

Tác dụng không mong muốn của điều trị bước 1 với afatinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

Adverse effects of first-line treatment with afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer

Phạm Thị Nhung, Nguyễn Thị Minh Trang,
Phạm Thị Phương, Nguyễn Thị Lan Anh,
Nguyễn Thị Hương và Phạm Văn Luận*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Đặt vấn đề: các phân tích chi tiết về tác dụng không mong muốn của Afatinib trong điều trị bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) còn hạn chế. **Mục tiêu:** Đánh giá tác dụng không mong muốn ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa được điều trị bước 1 bằng Afatinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 74 BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, điều trị bước 1 bằng Afatinib, theo dõi và đánh giá tác dụng không mong muốn hàng tháng. Tiêu chuẩn chính là tác dụng không mong muốn và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và điều trị. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là 61,5 tuổi với 70,3% nam giới và 64,9% có tiền sử hút thuốc. 67,6% BN được khởi liều 30mg và 32,4% khởi trị với liều 40mg. Liều dung nạp 40mg giảm xuống 14,9% và 6 BN chỉ điều trị được với liều 20mg, có 77% BN dung nạp liều 30mg. Tác dụng không mong muốn gặp ở 77% BN, chủ yếu là nổi ban da chiếm 68,9%, tiếp theo là tiêu chảy 43,2%, viêm kẽ móng và viêm miệng lần lượt là 23% và 6,8%. Hầu hết tác dụng không mong muốn đều là độ 1 và độ 2. Có 23% BN phải giảm liều do độc tính của thuốc. BN được khởi trị với liều 40mg có xu hướng gặp tác dụng không mong muốn nhiều hơn liều 30 mg với tỉ lệ lần lượt là 83,3% và 76% ($p=0,47$). Không có mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với giới tính, tình trạng hút thuốc hay liều điều trị. **Kết luận:** Điều trị Afatinib có tỉ lệ cao BN xuất hiện các tác dụng không mong muốn, tuy nhiên, hầu hết đều là độ 1 và độ 2. Chưa thấy có mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với một số đặc điểm lâm sàng và điều trị của BN.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Afatinib bước một, tác dụng không mong muốn.

Summary

Background: Currently, detailed analyses of adverse events (AE) of Afatinib in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are limited. The objective of this study was to evaluate AE in patients with advanced stage NSCLC treated by Afatinib as first-line treatment. **Methods:** A retrospective study of 74 patients with advanced stage NSCLC harboring EGFR mutations, treated with Afatinib as first-line treatment, and monthly monitoring and assessment of AE. The primary endpoints were AE and their association with clinical and treatment characteristics. **Result:** The mean age of patients was 61.5 years, with 70.3% male and 64.9% having a history of smoking. 67.6% of patients were started at 30 mg and 32.4%

Ngày nhận bài: 3/9/2025, ngày chấp nhận đăng: 13/10/2025

* Tác giả liên hệ: Drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

received 40 mg. The tolerated dose of 40 mg was reduced to 14.9% and 6 patients could only be treated with a dose of 20 mg, 77% of patients tolerating a dose of 30 mg. AE occurred in 77% of patients, mainly rash at 68.9%, followed by diarrhea at 43.2%, paronychia and stomatitis at 23% and 6.8%, respectively. Most AE were grade 1 and 2. 23% of patients had to reduce the dose due to drug toxicity. Patients with a starting dose of 40 mg tended to experience more AE than those treated with 30 mg, at rates of 83.3% and 76%, respectively ($p = 0.47$). There was no association between AE and gender, smoking status or treatment's dose. *Conclusion:* Treatment by Afatinib has a high rate of patients experiencing adverse effects, however, most of them were grade 1 and grade 2. There was no association between adverse events and some clinical and treatment characteristics of the patients.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Afatinib first line, adverse events.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Afatinib là một chất ức chế Tyrosine Kinase (TKI) có tác dụng mạnh, chọn lọc và không hồi phục nhắm đến các đích EGFR, HER2, ErbB4 ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và gián tiếp ức chế dẫn truyền tín hiệu qua trung gian ErbB3.¹ Các TKI nói chung và Afatinib nói riêng được BN dung nạp tốt hơn các thuốc hóa trị. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm trên Thế giới cũng như các nghiên cứu đời thực tại Việt Nam và Quốc tế cho thấy, BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR đáp ứng tốt với Afatinib hơn so với hóa trị.^{2,3,4,5} Tuy nhiên, vì EGFR hiện diện ở các tế bào có nguồn gốc biểu mô, gồm các tế bào ở đường tiêu hóa và ở da, nên việc ức chế các thụ thể này bởi TKI gây ra một số tác dụng ngoại ý ở dạ dày – ruột và da. Các tác dụng ngoại ý này có thể ảnh hưởng đến sự tuân trị và chất lượng cuộc sống của BN. Một số tác dụng ngoại ý nghiêm trọng còn có thể làm gián đoạn điều trị và khiến bệnh tiến triển. Các tác dụng không mong muốn thường gặp được báo cáo trong các nghiên cứu về Afatinib bao gồm tiêu chảy chiếm tỉ lệ cao nhất, viêm kẽ móng, viêm miệng, ban da...^{2,3,5}. Do đó, việc tư vấn cho BN theo dõi để phát hiện sớm và quản lý tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị Afatinib hết sức quan trọng. Công việc này đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa BN, bác sĩ và điều dưỡng viên. Trong đó, điều dưỡng viên có vai trò không nhỏ trong việc phát hiện sớm, theo dõi liên tục, hướng dẫn bệnh nhân và phối hợp bác sĩ để xử trí các tác dụng không mong muốn, từ đó duy trì tuân thủ điều trị, cải thiện chất lượng sống và kết quả lâm sàng cho người bệnh, đồng thời góp phần giảm

gánh nặng về kinh tế do việc điều trị các tác dụng không mong muốn mức độ nặng gây nên^{6,7,8}. Tại Việt Nam, các TKI đã được sử dụng trong điều trị cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, bao gồm cả 3 thế hệ EGFR-TKI, tuy nhiên, các báo cáo riêng về các tác dụng không mong muốn và vai trò của điều dưỡng viên trong việc phát hiện và quản lý tác dụng không mong muốn của thuốc đích cho người bệnh còn hạn chế^{4,9,10}. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá tác dụng không mong muốn ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR, điều trị bước 1 bằng Afatinib tại Bệnh viện TWQĐ 108.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị đích bước 1 bằng thuốc Afatinib tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01 năm 2019 đến tháng 02 năm 2025, không phụ thuộc vào thời gian điều trị dài hay ngắn. Loại trừ các BN không đánh giá được các tác dụng không mong muốn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

Điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị

BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 với Afatinib với liều 40mg, 30mg hoặc 20mg, căn cứ vào tuổi và thể trạng của người bệnh. Việc lựa chọn liều do bác sĩ điều trị quyết định.

Điều dưỡng phối hợp với bác sĩ hướng dẫn BN theo dõi sát để kịp thời phát hiện biểu hiện của các AE từ khi bắt đầu sử dụng thuốc và trong suốt quá trình sử dụng thuốc.

Mỗi BN được phát 1 quyển “Sổ tay hướng dẫn chăm sóc bệnh nhân sử dụng Afatinib” và được tư vấn về các tác dụng không mong muốn có thể gặp trong quá trình điều trị¹¹.

Khi nghi ngờ BN có AE, BN được hướng dẫn đến khám tại Bệnh viện để xác chẩn và điều trị tùy theo mức độ. Điều dưỡng kết hợp với bác sĩ ghi nhận các yếu tố liên quan đến tỉ lệ và mức độ AE. Khi có chỉ định điều trị liên quan đến AE, điều dưỡng viên là người trực tiếp thực hiện y lệnh hoặc hướng dẫn BN cách sử dụng thuốc, đồng thời phối hợp với bác sĩ và BN theo dõi trong quá trình sử dụng thuốc điều trị AE ngoại trú hoặc nội trú.

Đối với AE viêm phổi liên quan đến điều trị Afatinib được đánh giá đồng thời với đợt đánh giá đáp ứng điều trị của BN sau mỗi 3 tháng hoặc khi có

triệu chứng của bệnh tiến triển, hoặc triệu chứng nghi ngờ xuất hiện viêm phổi như ho tăng, khó thở tăng.

Đánh giá về tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Mỹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) phiên bản 5.0 - 2017¹².

Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc BN không muốn tiếp tục điều trị.

Toàn trạng của BN được đánh giá theo thang điểm ECOG: 0 đến 2 điểm được coi là toàn trạng tốt, 3 - 4 điểm được coi là toàn trạng kém¹³.

Tiêu chí của nghiên cứu:

Tỉ lệ các dụng không mong muốn và các yếu tố liên quan đến tỉ lệ cũng như mức độ của các tác dụng không mong muốn.

Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 22.0. So sánh các số trung bình bằng test t-student. Mỗi tương quan được đánh giá bằng hàm Regression. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 74)	%
Độ tuổi trung bình		61,5 ± 9,8 (33 - 83)	
Phân loại tuổi	< 60 tuổi	31	42,9
	≥ 60 tuổi	43	58,1
Giới	Nam	52	70,3
	Nữ	22	29,7
Tiền sử hút thuốc	Có	48	64,9
	Không	26	35,1
Mô bệnh học	UTBM tuyến	72	97,3
	UTBM vảy	2	2,7
Toàn trạng	0-2	72	97,3
	3-4	2	2,7
Giai đoạn bệnh	IIIB-IIIC	7	9,5
	IV	67	90,5
Di căn não	Có	21	28,4
	Không	53	71,6

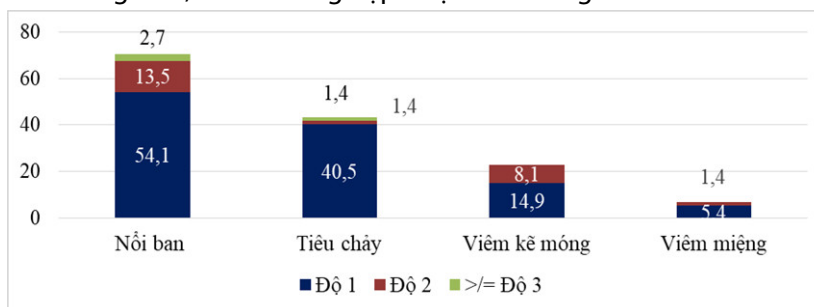
Tuổi trung bình của BN là 61,5 tuổi, cao nhất là 83 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi, đa số BN trên 60 tuổi chiếm 58,1%. BN nam và tiền sử hút thuốc lá chiếm tỉ lệ cao hơn, lần lượt là 70,3% và 64,9%. Hầu hết BN là ung thư

biểu mô (UTBM) tuyến và có thang điểm toàn trạng tốt với tỉ lệ đều là 97,3%. Có 90,5% BN được điều trị ở giai đoạn IV của bệnh và 28,4% có di căn não.

Bảng 2. Liều điều trị của BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 74)	Tỉ lệ %
Liều khởi đầu	40 mg	24	32,4
	30 mg	50	67,6
	20 mg	00	00
Điều chỉnh liều	Giảm liều	17	23
	Giữ nguyên	57	77
	Tăng liều	00	00
Liều duy trì	40 mg	11	14,9
	30 mg	57	77
	20 mg	6	8,1

Đa số BN được khởi trị với liều 30mg chiếm 67,6%, còn lại là liều 40mg. Có 23% BN phải giảm liều trong quá trình điều trị và không có BN nào tăng liều. Chỉ có 14,9% BN được điều trị với liều duy trì 40mg, trong khi đó 77% được duy trì liều 30mg và 8,1% chỉ dung nạp được liều 20mg.



Biểu đồ 1. Tỉ lệ các loại tác dụng không mong muốn liên quan đến Afatinib

Tỉ lệ tác dụng không mong muốn chung là 78,4%, trong đó nổi ban chiếm tỉ lệ cao nhất với 70,3%, tiếp theo là tiêu chảy 43,3%, viêm kẽ móng và viêm miệng chiếm tỉ lệ thấp hơn lần lượt là 23% và 6,8%. Không ghi nhận BN nào bị tăng men gan và viêm phổi kẽ do Afatinib. Hầu hết các tác dụng không mong muốn đều độ 1, độ 2. Chỉ có 2,7% BN nổi ban độ 3 và 1,4% BN tiêu chảy độ 3.

Bảng 3. Mối liên quan giữa tỉ lệ tác dụng không mong muốn với một số đặc điểm lâm sàng và điều trị

Đặc điểm lâm sàng và điều trị		Tác dụng không mong muốn		p
		Có	Không	
Giới tính	Nam	75	25	> 0,05
	Nữ	86,4	13,6	
Tiền sử hút thuốc	Có	77,1	22,9	> 0,05
	Không	80,8	19,2	
Liều khởi trị	40mg	83,3	16,7	> 0,05
	30mg	76	24	
Giảm liều	Giữ nguyên	73,7	26,3	> 0,05
	Giảm liều	94,1	5,9	
Liều dung nạp	40mg	72,7	27,3	> 0,05
	30mg + 20mg	79,4	20,6	

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ tác dụng không mong muốn với một số đặc điểm lâm sàng và điều trị của BN nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

UTPKTBN thường gặp BN nữ và không hút thuốc nhiều hơn nam giới và người hút thuốc. Bên cạnh đó, qua các nghiên cứu đều ghi nhận UTBM tuyến là type tế bào thường gặp nhất ở bệnh nhân UTPKTBN^{2,3,5}. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy nam giới và người có tiền sử hút thuốc chiếm tỉ lệ cao hơn. Đây cũng là xu hướng thường thấy trong các nghiên cứu về ung thư phổi tại Việt Nam, kể cả nghiên cứu về điều trị đích⁴. Về liều điều trị cho BN, liều khởi trị 40mg là liều được chỉ định cho người bệnh mắc UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị với Afatinib. Tuy nhiên, các nghiên cứu bao gồm cả thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu đời thực đều cho thấy liều 30mg và 40mg không mang đến sự khác biệt về hiệu quả điều trị, trong khi đó, liều 40mg có xu hướng liên quan đến tỉ lệ tác dụng không mong muốn cao hơn cho người bệnh^{4,5}. Do đó, tương tự như các nghiên cứu đời thực hiện nay trong nước và trên Thế giới, đa số BN trong nghiên cứu của chúng tôi được khởi trị với liều 30mg^{4,5,14}. Nghiên cứu đời thực đa trung tâm tại Việt Nam với 343 BN UTPKTBN được điều trị bước 1 bằng Afatinib, Phạm Cẩm Phương và cộng sự ghi nhận đa số BN bắt đầu với Afatinib liều 30mg mỗi ngày (58,6%), liều 40mg mỗi ngày là 39,9% và 20mg một lần mỗi ngày 1,5%⁴. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có BN nào khởi trị với liều 20mg. Trong một nghiên cứu khác, Chen Y.C. và cộng sự ghi nhận liều 30mg ở 102/179 BN và liều 40mg ở 77/179 BN¹⁴. Tuy nhiên, một tỉ lệ không nhỏ BN chiếm 23% trong nghiên cứu của chúng tôi cần phải giảm liều trong quá trình điều trị do các tác dụng không mong muốn gây nên, do đó chỉ có 14,9% BN được điều trị với liều duy trì 40mg và 8,1% chỉ dung nạp được liều 20mg. Đây là một yếu tố cho thấy, việc theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện và mức độ của các tác dụng không mong muốn là rất quan trọng trong quá trình sử dụng Afatinib nhằm điều chỉnh liều phù hợp, mang lại hiệu quả

điều trị cho người bệnh đồng thời hạn chế các tác dụng không mong muốn này trở nên nặng nề hơn.

Các nghiên cứu hiện nay cho thấy, các tác dụng không mong muốn hay gặp ở BN UTPKTBN được điều trị bằng Afatinib là nổi ban và mụn, tiêu chảy, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, viêm phổi kẽ do thuốc...mức độ và tỉ lệ khác nhau tùy từng nghiên cứu^{2,3,4,5}. Trong nghiên cứu Lux-lung III các tác giả ghi nhận, tiêu chảy và nổi ban sẩn là 2 tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở BN điều trị bằng Afatinib với tỉ lệ lần lượt là 95,2% và 89,1% cho mọi mức độ, 14,4% và 16,2% cho mức độ 3 trở lên². Tỉ lệ này cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ tác dụng không mong muốn chung là 78,4% và tỉ lệ rất ít BN được ghi nhận tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên với 2,7% ban da và 1,4% tiêu chảy. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chung xu hướng với các nghiên cứu đời thực khác khi ghi nhận thấy rằng, tỉ lệ các tác dụng không mong muốn từ độ 3 trở lên đều thấp hơn so với các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng Lux-lung.^{2,3} Kết quả từ nghiên cứu của Tu CY và cộng sự cũng cho thấy, tỉ lệ BN xuất hiện tiêu chảy, nổi ban và viêm kẽ móng chiếm cao nhất, đa số là độ 1 và độ 2, tỉ lệ BN mắc độ 3 chiếm tỉ lệ thấp hơn 6% và không có BN nào có tác dụng không mong muốn độ 4 trở lên¹⁵. Ho GF và cộng sự ghi nhận kết quả về tỉ lệ các tác dụng không mong muốn tương tự chúng tôi với tỉ lệ ban rất sẩn cao nhất với 70,6%, tiếp theo là tiêu chảy, viêm kẽ móng và viêm miệng, bên cạnh đó, các tác giả cũng ghi nhận rằng tỉ lệ các độc tính từ độ 3 trở lên không quá 6%⁵. Điều này có thể được giải thích do trong thực hành lâm sàng, xuất phát từ dữ liệu của các nghiên cứu, các tác giả đã chủ động chỉ định liều khởi trị 30mg để giảm tỉ lệ và mức độ tác dụng không mong muốn cho người bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng không ghi nhận thấy mối liên quan giữa tỉ lệ tác dụng không mong muốn với một số đặc điểm về giới, tiền sử hút thuốc hay liều khởi trị 40mg, 30mg, việc điều chỉnh liều và liều dung nạp của BN. Kết quả từ nghiên cứu Phạm Cẩm Phương và cộng sự đã cho thấy, có mối liên quan giữa liều khởi trị 40mg với tăng tỉ lệ tiêu chảy ($p=0,027$) và viêm miệng ($p=0,047$)⁴. Bên cạnh đó,

trong thực hành lâm sàng, việc theo dõi sát quá trình điều trị cho người bệnh để kịp thời phát hiện tác dụng không mong muốn xảy ra là một thành tố không kém phần quan trọng giúp giảm mức độ của các độ tính này. Điều đó, cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa BN và thầy thuốc bao gồm cả bác sĩ và điều dưỡng viên.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa đánh giá chính xác được cụ thể khoảng thời gian xuất hiện các tác dụng không mong muốn của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Điều trị Afatinib có tỉ lệ cao BN xuất hiện các tác dụng không mong muốn, tuy nhiên, hầu hết đều là độ 1 và độ 2. Chưa thấy có mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với một số đặc điểm lâm sàng và điều trị của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Solca F, Dahl G, Zoephel A et al (2012) *Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker*. J Pharmacol Exp Ther 343(2): 342-50.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al (2013) *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations (LUX-Lung 3): An open-label, randomised controlled trial*. Lancet Oncol 14(6): 553-561.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP et al (2014) *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced NSCLC harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol 15(2): 213-222.
- Pham CP, Nguyen TTH, Do AT et al (2024) *A real-world cohort study of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Vietnam*. BMC Cancer 24(1): 1-10. doi:10.1186/S12885-024-11891-W/TABLES/5.
- Ho GF, Chai CS, Alip A et al (2019) *Real-world experience of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC: A multicenter observational study*. BMC Cancer 19: 896.
- Molassiotis A, Wang CY, Ho C et al (2020) *Nurse-led interventions for the management of cancer treatment-related symptoms in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. Support Care Cancer 28(6): 2541-2550.
- Kudialis A, Williams GR (2019) *Oncology nurse's role in patient management with oral targeted therapies*. Clin J Oncol Nurs 23(2):185-192.
- Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K et al (2013) *Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review*. Cancer Treat Rev 39(6): 610-621.
- Luan PV, Tien ND, Hai NM et al (2021) *Real-world analysis of the effect of gefitinib as a first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations*. Ther Adv Med Oncol 13. doi:10.1177/1758835921992977.
- Nguyễn Thị Như Hoa, Lê Văn Quảng, Đỗ Hùng Kiên (2023) *Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR, Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế, 2023; Số 91: 70 – 75. DOI: 10.38103/jcmhch.91.12.*
- https://www.boehringerone.com/sites/default/files/pdfs/vn/Boehringer_Giotrif-HCPs-Handbook-May-15_2018.pdf.
- National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al (1982) *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol 5(6): 649-655.
- Chen YC, Tsai MJ, Lee MH et al (2021) *Lower starting dose of afatinib for the treatment of metastatic lung adenocarcinoma harboring exon 21 and exon 19 mutations*. BMC Cancer 21(1). doi:10.1186/S12885-021-08235-3.
- Tu CY, Chen CM, Liao WC et al (2018) *Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations*. Oncotarget 9(36): 24237-24247.