

EVALUATION OF AFATINIB EFFICACY AS FIRST-LINE TREATMENT FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH EGFR MUTATIONS AT THONG NHAT HOSPITAL

Nguyen Dac Nhan Tam^{1*}, Truong Hoang Kim², Nguyen Thi Dai Dong¹, Pham Thanh Hang¹

¹Thong Nhat Hospital - 1 Ly Thuong Kiet, Ward 14, Tan Binh Dist, Ho Chi Minh City, Vietnam

²University of Health Sciences, Vietnam National University at Ho Chi Minh City - Hai Thuong Lan Ong Street, Ho Chi Minh City National University Urban Area, Dong Hoa Ward, Di An City, Binh Duong Province, Vietnam

Received: 21/08/2024

Revised: 04/09/2024; Accepted: 09/10/2024

ABSTRACT

Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations shows high efficacy with EGFR TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitors) in terms of progression-free survival (PFS) and disease control rate (DCR) compared to standard chemotherapy.

Objective: To evaluate the response rate of afatinib in first-line treatment for advanced NSCLC (stage IIIC, IV) with EGFR mutations and its adverse effects.

Methods: A retrospective descriptive study of 16 patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations treated with afatinib as first-line therapy at Thong Nhat Hospital from January 1, 2018 to July 31, 2022.

Results: The average age was 66 years (66.06 ± 12.81), with the oldest patient being 88 years old and the youngest being 45 years old. Female patients accounted for a higher percentage compared to male patients, with rates of 75% and 25%, respectively. The complete response (CR) rate was 12.5%, partial response (PR) was 50%, stable disease (SD) was 31.3%, and progressive disease (PD) was 6.3%. The disease control rate (DCR) was 93.8%, with a median PFS of 23 months and a median overall survival (OS) of 38 months. Common adverse effects included rash (100%), diarrhea (93.8%), paronychia (87.5%), and stomatitis (87.5%). No grade 3 or 4 adverse effects were observed.

Conclusion: Afatinib provides a high response rate in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations sensitive to TKIs. Adverse effects can be controlled.

Keywords: Advanced stage non-small cell lung cancer, EGFR gene mutation, afatinib.

*Corresponding author

Email: dachhantamnguyen@yahoo.com **Phone:** (+84) 903752798 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1589**

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA AFATINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Nguyễn Đắc Nhân Tâm^{1*}, Trương Hoàng Kim², Nguyễn Thị Đại Đồng¹, Phạm Thanh Hằng¹

¹Bệnh viện Thống Nhất - Số 1 Lý Thường Kiệt, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh - Đường Hải Thượng Lãn Ông, Khu đô thị Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, P. Đông Hòa, Tp. Dĩ An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Ngày nhận bài: 21/08/2024

Chỉnh sửa ngày: 04/09/2024; Ngày duyệt đăng: 09/10/2024

TÓM TẮT

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) có hiệu quả cao với điều trị bằng EGFR TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitor) cả về sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) và tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) so với hóa trị chuẩn.

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của afatinib trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa (giai đoạn IIIC, IV) có đột biến EGFR và các tác dụng không mong muốn.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca với 16 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR được điều trị bước một bằng afatinib tại Bệnh viện Thống Nhất từ 01/01/2018 đến 31/07/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình là 66 tuổi ($66,06 \pm 12,81$), cao nhất là 88 tuổi và thấp nhất là 45 tuổi. Bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao hơn nam lần lượt là 75% và 25%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) là 12,5%, đáp ứng một phần (PR) là 50%, bệnh ổn định (SD) là 31,3%, bệnh tiến triển (PD) là 6,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 93,7%, thời gian không bệnh tiến triển (PFS) trung bình là 23 tháng và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình là 38 tháng. Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm phát ban (100%), tiêu chảy (93,8%), viêm quanh móng (87,5%), viêm miệng (87,5%). Không gặp tác dụng không mong muốn độ 3 hoặc 4.

Kết luận: Afatinib cho tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR nhạy TKIs. Tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, đột biến gen EGFR, afatinib.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là một trong những bệnh lý ác tính có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Tại Việt Nam, ung thư phổi chiếm khoảng 14,4% tổng số ung thư và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu với 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư [1], trong đó UTPKTBN chiếm 80-85% tổng số ca ung thư phổi [2], thường tiến triển âm thầm và đến khi phát hiện thường đã ở giai đoạn tiến xa với di căn xa chiếm đến 80% ở Việt Nam.

Với sự phát triển của các phương pháp điều trị nhắm trúng đích dựa trên các đột biến gen, việc điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến xa đã có những tiến bộ đáng

kể. Đặc biệt, các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) nhắm vào EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) đã cho thấy hiệu quả vượt trội so với hóa trị chuẩn [3-6]. Afatinib, một EGFR TKIs thế hệ thứ hai, đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR qua các thử nghiệm lâm sàng như LUX-LUNG 3, 6, 7[6-8].

Tại Bệnh viện Thống Nhất, afatinib đã được sử dụng điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR từ năm 2018. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm Đánh giá hiệu quả của afatinib trong điều trị bước một ung thư phổi không

*Tác giả liên hệ

Email: dachhantamnguyen@yahoo.com Điện thoại: (+84) 903752798 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1589>

tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR tại bệnh viện Thống Nhất với các mục tiêu:

1. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng của Afatinib trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn tiến xa (giai đoạn IIIC, IV) có đột biến EGFR.

2. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của afatinib.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Thống Nhất từ 01/01/2018 đến 31/07/2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR.

- Có xét nghiệm đột biến EGFR nhạy thuốc TKIs (Del19, L858R hoặc các đột biến hiếm G719X, L861Q, S768I).

- Chỉ số toàn trạng ECOG: 0-2.

- Chưa điều trị hóa chất hoặc các thuốc nhắm trúng đích khác.

- Có tổn thương đích đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST.

- Được điều trị bằng Afatinib với liều 30mg hoặc 40mg hàng ngày.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được điều trị đặc hiệu trước đó.

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ hai được chẩn đoán xác định.

2.3. Cơ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, bao gồm tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được điều trị tại Khoa Ung bướu từ 01/01/2018 đến 31/07/2022. Trên thực tế đã chọn được 16 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

2.5. Cách thức tiến hành

- Thu thập dữ liệu dựa vào bệnh án nghiên cứu.

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

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

- Xử lý dữ liệu.

2.6. Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, giới tính, tình trạng đột biến gen.

- Kết quả điều trị: Thời gian PFS, OS, tỷ lệ đáp ứng khách quan, tỷ lệ kiểm soát bệnh, liều, tác dụng không mong muốn.

+ PFS (Progression-Free Survival - Thời gian sống không bệnh tiến triển) là khoảng thời gian mà bệnh nhân còn sống từ lúc bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào mà không có dấu hiệu bệnh tiến triển.

+ OS (Overall Survival - Thời gian sống toàn bộ) là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh nhân tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

+ Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 2.1 (The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 2.1)

* Đáp ứng hoàn toàn (Complete Response - CR) khi tổng kích thước tổn thương đích giảm 100% so với tổn thương ban đầu.

* Đáp ứng một phần (Partial Response - PR) khi tổng kích thước tổn thương đích giảm trên 30%.

* Bệnh ổn định (Stable Disease - SD) khi tổng kích thước tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng dưới 20%.

* Bệnh tiến triển (Progressive Disease - PD) khi tổng kích thước tổn thương đích tăng trên 20% tổn thương ban đầu hoặc xuất hiện tổn thương mới.

* Tỷ lệ đáp ứng khách quan ORR (Objective Response Rate) là tổng tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần.

* Tỷ lệ kiểm soát bệnh DCR (Disease Control Rate) là tổng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

- Các chỉ số, biến số nghiên cứu về độc tính được phân loại dựa trên tiêu chuẩn CTCEA3.0 (the Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0)

2.7. Phân tích và xử lý số liệu

- Số liệu được nhập, mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm.

- Đánh giá đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc RECIST 2.1. Xác định tỉ lệ đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định) bằng tỉ lệ phần trăm.

- Đánh giá tác dụng phụ không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCEA3.0. Các tác dụng phụ không mong muốn được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm

2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện Thống Nhất.

- Đảm bảo bảo mật thông tin bệnh nhân và chỉ sử dụng dữ liệu cho mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ 01/01/2018 đến 30/07/2022, có 16 bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiền triển được điều trị bước một với afatinib.

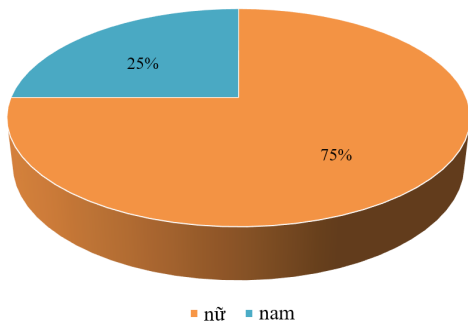
3.1.1. Tuổi

Bảng 1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu (n=16)

Nhóm tuổi	Số lượng BN (N)	Tỷ lệ (%)
≤ 45	1	6,2
46 - 65	7	43,8
66 - 85	7	43,8
>85	1	6,2

Tuổi trung bình là 66 tuổi (66,06 ± 12,81), cao nhất là 88 tuổi và thấp nhất là 45 tuổi. Theo Bảng 1, nhóm tuổi 46–65 và nhóm 66-85 là chiếm tỷ lệ cao nhất (43,8%).

3.1.2. Giới tính



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo giới tính

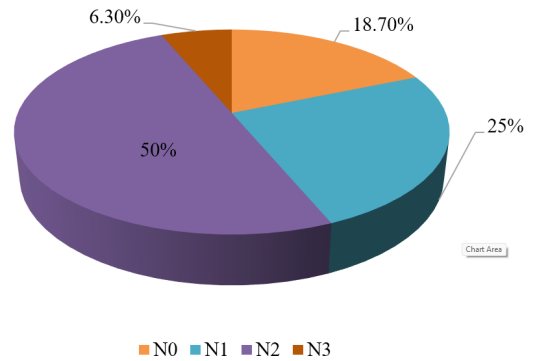
Theo Biểu đồ 1, phân bố tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo giới tính, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao hơn bệnh nhân nam lần lượt là 75% và 25%

3.1.3. Giai đoạn

Trong 16 bệnh nhân khảo sát, 100% bệnh nhân ở giai đoạn IV. Trong đó có 1 trường hợp bệnh nhân di căn não (6,3%). Theo Bảng 2, nhóm bệnh nhân có tình trạng bướu T3 chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,8% và thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có tình trạng bướu T1 (12,5%).

Bảng 2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo kích thước bướu T (n=16)

T	Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
T1	2	12,5
T2	4	25
T3	7	43,8
T4	3	18,7



Biểu đồ 2. Phân bố tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo tình trạng di căn hạch N

Theo biểu đồ 2, nhóm bệnh nhân có tình trạng di căn hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất (50%) và thấp nhất ở nhóm bệnh nhân N3 (6,3%).

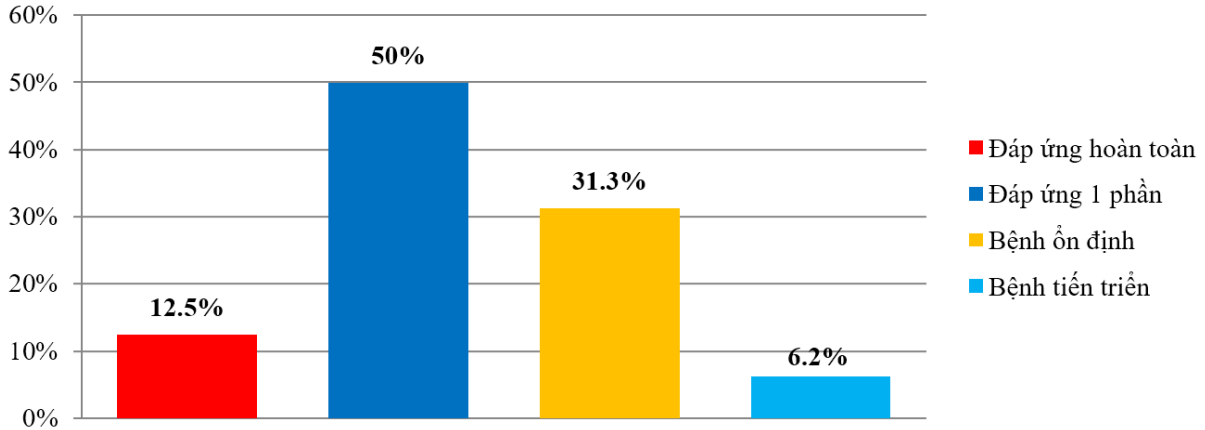
3.1.4. Loại đột biến EGFR

Bảng 3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo đột biến EGFR

Đột biến EGFR	Số BN (N)	Tỷ lệ (%)
Del 19	4	25
L858R	9	56,3
G719 exon 18	2	12,5
S768L	1	6,3

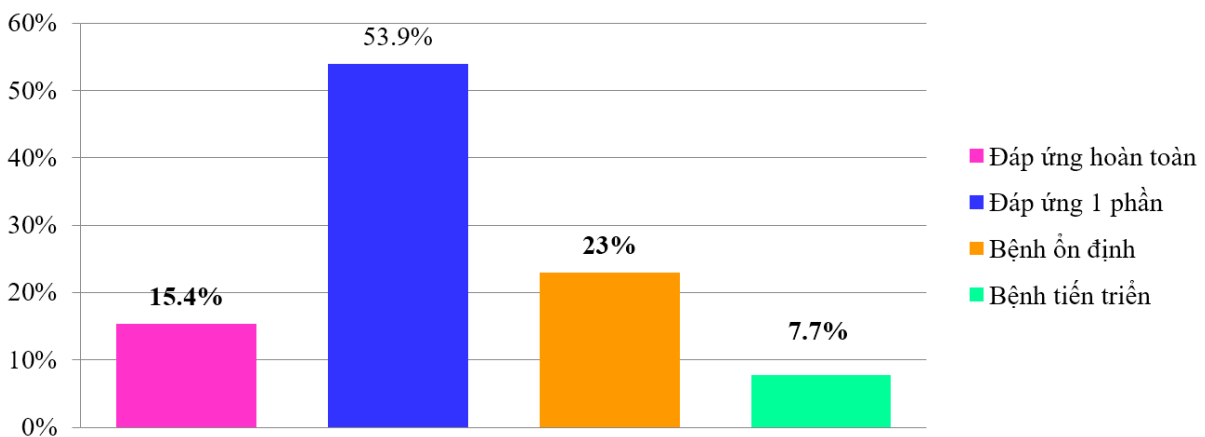
Theo bảng 3 phần lớn bệnh nhân có đột biến thường gặp là L858R chiếm tỷ lệ 56,3% và đột biến Del 19 là 25%. Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến hiếm là 18,5% (hai bệnh nhân đột biến G719 exon 18 và một bệnh nhân S768L chiếm tỷ lệ lần lượt là 12,5 và 6,3%).

3.2. Đánh giá đáp ứng sau 3 tháng



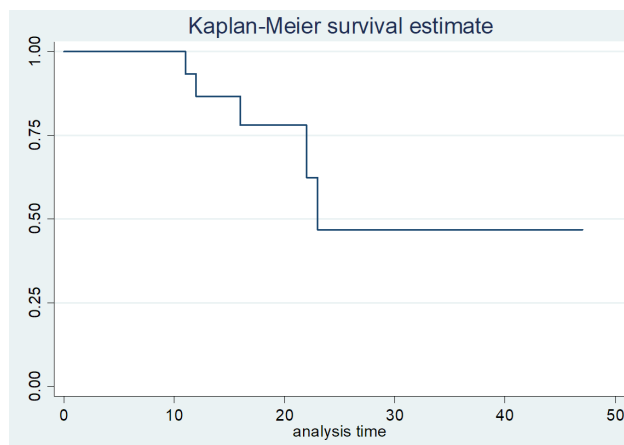
Biểu đồ 3. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với afatinib

Tại thời điểm sau 03 tháng điều trị afatinib, tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) là 62,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 93,8% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) đạt 12,5%, đáp ứng một phần đạt (PR) 50%, bệnh ổn định (SD) đạt 31,3% và bệnh tiến triển (PD) chiếm 6,2%. (biểu đồ 3).



Biểu đồ 4. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân đột biến thường gặp với afatinib

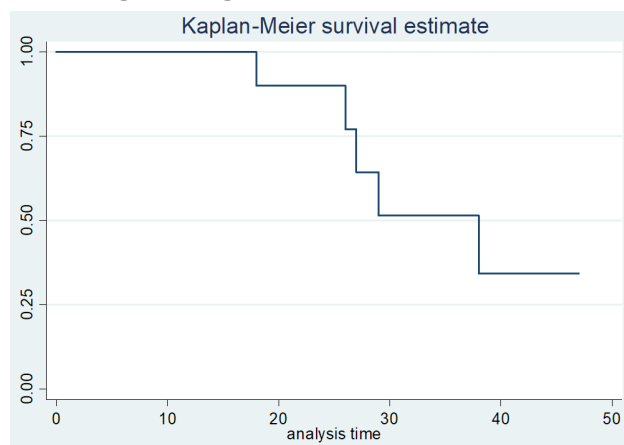
3.3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)



Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) (tháng)

Tại thời điểm sau 03 tháng điều trị afatinib, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 23 tháng (biểu đồ 5)

3.4. Thời gian sống còn toàn bộ



Biểu đồ 6. Thời gian sống còn toàn bộ (tháng)

Tại thời điểm sau 03 tháng điều trị afatinib, trung vị thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 38 tháng.

Bảng 4. Liều điều trị

Liều dung nạp điều trị	Số BN (N)	Tỷ lệ %
30mg	13	81,3
40mg	3	13,7

Tại thời điểm sau 03 tháng điều trị afatinib, tỉ lệ dung nạp điều trị với liều 30 mg là 81,3% và liều 40 mg là 13,7%.

Bảng 5. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2	Tổng cộng
Phát ban	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16 (100%)
Khô da	7 (43,7%)	0 (0%)	7 (43,7%)
Tiêu chảy	12 (75%)	3 (18,8%)	15 (93,8%)
Viêm quanh móng	12 (75%)	2 (12,5%)	14 (87,5%)
Viêm miệng	14 (87,5%)	0 (0%)	14 (87,5%)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là phát ban chiếm 100%, tiêu chảy là 93,8%, viêm quanh móng là 87,5% và viêm miệng là 87,5%. Không có bệnh nhân nào ngừng thuốc hoặc tử vong do tác dụng không mong muốn của thuốc.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 66 tuổi, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 46-65 và 66-85 tuổi (43,7%). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trước về ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị bước 1 với afatinib như nghiên cứu của Tzu Hsuan Chiu và cộng sự (2020) tuổi trung bình là 63 tuổi. Trong nghiên cứu này phần lớn bệnh nhân là nữ, chiếm 75%, tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ nên sự phân bố tỷ lệ đối tượng nghiên cứu theo giới tính không phản ánh chung cho dân số. Kết quả nghiên cứu ghi nhận 100% bệnh nhân giai đoạn IV, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng bướu T3 và tình trạng hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng là 43,8% và 50%.

Trong thử nghiệm lâm sàng pha III LUX-LUNG 3 và 6 so sánh ngẫu nhiên hiệu quả của afatinib và hóa trị chuẩn, tỷ lệ đáp ứng đạt được ở nhóm bệnh nhân có đột biến thường gặp (mắt đoạn exon 19 và L858R trên

exon 20) là 62-68%. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng là 62,5%, tương tự như kết quả của nghiên cứu LUX- LUNG 3 và 6. Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thái Hòa và cộng sự là 56,5%. Một phân tích tổng hợp của các nghiên cứu dữ liệu đời thực trên thế giới đánh giá hiệu quả và tính an toàn của afatinib trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR của Yongzhong Lou và cộng sự, tỉ lệ kiểm soát bệnh DCR là 87,6%, thời gian không bệnh tiến triển PFS trung bình là 12,4 tháng và thời gian sống còn toàn bộ OS trung bình là 31,6 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả cao hơn về tỉ lệ kiểm soát bệnh DCR (93,8%), thời gian không bệnh tiến triển PFS trung bình là 23 tháng và thời gian sống còn toàn bộ OS trung bình là 38 tháng [9].

Trong các nghiên cứu về liều khởi đầu của afatinib trong điều trị ung thư biểu mô tuyến ở phổi có đột biến trên exon 21 và exon 19 ghi nhận ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 40mg và 30mg cũng cho kết quả tương tự với thời gian không bệnh tiến triển PFS trung bình là 14,5 tháng và 14,8 tháng, thời gian sống còn toàn bộ OS trung bình là 34,0 tháng và 25,2 tháng [11,12,13].

Về tác dụng phụ khi sử dụng thuốc, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các tác dụng phụ thường gặp là phát

ban (100%), tiêu chảy (93,8%), viêm miệng (87,5%), viêm quanh móng (87,5%), khô da (43,7%) và chủ yếu độ 1, 2. Kết quả này tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đó trên thế giới, như trong phân tích tổng hợp của các nghiên cứu bằng chứng thật trên thế giới đánh giá hiệu quả và tính an toàn của afatinib trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR của Yongzhong Lou và cộng sự cũng báo cáo các tác dụng phụ thường gặp là tiêu chảy, viêm niêm mạc, phát ban và viêm quanh móng với tỉ lệ mắc lần lượt là 70,4%; 36,5%, 71,4%; và 52,1% [9] Không có bệnh nhân nào được ghi nhận mức độ độc tính độ 3, 4. Không ghi nhận bệnh nhân nào phải dừng điều trị afatinib do tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ phát ban, tiêu chảy, viêm quanh móng, 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. Điều này có ý nghĩa với thực tế thực hành lâm sàng trong việc điều chỉnh liều để đạt hiệu quả tối ưu và kiểm soát tốt tác dụng không mong muốn.

Mặc dù kết quả nghiên cứu với số lượng mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa đồng nhất giữa các trường hợp, tuy nhiên đánh giá về hiệu quả và tính an toàn của afatinib trong nghiên cứu cũng cho kết quả đáng khích lệ.

Để đánh giá tốt hơn và chính xác hơn về hiệu quả và tính an toàn của afatinib trong điều trị có thể đại diện chung cho dân số Việt Nam, chúng tôi cần thực hiện trên nghiên cứu có số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có kết quả chính xác hơn về thời gian điều trị và sống thêm.

5. KẾT LUẬN

Bước đầu cho thấy kết quả của afatinib trong điều trị bước đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có hiệu quả tốt trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR, giúp kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tăng tỷ lệ đáp ứng đồng thời tác dụng không mong muốn có thể dung nạp và kiểm soát 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] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May. 143 (5 Suppl): e142S-e165S.

[3] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary ad-

enocarcinoma. *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 J et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8073); Schuler M et al., *ELCC 2016*, #138PD; Hirsh V *JCO* 34, 2016 (suppl; abstr 9046).

[12] Keunchil Park, Darren Wan-Teck Lim, and James Chih-Hsin Yang *J Clin Oncol* 36, 2018. First-line afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer in the 'real-world' clinical setting. Abstract nr e21060.

[13] Halmos et al with 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.