trong quần thể châu Á. Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn IV. Đáng chú ý; tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, có 35,2% bệnh nhân di căn não. Tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu trước đây, ghi nhận khoảng 20 - 40% UTPKTBN giai đoạn tiến xa có di căn não, đặc biệt cao hơn ở nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR, qua đó

nhấn mạnh xu hướng di căn hệ thần kinh trung ương của nhóm bệnh nhân này.^{12,13}

Về đặc điểm phân tử, phân tích về đột biến gen cho thấy các biến thể đột biến EGFR trong nghiên cứu có tính đa dạng cao. Trong nhóm đột biến đơn, các biến thể thường gặp nhất là G719X (23,9%) và L861Q (19,3%). Trong nhóm đột biến kép, loại đột biến chiếm chủ yếu là G719X + S768I (25%). Các đột biến khác gặp với tỷ lệ thấp hơn bao gồm: S768I (3,4%), E709_T710delins (3,4%), L747S (2,3%), H773L + V774M (2,3%), G719X + L861Q (3,4%) và L861Q + V834L (1,1%)... Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Yang và cộng sự trong một phân tích hồi cứu về hiệu quả của Afatinib trên nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR, trong đó ba đột biến thường gặp nhất là G719X, L861Q và S768I, với G719X có tần suất cao nhất.⁵ Đáng chú ý trong nhóm đột biến kép, đột biến chiếm ưu thế là G719X + S768I (25%), cũng được ghi nhận là một dạng biến thể đáp ứng tốt hơn với các thuốc tyrosine kinase thế hệ 2 như Afatinib so các đột biến đơn lẻ khác. Sự hiện diện của nhiều loại đột biến hiếm hay kép phản ánh tính không đồng nhất về mặt sinh học phân tử của bệnh, đồng thời có ý nghĩa quan trọng trong việc cá thể hoá điều trị, tiên đoán được tính đáp ứng của TKI so với từng loại đột biến gen cụ thể.¹⁴

Với trung vị thời gian theo dõi $28,8 \pm 1,4$ tháng, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 62,5% trong đó có 2,3% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 83%. So với nghiên cứu quốc tế, kết quả này thấp hơn với phân tích gộp từ các thử nghiệm LUX - Lung 2, 3, 6, trong đó ORR đạt 71,7% ở nhóm đột biến không thường gặp. Sự khác biệt này có thể được giải thích do nghiên cứu của Yang và cộng sự bao gồm cả một số đột biến thường gặp có độ nhạy cao hơn với TKIs, dẫn đến tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn.⁵ Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Hsu và cộng sự với 90 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa không thể phẫu thuật được có đột biến EGFR không thường gặp, với ORR đạt 63,3% và DCR đạt 84,4%.¹⁵ Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Vũ Hà Thanh và cộng sự, tỷ lệ đáp ứng đạt 72% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 92%.⁸ Một nghiên cứu đa trung tâm khác của tác giả Luan Van Pham và cộng sự với 92 bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến EGFR không thường gặp có ORR và DCR lần lượt là 75% và 89,1%.⁹ Các kết quả này nhìn chung cao hơn kết quả của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể liên quan đến nhiều yếu tố bao gồm cỡ mẫu, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, cũng như sự khác biệt trong phân bố các đột biến giữa các nghiên cứu. Đáng chú ý, một số nghiên cứu trong nước bao gồm cả các đột biến EGFR thường gặp, vốn có đáp ứng tốt hơn TKI, từ đó làm tăng tỷ lệ đáp ứng chung.

Về kết quả sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) là $11,4 \pm 1,1$ tháng (CI 95%: 9,3 - 13,5 tháng). Khi phân tích theo nhóm đột biến, mPFS ở nhóm đột biến không thường gặp chủ yếu là $12,4 \pm 1,6$ tháng, trong khi nhóm đột biến hiếm là $9,7 \pm 2,3$ tháng. Kết quả này cũng tương đồng với các dữ liệu quốc

tế. Phân tích hậu kiểm từ các thử nghiệm LUX - Lung 2,3,6 ghi nhận mPFS ở nhóm đột biến gen không thường gặp là 10,7 tháng. Tương tự, nghiên cứu của Shen và cộng sự tại Trung Quốc cũng được báo cáo mPFS khoảng 11 tháng ở nhóm bệnh nhân này.¹⁶ Dữ liệu đời thực của Wolfgang và cộng sự trên 54 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, có đột biến EGFR không thường gặp được điều trị Afatinib bước 1 có mPFS là 10,7 tháng.¹⁷ Tại Việt Nam, một số nghiên cứu ghi nhận kết quả cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Vũ Hà Thanh và cộng sự, có mPFS là $16,1 \pm 4,3$ tháng, trong khi nghiên cứu của tác giả Luan Van Pham có trung vị thời gian thất bại có thời gian điều trị đến khi thất bại (mTTF) là $13,8 \pm 2,1$ tháng.⁹ Sự khác biệt này có thể liên quan đến sai khác về đặc điểm quần thể nghiên cứu, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, cũng như sự khác biệt trong phân bố các đột biến, như đã được đề cập ở trên. Nhìn chung, các kết quả này củng cố rằng hiệu quả điều trị TKI ở nhóm đột biến EGFR không thường gặp là tương đối ổn định giữa các nghiên cứu, tuy nhiên vẫn chịu ảnh hưởng đáng kể bởi các cấu trúc của từng loại đột biến, qua đó nhấn mạnh vai trò của việc cá thể hoá điều trị trong thực hành lâm sàng.

Phân tích theo từng nhóm đột biến gen, mPFS ở nhóm đột biến G719X và đột biến kép G719 + S768I lần lượt là $19,5 \pm 8,5$ tháng và $16,4 \pm 4,6$ tháng, cao hơn so với mPFS chung của toàn bộ quần thể. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Luan Van Pham 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.⁹ Kết quả của chúng tôi một lần nữa góp phần ủng hộ Afatinib cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR không thường gặp, đặc biệt là dưới nhóm G719X.

Tại thời điểm chẩn đoán, có 35,2% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có di căn não. Khi đánh giá về hiệu quả của Afatinib trên nhóm bệnh nhân này, mPFS là $11,0 \pm 1,1$ tháng thấp hơn so với không có di căn não $14,0 \pm 5,0$ tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,088$). Afatinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ thứ 2, đã được chứng minh có khả năng thấm qua hàng rào máu não và đạt hiệu quả kiểm soát tổn thương nội sọ với tỷ lệ đáp ứng được báo cáo lên đến 70%.^{18,19} Nghiên cứu của tác giả Luan Van Pham và cộng sự đánh giá kết quả mTTF trên nhóm bệnh nhân có di căn não là $11,2 \pm 2,5$ tháng.⁹ Mặc dù, bệnh nhân có di căn não từ ban đầu, thường có tiên lượng xấu và kết quả điều trị kém hơn so với nhóm bệnh nhân không di căn não. Tuy nhiên, về mPFS trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Afatinib vẫn mang lại hiệu quả điều trị đáng khích lệ ở nhóm bệnh nhân này.

Các độc tính thường gặp trong quá trình điều trị bao gồm tiêu chảy (56,8%) và độc tính da (45,5%), tiếp theo là viêm quanh móng, viêm niêm mạc miệng và tăng men gan. Một số tác dụng không mong muốn ít gặp hơn như mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ. Đa số các độc tính ở mức độ nhẹ đến trung bình, có 12,5% bệnh nhân được ghi ở độc tính độ 3, tuy nhiên không ghi nhận trường hợp độc tính độ 4 và tử vong liên quan đến điều trị. Kết quả này tương đồng với các dữ liệu được công bố trong nước và quốc tế, tỷ lệ độc tính dao động từ 36% đến 56,7%.⁹ Nhìn chung, hồ sơ an toàn của thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi là chấp nhận được và có thể kiểm soát được trên lâm sàng.

Hiện nay ở Việt Nam, cả Afatinib và Osimertinib đều đã được phê duyệt trong điều trị bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, có đột biến EGFR không thường gặp. Dựa trên các bằng chứng từ các nghiên cứu cũng như về chi phí, Afatinib cho thấy hiệu quả đáng khích lệ và

có thể là một lựa chọn phù hợp trong bối cảnh điều trị tại Việt Nam.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế, bao gồm thiết kế hồi cứu, không có nhóm đối chứng, cỡ mẫu còn hạn chế và chưa có đủ dữ liệu về thời gian sống còn toàn bộ (OS). Tuy nhiên, các kết quả khả quan về tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển cũng như tính an toàn ghi nhận trong nghiên cứu đã góp phần cung cấp thêm bằng chứng thực tiễn, hỗ trợ các bác sĩ trong lựa chọn điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV mang đột biến EGFR không thường gặp trong thực hành lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Afatinib là một lựa chọn hiệu quả và an toàn trong điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR không thường gặp. Điều trị bằng Afatinib đem lại tỷ lệ đáp ứng tốt và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển kéo dài. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu mức độ nhẹ đến trung bình và có thể kiểm soát được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2022;
2. Ngô Quý Châu. *Ung thư phổi*. 2008(28): 288. Nhà xuất bản Y học.
3. Sun M, Guo Y, Shao G, et al. Analysis of real-world mutations of lung cancer driver genes in five regions of China. *Translational Cancer Research*. 2019; 8(7): 2581.
4. 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.

5. 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.* Jul 2015; 16(7): 830-8. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1.
6. Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73: 1503-1515.
7. 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.
8. Vũ Hà Thanh, Nguyễn Thị Thái Hoà. 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. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế.* 2022; (80): 81-89.
9. Luan Van Pham, Anh Tuan Le, Phuong Cam Pham, 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.
10. European Medicines Agency. Giotrif: EPAR-product information. Published 2013. Accessed March 20.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer.* 2009; 45(2): 228-247.
12. 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.
13. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung cancer.* 2004; 45: S253-S257.
14. Robichaux JP, Le X, Vijayan R, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature.* 2021; 597(7878): 732-737.
15. Hsu P-C, Lee S-H, Chiu L-C, 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: P.-C. Hsu et al. *Targeted oncology.* 2023; 18(2): 195-207.
16. Shen Y-C, Tseng G-C, Tu C-Y, 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.
17. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, 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.
18. Thai Van Pham, Thanh Ha Vu, Hoa Thai Thi Nguyen., et al. The Effectiveness of Afatinib as First-Line Treatment in Vietnamese Patients With EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2025; 21(3): 281-289.
19. Kang L, Mai J, Liang W, 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.

Summary

FIRST – LINE AFATINIB TREATMENT OUTCOMES IN STAGE IV NON – SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING UNCOMMON EGFR MUTATIONS AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Afatinib, a second-generation tyrosine kinase inhibitor, has demonstrated efficacy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations; however, real-world data from Vietnam remain limited. This retrospective study included 88 patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring uncommon EGFR mutations treated at Vietnam National Cancer Hospital. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 62.5% and 83%, respectively. With a median follow-up of 28.8 ± 1.4 months, the median progression-free survival (mPFS) was 11.4 ± 1.1 months. In patients with brain metastases, the mPFS was 11 ± 1.1 months compared with 14.1 ± 5.0 months in those without brain metastases ($p = 0.08$). Common adverse events included diarrhea, skin toxicity, paronychia, and mucositis, mostly of mild to moderate severity; 12.5% of patients experienced grade 3 toxicities, and no grade 4 toxicities were observed. Afatinib demonstrated favorable efficacy and an acceptable safety profile in Vietnamese patients with stage IV NSCLC harboring uncommon EGFR mutations.

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