

Điều trị ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa đột biến gen EGFR dương tính bằng gefitinib

Treatment for advanced stage pulmonary adenocarcinoma EGFR mutations positive by gefitinib

Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải,
Thị Thị Duyên, Bùi Thị Thanh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR bằng gefitinib. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 118 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa, có đột biến gen EGFR được điều trị bằng thuốc đích gefitinib, theo dõi và đánh giá đáp ứng mỗi 3 tháng hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển. Tiêu chuẩn đánh giá chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ. Tiêu chuẩn phụ là thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát bệnh, tỷ lệ sống còn tại các thời điểm 12, 24, 36, 48, 60 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc. **Kết quả:** Thời gian theo dõi trung bình là 19,42 tháng, tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 16,1%, đáp ứng một phần 63,6%, bệnh ổn định 6,8%, bệnh tiến triển 13,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 86,5%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $15 \pm 0,75$ tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là $32 \pm 1,39$ tháng. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 12 tháng là 83,9%, 24 tháng là 35,6%, 36 tháng là 11%, 48 tháng là 3,4%, 60 tháng là 1,7%. Tác dụng không mong muốn gặp ở 62,7% bệnh nhân, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có nổi mẩn chiếm 51,7%, nhưng hầu hết là độ 1 và độ 2. **Kết luận:** Gefitinib là thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 có hiệu quả tốt ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến của phổi, đột biến gen EGFR, gefitinib.

Summary

Objective: To evaluate the result of treatment for advanced stage pulmonary adenocarcinoma patients who have EGFR mutations by gefitinib. **Subject and method:** A prospective study and follow up, 118 advanced stage pulmonary adenocarcinoma patients with EGFR mutations were treated by gefitinib, they were followed and evaluated each 3 months or when they have symptoms of progressive disease. The main criterias response were progressive free disease and the overall response rate. The second criterias response were overall survival, disease control rate, the ratio of survival after 12 months, 24 months, 36 months, 48 months, 60 months of treatment and the toxicity. **Result:** The mean of tracking time was 19.42 months, at 6 months after treatment, the percentage of complete response was 16.1%, partial response 63.6%, stable disease 6.8%, progressive disease 13.5%, the overall response rate was 79.7% and the disease control rate was 86.5%. The median PFS was 15 ± 0.75 months and the median OS

Ngày nhận bài: 18/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 04/4/2020

Người phản hồi: Phạm Văn Luận; Email: Drluan108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

was 32 ± 1.39 months. The ratio of OS after 12 months was 83.9%, 24 months 35.6%, 36 months 11%, 48 months 3.4%, as for 60 months was 1.7%. The adverse events met in 62.7% of patients, in which, 51.7% of patients was rash and acne, but most of all was level 1 and 2. *Conclusion:* Gefitinib was the first generation TKI that has good effective in advanced stage pulmonary adenocarcinoma patients with EGFR mutations.

Keywords: Adenocarcinoma, EGFR mutations, gefitinib.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tuyến là type mô bệnh học thường gặp nhất của nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ, với tỷ lệ khoảng 40 - 50% số bệnh nhân [7]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho thấy, ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến thường gặp đột biến gen EGFR hơn so với các typ biểu mô khác ở phổi và có đáp ứng tốt với điều trị đích bởi các thuốc kháng tyrosin kinase (TKIs) [1], [2], [5], [6]. Hiện nay, có 3 thế hệ thuốc TKIs gồm gefitinib và erlotinib ở thế hệ 1, afatinib và dacomitinb ở thế hệ 2 và osimetinib ở thế hệ 3. Các thuốc này có hiệu quả tốt ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính, nhất là bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến ở phổi [4]. Mặc dù điều trị bằng osimetinib được ưu tiên là lựa chọn bước 1 ở các nước trên thế giới cho nhóm bệnh nhân này bởi hiệu quả vượt trội hơn so với các TKIs thế hệ 1 và 2, tuy nhiên, ở điều kiện như Việt Nam, khi mà giá thành của thuốc TKI thế hệ 3 còn quá cao và chưa được chi trả bởi bảo hiểm y tế, thì các TKIs thế hệ I và II vẫn là lựa chọn số 1 để điều trị cho bệnh nhân. Cho đến nay, đã có một số báo cáo ở Việt Nam về hiệu quả của TKI cho đối tượng bệnh nhân là người Việt Nam, nhưng số lượng cỡ mẫu còn hạn chế và hầu hết là điều trị bằng erlotinib. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị đích ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa của phổi có đột biến gen EGFR bằng gefitinib.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 118 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa của phổi được điều trị đích bằng thuốc

gefitinib tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 9 năm 2014 đến tháng 9 năm 2019, trong đó 75 bệnh nhân được điều trị bước 1 và 43 bệnh nhân điều trị bước 2.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIB và IV.

Bệnh nhân trên 18 tuổi.

Chưa được điều trị hoặc đã điều trị hóa chất trước đó.

Thời gian điều trị ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm chốt số liệu.

Có đầy đủ thông tin về quá trình điều trị.

Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không phải ung thư biểu mô tuyến.

Ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn I - IIIA.

Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

Theo dõi và đánh giá trong quá trình điều trị:

Thuốc điều trị: IRESSA 250mg của Hãng Aztra Zeneca, mỗi ngày uống 1 viên, có thể uống nguyên viên hoặc để viên thuốc tự tan trong cốc nước rồi uống hoặc bơm qua sond dạ dày.

Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

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 4.03 - 2010.

Dùng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ 3 trở lên, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

Tiêu chuẩn chính: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ.

Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ kiểm soát bệnh, tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng, 60 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Thời gian sống thêm được tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

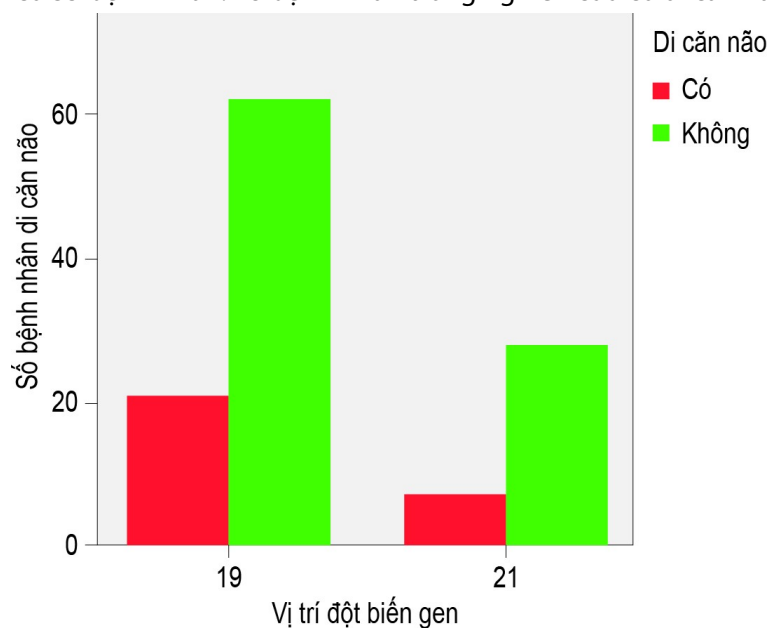
Đặc điểm	Số lượng (n = 118)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình (năm)	$64,50 \pm 11,9$ (31 - 94)	
≥ 60	71	60,2
< 60	47	39,8
Giới		
Nam	69	58,5
Nữ	49	41,5
Hút thuốc		
Có	63	53,4
Không	55	46,6
Bao - năm	$23,60 \pm 5,30$	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $64,50 \pm 11,9$ tuổi, cao nhất là 94 tuổi, thấp nhất là 31 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 60,2%. Bệnh nhân nam chiếm đa số 58,5%. Hầu hết bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chiếm 53,4% với trung bình $23,60 \pm 5,30$ bao - năm.

Bảng 2. Đặc điểm về vị trí đột biến gen EGFR và di căn não

Đặc điểm	Số lượng (n = 118)	Tỷ lệ %
Vị trí đột biến gen		
Exon 19	83	70,3
Exon 21	35	29,7
Di căn não		
Có	28	23,7
Không	90	76,3

Nhận xét: Trong số 118 bệnh nhân điều trị đích có 83 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19, còn đột biến gen ở exon 21 có 35 bệnh nhân. 28 bệnh nhân trong nghiên cứu có di căn não, chiếm tỷ lệ 23,7%.



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa vị trí đột biến gen EGFR và tình trạng di căn não

Nhận xét: Bệnh nhân di căn não gặp nhiều hơn ở nhóm đột biến gen EGFR xảy ra tại exon 19 so với nhóm đột biến gen EGFR ở exon 21, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

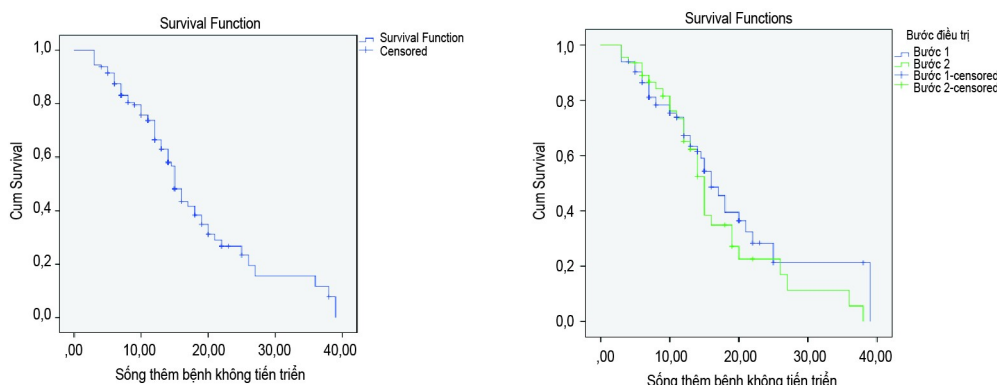
3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3. Thời gian theo dõi và tỷ lệ đáp ứng sau 3 và 6 tháng

Thời gian theo dõi trung bình	19,42 ± 11,57 (4 - 64 tháng)			
	3 tháng		6 tháng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Mức độ đáp ứng				
Đáp ứng hoàn toàn	7	5,9	19	16,1
Đáp ứng một phần	76	64,4	75	63,6
Bệnh ổn định	32	27,1	8	6,8
Bệnh tiến triển	3	2,5	16	13,5
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	97,5		86,5	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	70,4		79,7	

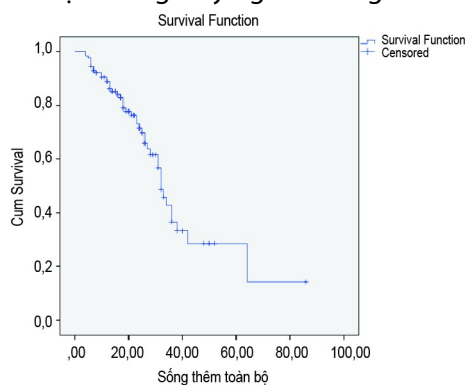
Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình là 19,42 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 64 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 5,9%, đáp ứng 1 phần 64,4%, bệnh ổn định 27,1%, bệnh tiến triển

2,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 97,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,4%. Tại thời điểm 6 tháng, các tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 16,1%, 63,6%, 6,8%, 13,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,7%.



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Trung vị PFS chung là $15 \pm 0,74$ tháng (CI 95%: 13,53 - 16,46). Trung vị PFS của bệnh nhân điều trị bước 2: $15 \pm 0,79$ tháng (CI 95%: 13,43 - 16,56), trung vị PFS của bệnh nhân điều trị bước 1: $16 \pm 1,29$ tháng (CI 95%: 13,47 - 18,52). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

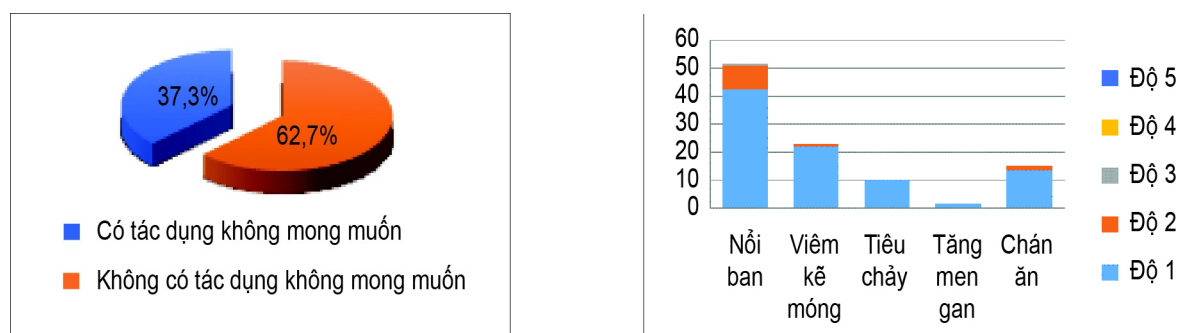


Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ: $32 \pm 1,39$ (CI 95%: 29,26 - 34,73).

Thời gian		12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	60 tháng
Tỷ lệ sống thêm	Số lượng	99	42	13	4	2
	Tỷ lệ%	83,9	35,6	11	3,4	1,7

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 83,9%, thời điểm 24 tháng 35,6%, 36 tháng 11%, 48 tháng 3,4% và 60 tháng 1,7%.



Biểu đồ 4 - 5. Tác dụng không mong muốn

Nhận xét: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn gặp ở 62,7% số bệnh nhân, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 51,7%, tuy nhiên chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng, chán ăn, tiêu chảy. Không gặp trường hợp nào có ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Không có số liệu về tổn thương phổi kể do thuốc gefitinib.

4. Bàn luận

Hút thuốc lá, ô nhiễm môi trường đang trở thành vấn đề báo động, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý hô hấp trong đó có ung thư phổi. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi ở Việt Nam và trên Thế giới ngày càng gia tăng ở cả 2 giới với các độ tuổi khác nhau. Nhìn chung, tuổi càng cao, nguy cơ mắc ung thư phổi càng cao [3], [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $64,5 \pm 11,9$ tuổi, cao nhất là 94 tuổi, thấp nhất là 31 tuổi, đa số bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 60,2%. Mặc dù độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này tương đương với các nghiên cứu khác, tuy nhiên cũng thấy sự trẻ hóa độ tuổi của bệnh nhân mắc ung thư phổi. Tỷ lệ nam/nữ là gần tương đương nhau, khoảng 1,4/1. Hầu hết bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chiếm 53,4% với trung bình $23,60 \pm 5,3$ bao - năm. Theo thống kê chung trên Thế giới, 90% bệnh nhân ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc [4].

Về đột biến gen EGFR, trong số 118 bệnh nhân điều trị đích có 83 bệnh nhân đột biến gen EGFR ở exon 19, còn đột biến gen ở exon 21 là 35 bệnh nhân. Bên cạnh đó, 28 bệnh nhân trong nghiên cứu có di căn não, chiếm tỷ lệ 23,7%. Chúng tôi cũng

đánh giá mối liên quan giữa vị trí đột biến gen với tình trạng di căn não thì thấy rằng bệnh nhân di căn não gặp nhiều hơn ở nhóm có đột biến gen EGFR xảy ra tại exon 19 so với nhóm có đột biến gen EGFR ở exon 21, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các nghiên cứu trên thế giới cho kết quả tỷ lệ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) nhìn chung khoảng 30 - 50% [8]. Đồng thời vấn đề về mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tình trạng di căn não cũng cho kết quả khác nhau. Trong nghiên cứu của mình, Tamura và cộng sự không thấy có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với khả năng di căn não ở bệnh nhân UTPKTBN [7]. Ngược lại, Mitra và cộng sự báo cáo rằng đột biến gen EGFR làm tăng nguy cơ di căn não ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN của tác giả [9].

Vấn đề hiệu quả điều trị bằng thuốc gefitinib ở bệnh nhân UTPKTBN nói chung và ung thư biểu mô tuyến nói riêng có đột biến gen EGFR dương tính đã được chứng minh thông qua nhiều nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm trên Thế giới như IPASS hay NEJ002, tuy nhiên các nghiên cứu này không bao gồm bệnh nhân là người Việt Nam và ở Việt Nam chúng tôi chưa thấy có nhiều báo cáo đánh giá hiệu quả của gefitinib cho đối tượng bệnh nhân là chủng tộc người Việt Nam, chỉ có một số nghiên cứu về hiệu quả của erlotinib [1], [2]. Nghiên cứu này, 118 bệnh nhân của chúng tôi được theo dõi với thời gian trung bình là 19,42 tháng, ngắn nhất 4 tháng, dài nhất 64 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 5,9%, đáp ứng 1 phần 64,4%, bệnh ổn định 27,1%, bệnh tiến triển 2,5%, tỷ lệ kiểm soát

bệnh là 97,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,4%. Tại thời điểm 6 tháng, các tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 16,1%, 63,6%, 6,8%, 13,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,7%. Trong nghiên cứu IPASS, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn vượt trội với 71,2% ở nhóm điều trị đích so với nhóm điều trị hóa chất [5]. Kết quả này trong nghiên cứu NEJ002 là 73,7% [6].

Đánh giá kết quả về thời gian sống thêm chúng tôi thấy trung vị PFS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $15 \pm 0,74$ tháng, còn trung vị OS là $32 \pm 1,39$ tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 83,9%, thời điểm 24 tháng 35,6%, 36 tháng 11%, 48 tháng 3,4% và 60 tháng 1,7%. Kết quả trung vị PFS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác về hiệu quả của gefitinib. Sự khác biệt về trung vị PFS có thể giải thích do khoảng cách thời gian đánh giá điều trị trong nghiên cứu này thường là cách nhau 3 tháng hoặc sớm hơn nếu bệnh nhân có triệu chứng của bệnh tiến triển, do đó có thể có sự chênh lệch về thời gian PFS thực tế so với bằng chứng tiến triển trên các biện pháp chẩn đoán hình ảnh. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có khoảng cách về thời gian đánh giá ngắn hơn, thường từ 1,5 - 2 tháng [5], [6]. Một lý do khác là bệnh nhân điều trị đích trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả điều trị bước 1 và điều trị bước 2. Tác dụng này thấy rõ trên biểu đồ khi so sánh PFS giữa các bước điều trị, cụ thể, thời gian đầu có thể còn hiệu quả của các phác đồ điều trị hóa chất trước đó, PFS của nhóm bệnh nhân bước 2 tốt hơn so với nhóm điều trị đích bước 1, tuy nhiên thời gian về sau, điều trị đích bước 1 có hiệu quả rõ hơn. Kết quả trung vị PFS của bệnh nhân bước 1 là 16 tháng, cao hơn trung vị PFS của bệnh nhân bước 2 là 15 tháng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trên biểu đồ PFS cũng cho thấy rằng, có khoảng 50% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển từ 15 tháng trở lên. Đây cũng là một yếu tố để giải thích kết quả trung vị PFS của chúng tôi. Nghiên cứu IPASS cho kết quả trung vị PFS ở bệnh nhân điều trị bằng gefitinib là 9,8 tháng, trung vị OS không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị đích và

điều trị hóa chất [5]. Nghiên cứu NEJ002, kết quả trung vị PFS là 10,8 tháng ở nhóm điều trị đích, trung vị OS ở nhóm điều trị đích là 30,6 tháng [6]. Trong nghiên cứu FLAURA, các tác giả Nhật Bản đã có một nghiên cứu riêng trên bệnh nhân người Nhật Bản về hiệu quả của gefitinib so với osimetinib [10]. Kết quả trung vị PFS ở nhóm điều trị gefitinib là 13,8 tháng, cũng cao hơn so với trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trước đó, điều này cho thấy, liệu có mối liên quan giữa tình trạng đáp ứng thuốc với chủng tộc khác nhau hay không.

Về vấn đề tác dụng không mong muốn, chúng tôi gặp 62,7% số bệnh nhân có biểu hiện của tác dụng không mong muốn khi điều trị gefitinib, trong đó nhiều nhất là nổi ban chiếm 51,7%, nhưng chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng, chán ăn, tiêu chảy. Các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa, không có ca nào phải dừng điều trị liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc đích. Không gặp trường hợp nào có ảnh hưởng đến tủy xương làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Chúng tôi cũng không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc gefitinib. Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác ở Việt Nam cũng như trên thế giới về tỷ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích [1], [2], [5], [6].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 118 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa của phổi được điều trị đích bằng thuốc gefitinib (IRESSA), chúng tôi thấy:

Thời gian theo dõi điều trị trung bình là 19,42 (4 - 64 tháng). Tại thời điểm 6 tháng tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,5%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,7%.

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $15 \pm 0,74$ tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là $32 \pm 1,39$ tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 12 tháng là 83,9%, thời điểm 24 tháng là 35,6%, 36 tháng là 11% và 60 tháng 1,7%.

Tác dụng không mong muốn gặp ở 62,7% bệnh nhân, trong đó, nổi ban và mụn chiếm tỷ lệ cao nhất 51,7%, nhưng hầu hết là độ 1 và độ 2.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc (2013) *Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng erlotinib (Tarceva) tại khoa Phổi BV Chợ Rẫy*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, số 17(1), tr. 105-110.
2. Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Trần Văn Khánh (2014) *Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, phụ chương 91(5), tr. 6-12.
3. WHO (2018) *GLOBOCAN 2018 - Lung cancer*.
4. NCCN Guideline Insights, Non - Small Cell Lung Cancer, version 1.2020, feature updates to the NCCN Guidelines.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al (2009) *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Eng J Med 361(10): 947-958.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al (2010) *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med 362: 2380-2388.
7. Tomohiro T, Koichi K, Kensuke N et al (2015) *Speccific organ metastase and survival in metastatic non-small cell lung cancer*. Molecular and clinical oncology 3: 217-221.
8. Wenting N, Wenxing C, Yin L (2018) *Emerging finding into molecular mechanism of brain metastase*. Cancer Medicine 7: 3820-3833.
9. Devarati M, Yu-Hui C, Richard L et al (2019) *EGFR mutant locally advanced non-small cell lung cancer is at increased risk of brain metastasis*. Clinical and Translational Radiation Oncology 18: 32-38.
10. Yuichiro O, Fumio I, Kazuhiko N et al (2019) *Osimeitinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset*. Japanese journal of clinical oncology 49(1): 29-36.