

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG AFATINIB

Trịnh Lê Huy^{1,2,✉}, Trần Đình Anh²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của điều trị Afatinib bước 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có đột biến EGFR tại 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 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 $12,0 \pm 3,1$ tháng (5,9 - 18,0 tháng). 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 Khoảng 80% bệnh nhân ung thư phổi tại Việt Nam được chẩn đoán tại thời điểm bệnh đã ở giai đoạn di căn xa. Ung thư phổi giai đoạn muộn có tỷ lệ đáp ứng thấp với hóa trị và tiên lượng chung xấu. 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.³⁻⁶

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 (TKIs). Afatinib là thuốc kháng EGFR tyrosine kinase thế hệ 2 đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị bước một UPBKTBN giai đoạn di căn có đột biến gen EGFR qua nhiều thử nghiệm lớn bao gồm LUX-LUNG 3,6 và 7.⁶⁻⁸ 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).⁹ 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).¹⁰

Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Afatinib đã được chỉ định điều trị đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến

Tác giả liên hệ: Trịnh Lê Huy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tringlehuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/04/2022

Ngày được chấp nhận: 15/04/2022

EGFR trong 5 năm gần đây. Cho đến nay, hiện có rất ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả của afatinib trong điều trị UTPKTBN 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. Thời gian và địa điểm

Tất cả các bệnh nhân (BN) UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR được điều trị bước một 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.

2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

Có đột biến gen EGFR nhạy cảm với điều trị (bao gồm Del19, L585R, hoặc các đột biến hiếm nhạy cảm Afatinib).

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

Chưa điều trị hóa chất, điều trị thuốc nhắm trúng đích hoặc các điều trị khác trước đó.

Tuổi ≥ 18.

Được điều trị bằng afatinib (Giotrif) 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 hai, hoặc các bệnh lý cấp tính khác (suy gan, suy thận, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim...).

Bệnh nhân di căn não.

Không đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện, thu nhận tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị tại Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2021.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

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.

- Xử lý số liệu.

Các chỉ số, biến số nghiên cứu

- Đặc điểm quần thể bệnh nhân: tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, mô bệnh học, tình trạng hút thuốc, tình trạng đột biến gen.

- 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.

Phân tích và xử lý số liệu

Nghiên cứu sử dụng phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu 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 BN được bảo mật.

Các thông tin thu được của BN 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 = 34	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	
S768I	2	5,9	
L858R	7	20,6	
Del19	Del19	15	44,1
	Del19+A750P	1	2,9
Exon 20 insertion	1	2,9	

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

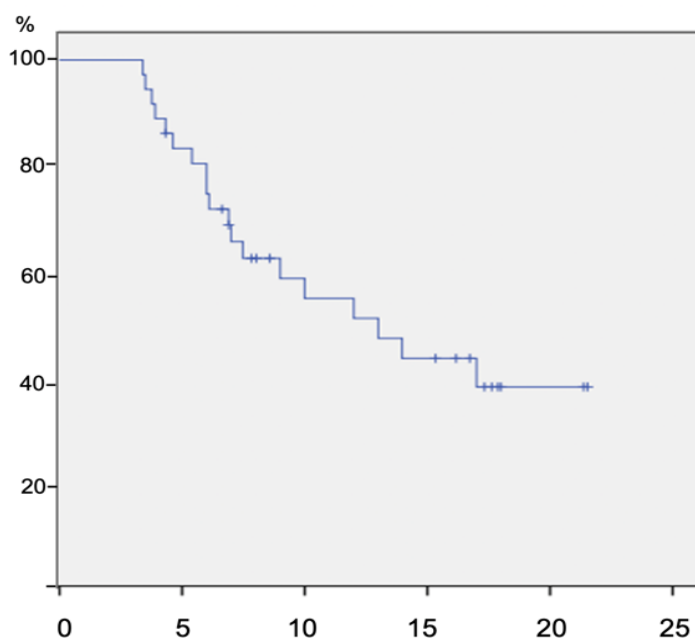
trạng tốt (ECOG 0-1 chiếm 97,1%), có 1 bệnh nhân ECOG 2 (chiếm 2,9%). Về mô bệnh học, 100% bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến. Về kết quả đột biến gen EGFR, đột biến Del19 (15 bệnh nhân) và L585R (7 bệnh nhân) chiếm đa số, các trường

hợp còn lại là đột biến hiếm hoặc đột biến kép.

2. Đánh giá kết quả điều trị

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

Tình trạng đáp ứng		N = 34 (%)
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)

Tại thời điểm sau 12 tuần điều trị Afatinib, trong 34 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 76,5% (26BN), 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).

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

	Số bệnh nhân (%)	Trung vị 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	

	Số bệnh nhân (%)	Trung vị PFS (tháng)	p
Liều Afatinib khởi đầu			
20 mg/ngày	2 (5,9)	Chưa đạt	0,091
30 mg/ngày	27 (79,4)	12,5	
40 mg/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	

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, tình trạng điều chỉnh liều (Bảng 3).

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn của Afatinib

Tác dụng không mong muốn	Tất cả BN (n = 34)		Liều khởi đầu 30mg (n = 27)		Liều khởi đầu 40mg (n = 6)		p
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	
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 40 mg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN đều có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR nhạy với điều trị ức chế tyrosine kinase, 97% có điểm toàn trạng tốt (ECOG PS 0-1) và độ tuổi trung bình là 60 tuổi. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 3 và 6.^{6,7}

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.^{6,7} Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá đáp ứng được thực hiện tại thời điểm 12 tuần 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 sâu hơn, 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.^{6,7} Hơn nữa, phân tích gộp của tác giả Yang (2015) chỉ ra rằng afatinib đã chứng minh sự cải thiện đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival - OS) ở dưới nhóm bệnh nhân mang đột biến Del19 so với hóa trị liệu.⁹ 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. Nghiên cứu đời thực khác cũng đã chứng minh xu hướng này và báo cáo trung vị thời gian sống thêm dài hơn ở nhóm Del19.¹¹ 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.¹² 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.¹¹ Bệnh nhân mang các đột biến EGFR không thường gặp (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).¹¹ Nghiên cứu của Yang (2020) đã củng cố thêm kết 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 thường gặp (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 kép (trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 14,7 tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 77,1%).¹³ Đáng chú ý 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.¹⁰ Ngoài ra, trong một nghiên cứu pha II của tác giả Cho (2020) về osimertinib (thuốc TKI thế hệ III) trên 36 bệnh nhân có đột biến không phổ biến (61% bệnh nhân điều trị bước 1), các bệnh nhân mang đột biến G719X, L861Q, S768I và các đột biến phức hợp đạt tỷ lệ đáp ứng là 50% và trung vị PFS là 8,2 tháng.¹⁴ 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 đột biến kép, 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. Kết quả này phù hợp với các báo cáo từ phân tích gộp về hiệu quả của afatinib đối với các đột biến gen không thường gặp của Yang (2015, 2020).

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 (Liang 2017, Liu 2017, Yang 2017, Tanaka 2019, Igawa 2020), 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, Par 2016, Wu 2017).^{5,6,8} Điều này có thể lý giải một phần do các bác sĩ lâm sàng đã linh hoạt hơn trong việc sử dụng thuốc và kiểm soát tác

dụng không mong muốn. Trong thực hành lâm sàng trong nghiên cứu này, chúng tôi thường khởi đầu với liều thấp hơn để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân, sau đó quyết định duy trì liều khởi đầu hay tăng liều để đạt liều tối ưu và đảm bảo ít độc tính cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bước một bằng afatinib cho thấy hiệu quả tốt trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có đột biến hiếm hoặc đột biến kép, giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tăng tỷ lệ đáp ứng, trong khi tác dụng không mong muốn có thể dung nạp được.

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. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn 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. *J Clin Oncol.* 2003;21:3798-3807.
3. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 239-246.
5. Wu YL, 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;18:1454-1466.

6. 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;15:213-222.

7. 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;31:3327-3334.

8. Park K, Tan EH, 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. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589.

9. 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;16:141-151.

10. 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;9:189-194.

11. 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;16:830-838.

12. 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;51:502-509.

13. Yang JC, 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;15:803-15.

14. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020;38:488-495.

Summary

EVALUATION OF FIRST-LINE AFATINIB TREATMENT IN ADVANCED EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

This is a retrospective, descriptive study with longitudinal follow-up aimed at evaluating the efficacy and tolerability of first-line afatinib treatment in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations at Hanoi Medical University Hospital. Treatments are from January 2018 to June 2021. Of 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. After 12 weeks, 76.5% responded to treatment, 20.6% had stable condition, and only 2.9% had progression. The median progression-free survival (PFS) was 12.0 ± 3.1 months (5.9 - 18.0 months). The most common toxicities were skin rash (35.3%), paronychia (35.3%), and diarrhea (32.4%). There was no patient who reported grade 4 toxicity or discontinued treatment due to afatinib's toxicity.

Keywords: advanced non-small cell lung cancer, EGFR mutation, afatinib.