

CÁC TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA ERLOTINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Đỗ Mai Linh^{1*}, Đỗ Hùng Kiên¹, Hoàng Bảo Ngọc¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá các tác dụng không mong muốn của erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến hành trên 302 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IV có đột biến EGFR, được điều trị bước 1 bằng erlotinib tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023.

Kết quả: Các tác dụng ngoại ý thường gặp gồm nổi mụn trên da (60,3%), viêm móng (6,6%), viêm miệng (5,6%). Đa phần ở độ 1 - 2, ít gặp độ 3 - 4.

Kết luận: Điều trị bằng erlotinib là khá an toàn với các tác dụng ngoại ý thường gặp ở mức độ có thể quản lý được.

Từ khóa: Erlotinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, các tác dụng ngoại ý.

ADVERSE EFFECTS OF ERLOTINIB IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING EGFR MUTATION

ABSTRACT:

Objectives: To evaluate the adverse effects of erlotinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: This retrospective study was conducted on 302 treatment-naïve patients diagnosed with stage IV EGFR-mutated NSCLC receiving erlotinib from March 2018 to March 2023 at the Vietnam National Cancer Hospital.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mai Linh

Email: dr.linhdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

Results: The most common adverse events include rash (60.3%), paronychia (6.6%) and stomatitis (5.6%). Most events were at grade 1-2, while grade 3-4 were less common.

Conclusions: Erlotinib is an effective and well-tolerated treatment in EGFR-mutated NSCLC patients.

Keywords: Erlotinib, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, adverse events.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là bệnh lý ác tính thường gặp với tỷ lệ mắc và tử vong cao [1], [2]. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn với tiên lượng xấu. Mục tiêu lúc này không còn là điều trị khỏi mà là kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng sống cho BN [3], [4], [5]. Với sự tiến bộ không ngừng của y học, các thuốc EGFR-TKIs ra đời đã đem lại nhiều kết quả khả quan và an toàn khi sử dụng [6].

Trong các loại đích phân tử được nhắm đến, đột biến EGFR có tần suất xuất hiện khá cao ở nhóm người bệnh châu Á. Hiện tại, đã có 3 thế hệ thuốc EGFR-TKIs được khuyến cáo trên thực hành lâm sàng gồm erlotinib, gefitinib, afatinib và osimertinib. Đây là những lựa chọn đầu tay cho các bác sĩ trong điều trị bước 1 bệnh nhân UTKPTBN giai đoạn muộn mang đột biến EGFR nhờ hiệu quả vượt trội được khẳng định qua nhiều thử nghiệm lâm sàng pha 3 đa trung tâm [3], [7].

Như các phương pháp điều trị ung thư khác, tác dụng ngoại ý của thuốc là không thể tránh khỏi. Tuy nhiên so với hóa trị truyền thống, thuốc TKIs khá an toàn khi sử dụng. Đa phần các tác dụng không mong muốn có thể được kiểm soát. Tại Việt Nam, erlotinib là một trong những thuốc EGFR-TKIs được chỉ định rộng rãi trong điều trị bước 1 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Hiện

nay vẫn chưa có nhiều công trình khoa học với cỡ mẫu lớn ghi nhận về các biến cố không mong muốn của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá các tác dụng ngoại ý của erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ, có đột biến EGFR tại exon 19 hoặc exon 21 có thể đi kèm đột biến khác, xác định bằng kỹ thuật real-time PCR hoặc giải trình tự NGS, làm trên bệnh phẩm mẫu mô hoặc mẫu máu.

- Chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8th [8], chỉ gồm những BN được chẩn đoán lần đầu, không bao gồm những BN chẩn đoán ung thư phổi tái phát di căn đã được điều trị triệt căn trước đó.

- Được điều trị bước 1 bằng erlotinib 150mg/ngày trong thời gian ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Có tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

- Chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép.

- Có hồ sơ lưu trữ và thông tin điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đáp ứng một trong những tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2023 tại Bệnh viện K.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

302 bệnh nhân.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

Các chỉ số nghiên cứu thu thập bao gồm đặc điểm chung của bệnh nhân (tuổi, giới, tiền sử hút thuốc), các tác dụng không mong muốn được trình bày dưới dạng tỷ lệ %.

2.2.4. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- *Bước 1:* Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

- *Bước 2:* Đánh giá kết quả điều trị của thuốc và ghi nhận các tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.5. Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu, bằng các đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị và theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị.

2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích đa biến bằng phần mềm Stata 8.0.

Các phương pháp thống kê được sử dụng

bao gồm: Thống kê mô tả, trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	n = 302
Tuổi trung bình (năm)	59,5 ± 9,5
Giới, n (%)	
Nam	196 (64,9%)
Nữ	106 (35,1%)
Tình trạng hút thuốc, n (%)	
Không hút thuốc	204 (67,5%)
Có hút thuốc	98 (32,5%)
Tiền sử bệnh phổi hợp, n (%)	
Không mắc bệnh phổi hợp	156 (51,7%)
Đái tháo đường	29 (9,6%)
Bệnh lý tim mạch	46 (15,2%)
Chỉ số toàn trạng PS, n (%)	
PS 0-1	271 (89,8%)
PS ≥ 2	31 (10,2%)
Tình trạng đột biến EGFR, n (%)	
Đột biến mất đoạn exon 19	179 (59,3%)
Đột biến L858R exon 21	121 (40,1%)
Đột biến kép trên cùng exon 21	2 (0,6%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 59,5 ± 9,5 tuổi. Có 196 BN nam giới, chiếm 64,9% và 106 BN nữ giới, chiếm 35,1%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,85/1. Phần lớn BN không hút thuốc (67,5%) và không mắc bệnh phổi hợp (51,7%). Đa số BN có thể trạng tốt với chỉ số toàn trạng PS 0-1 (89,8%). Đột biến mất đoạn exon 19 hay gặp hơn đột biến L858R exon 21 (59,3% so với 40,1%). Có 2/302 BN (0,6%) mang đột biến kép gồm đột biến L858R exon 21 và một đột biến khác đi kèm cùng trên exon 21.

3.2. Tác dụng không mong muốn

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nổi ban	108 (35,8)	55 (18,2)	19 (6,3)	0
Viêm kẽ móng	19 (6,3)	1 (0,3)	0	0
Viêm miệng	9 (5,6)	0	0	0
Tiêu chảy	33 (10,9)	0	0	0
Giảm bạch cầu trung tính	2 (0,6)	0	0	0
Giảm huyết sắc tố	22 (7,3)	5 (1,7)	0	0
Tăng men gan	31 (10,3)	1 (0,3)	0	0
Tăng creatinin	0	0	0	0
Viêm phổi kẽ	0	0	0	0

Nhận xét:

- Tác dụng nổi ban trên da gặp nhiều nhất với tỷ lệ 60,3%. Chiếm đa phần là độ 1 và 2 (54%), độ 3 có 19 trường hợp (6,3%). Chỉ 20/302 người bệnh có viêm kẽ móng (chiếm 6,6%), không gặp tình trạng viêm móng độ 3, 4.

- Trên hệ tiêu hóa, tác dụng không mong muốn có thể gặp bao gồm tiêu chảy (10,9%) và viêm miệng (5,6%), chỉ gặp độ 1.

- Thuốc ít tác dụng ngoại ý trên hệ huyết học. Cụ thể, tỷ lệ giảm huyết sắc tố là 9%, giảm bạch cầu trung tính chiếm 0,6%.

- Tỷ lệ tăng men gan là 10,6%, chỉ gặp độ 1 và 2.

- Không ghi nhận trường hợp nào suy thận và viêm phổi kẽ.

- Các trường hợp phải giảm liều và ngừng điều trị:

Bảng 3: Tỷ lệ BN giảm liều và ngừng điều trị

Thay đổi liều	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giữ nguyên (150mg/ngày)	297	98,3
Giảm liều (100mg/ngày)	5	1,7
Ngừng điều trị + đổi thuốc	0	0

Nhận xét: Đa số BN sử dụng liều 150mg/ngày chiếm 98,3%, chỉ có 5/302 (1,7%) BN phải giảm liều và đều do tác dụng không mong muốn nổi ban da độ 3. Không ghi nhận BN nào phải ngừng điều trị hay đổi thuốc. Ngoài ra, không có BN nào tử vong do liên quan đến điều trị.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng không mong muốn trên da

Tác dụng ngoại ý trên da là ghi nhận thường gặp khi sử dụng các thuốc EGFR-TKIs. Tồn thương khá đa dạng nhưng hay gặp nhất là các ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng. Cơ chế bệnh sinh do các thuốc TKIs sẽ gắn vào thụ thể EGFR, ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa, dẫn đến ức chế EGFR bị đột biến, từ đó có tác dụng ngăn ngừa sự phát triển của các khối u, nhưng đồng thời cũng ảnh hưởng một phần đến các EGFR lành tính khác, mà cụ thể trong trường hợp này là EGFR trên da - thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động sinh lý của da. Khi EGFR bị ức chế, sẽ dẫn đến xuất hiện các tác dụng không mong muốn như phát ban, nổi mẩn, hay mụn nhọt và viêm kẽ móng.

Nổi ban trên da

Đặc điểm nổi ban trên da do tác dụng không mong muốn của thuốc là ban dạng sẩn mủ, có thể là ban trứng cá hay ban dạng trứng cá, thường xuất hiện trên mặt và thân mình. Ban thường kèm theo khô da, đỏ da, ngứa, tróc vảy,

nhạy cảm ánh sáng và có thể bội nhiễm nếu vệ sinh không hợp lý. Một số trường hợp có viêm kẽ móng, hội chứng bàn tay bàn chân kèm theo. Vị trí hay gặp là mặt, da đầu, thân mình, cánh tay, khuỷu tay, đầu mũi, nếp bẹn. Trong các nghiên cứu với các thuốc EGFR-TKIs, tác dụng ngoại ý nổi ban da được báo cáo với tỷ lệ cao, dao động từ 54 - 89% [5], [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ban da là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, chiếm 60,3%. Trong đó, chủ yếu là độ 1, 2 (54%), độ 3 ít gặp (6,3%); không trường hợp nào nổi ban độ 4. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Tác dụng không mong muốn này thường xuất hiện từ tuần thứ 1 và 2 sau khi uống thuốc, nặng dần lên vào tuần thứ 3. Về vị trí nổi ban, trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân nổi ban vùng mặt, tiếp đến vùng lưng, một số trường hợp biểu hiện ở da đầu, nổi ban các chi ít gặp hơn.

Kiểm soát nổi ban trên da phụ thuộc vào từng mức độ. Để dự phòng, người bệnh có thể hạn chế tình trạng khô da bằng việc dùng kem dưỡng ẩm, tránh ánh sáng mặt trời, tránh lạnh và các chất tẩy rửa. Với ban da độ 1, 2 ít ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và chất lượng sống. Chúng tôi thường sử dụng vitamin K1 (Reconval K1) dạng kem bôi tại chỗ trên da giúp điều trị và phòng ngừa tác dụng không mong muốn này mà không cần giảm liều hoặc trì hoãn điều trị. Trường hợp nặng ban da độ 3, 4, tuy ít gặp nhưng cần phải xử trí. Chúng tôi thường cho người bệnh sử dụng mỡ hydrocortisol và dưỡng ẩm dạng lotion, kháng sinh tại chỗ và toàn thân đường uống (doxycyclin hoặc tetracyclin). Những trường hợp nhẹ vẫn tiếp tục uống erlotinib. Độ 3 có thể cân nhắc giảm liều còn 100mg/ngày. Trường

hợp nặng độ 4 không đỡ khi dùng kháng sinh đường uống có thể cho prednisolon viên uống từ 5 đến 14 ngày và được tạm dừng điều trị erlotinib đến khi chuyển độ ≤ 2 .

Viêm kẽ móng

Viêm kẽ móng là hiện tượng viêm phần mềm quanh móng, có thể kèm theo gãy, mất móng. Tác dụng không mong muốn này thường xảy ra muộn hơn so với nổi ban da từ 20 ngày đến 6 tháng khi điều trị với EGFR-TKIs. Bình thường viêm kẽ móng là tình trạng viêm vô trùng tuy nhiên rất dễ bị bội nhiễm. Người bệnh có thể nhiễm một số vi khuẩn như *S aureus*, methicillin-resistant *S aureus* (MRSA), *Enterococcus*, *Pseudomonas*.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này được ghi nhận là 6,6%. Tất cả đều ở độ 1, 2, không ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt của người bệnh. Không có trường hợp nào độ 3, 4. Các bệnh nhân này được điều trị hỗ trợ bằng ngâm nước ấm và chăm sóc tại chỗ. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, viêm kẽ móng được báo cáo với tỷ lệ dao động từ 4% đến 15%, trong đó thường gặp độ 1, 2, rất ít trường hợp nặng độ 3, 4 (tỷ lệ từ 0 đến 11,4%). Cụ thể theo tác giả Tony Mok, tỷ lệ viêm kẽ móng là 13,5%, theo tác giả Makoto Maemondo tỷ lệ này là 9,6%, trong đó chủ yếu cũng là độ 1, 2. Trong nghiên cứu EORTC, viêm kẽ móng chiếm 14%. Trong nghiên cứu ENSURE, tỷ lệ này là 15,5% [5], [9].

Việc điều trị viêm kẽ móng hiện nay chủ yếu dựa theo kinh nghiệm của các bác sỹ lâm sàng. Với trường hợp viêm không bội nhiễm có thể sử dụng các thuốc bôi có chứa Corticoid. Với các trường hợp đã có nhiễm khuẩn hay nấm cần phải nuôi cấy để lựa chọn kháng sinh phù hợp

kèm theo sử dụng các dung dịch sát khuẩn tại chỗ. Nhìn chung, viêm kẽ móng ít ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh, hiếm khi phải giảm liều hay dừng điều trị.

4.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa

Tiêu chảy

Tác dụng ngoại ý này liên quan đến cơ chế hoạt động của thuốc. Việc ức chế EGFR tyrosin kinase tác động lên quá trình tái tạo niêm mạc ruột và tăng tiết clorua. Hậu quả của tiêu chảy nhiều và kéo dài có thể dẫn đến rối loạn điện giải, mất cân bằng axit-bazơ, mất nước và trong những trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn tới suy thận. Tiêu chảy liên quan đến thuốc hầu hết xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Theo các báo cáo, tỷ lệ tiêu chảy khi dùng thuốc dao động từ 25 - 95%, chủ yếu độ 1, 2; độ 3, 4 chỉ từ 1 - 14% bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiêu chảy chỉ là 10,9%, tất cả trường hợp đều ở độ 1, không gặp độ 2, 3, 4. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn các dữ liệu trên thế giới. Cụ thể trong nghiên cứu OPTIMAL, tỷ lệ tiêu chảy được ghi nhận là 26% (trong đó chỉ 1% là độ 3, 4); hay trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ này là 57% (độ 3 chiếm 5%, không gặp tiêu chảy độ 4) [5], [9].

Sự khác nhau này có thể do nhiều nguyên nhân, từ đối tượng được lựa chọn vào nghiên cứu mang bệnh lý tiêu hóa nền, chưa mang tính đại diện cho nghiên cứu hoặc do trong quá trình tư vấn dùng thuốc, các BN đã được hướng dẫn dự phòng và điều trị sớm các tác dụng không mong muốn ngay từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Một nguyên nhân khác phải kể đến là việc ghi nhận không đầy đủ trong hồ sơ bệnh

án. Mặc dù có sự khác nhau như vậy nhưng các nghiên cứu đều thống nhất rằng đây là tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp ở độ 1, 2, hoàn toàn có thể kiểm soát được bằng thuốc mà không cần phải giảm liều hay ngừng điều trị.

Viêm niêm mạc miệng, buồn nôn

Tác dụng không mong muốn trên niêm mạc miệng chủ yếu ở mức độ nhẹ, thoáng qua. Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm miệng được ghi nhận chiếm tỷ lệ 5,6%. Tất cả trường hợp đều ở độ 1, ít ảnh hưởng chất lượng sống, không BN nào phải giảm liều hay dừng điều trị. Kết quả này tương tự với nghiên cứu ENSURE là 5,5% [2]. Tác dụng không mong muốn buồn nôn ít gặp, thường dưới 10% trong các báo cáo.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào buồn nôn (đã loại trừ các nguyên nhân do tổn thương thứ phát tại não hay các bệnh lý đi kèm). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu OPTIMAL, buồn nôn và nôn được ghi nhận trong nhóm điều trị bằng erlotinib là 1%, đều ở độ 1, 2. Trong nghiên cứu ENSURE, tỷ lệ buồn nôn và nôn tương ứng là 4,5% và 6,4%. Khi so sánh với các phác đồ sử dụng hóa trị liệu, tác dụng phụ nôn, buồn nôn khi dùng các thuốc EGFR-TKIs thấp hơn rất nhiều [9].

Tác dụng không mong muốn viêm niêm mạc miệng có thể phòng ngừa được bằng chế độ vệ sinh, ăn uống sạch sẽ và điều trị với nước súc miệng, thuốc kháng sinh, kháng nấm.

4.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Trong quá trình điều trị hóa chất, tác dụng ngoại ý trên hệ huyết học rất thường gặp, có thể làm gián đoạn, ảnh hưởng tới quá trình điều trị hoặc tăng thời gian nằm viện và chi

phí cho bệnh nhân. Các nghiên cứu pha III so sánh đối đầu giữa TKIs và hóa chất trong điều trị UTPKTBN cho thấy tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học trong nhóm sử dụng EGFR-TKIs thấp hơn nhiều so với nhóm điều trị hóa chất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với 9% BN thiếu máu, phần lớn độ 1 (chiếm 7,3%); 2 trường hợp giảm bạch cầu đa nhân trung tính (0,6%); không có trường hợp nào giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, thiếu máu ở các bệnh nhân rất khó phân biệt do thuốc hay các nguyên nhân khác. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu OPTIMAL báo cáo 5% trường hợp thiếu máu trong nhóm điều trị erlotinib, 6% bệnh nhân được ghi nhận giảm bạch cầu hạt và 4% giảm tiểu cầu. Tương tự trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ thiếu máu là 12% với 1/84 trường hợp thiếu máu độ 4; 1% số bệnh nhân giảm tiểu cầu. Như vậy, các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học gặp phải khi sử dụng erlotinib là rất thấp, đây là lợi thế hơn hẳn so với hóa trị [5], [9].

4.4. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Một tác dụng ngoại ý ít gặp hơn của erlotinib là suy gan có hồi phục, thể hiện qua kết quả xét nghiệm bất thường như tăng nhẹ hoặc vừa phải men gan AST, ALT và nồng độ bilirubin. Hầu hết trường hợp không cần ngưng điều trị. Chỉ có một số ít báo cáo về suy gan mức độ nặng. Các yếu tố nguy cơ tăng men gan có thể kể đến như thời gian điều trị kéo dài, bệnh lý gan có từ trước (nhiễm viêm gan virus), người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng gây độc cho gan.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

tỷ lệ tăng men gan là 10,6%, hầu hết ở độ 1 (10,3%), chỉ 1 bệnh nhân tăng men gan độ 2 (chiếm 0,3%). Không trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4 hay suy thận. Trong nghiên cứu ENSURE, tăng men gan được ghi nhận ở 11,8% BN; nghiên cứu OPTIMAL là 41%, trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ tăng men gan thấp hơn (chỉ 6%) và không trường hợp nào suy thận. Như vậy, mặc dù được chuyển hóa và thải trừ qua gan, thận nhưng erlotinib ít gây ảnh hưởng lên chức năng của hai cơ quan này [5], [9].

4.5. Các tác dụng không mong muốn khác

Một số các tác dụng ngoại ý khác được thống kê với tỷ lệ thấp hơn và ở mức độ nhẹ như viêm kết mạc, mệt mỏi, giảm cảm giác thèm ăn (dưới 1%), không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không gặp trường hợp nào bị viêm phổi kẽ do erlotinib.

Như vậy, có thể thấy mặc dù thuốc thể hệ 3 ra đời với nhiều ưu điểm nhưng các thuốc thể hệ 1 trong đó phải kể đến erlotinib vẫn chứng minh được vai trò trong điều trị và tính an toàn khi sử dụng, cùng giá thành được Quỹ bảo hiểm đồng chi trả. Điều này khẳng định erlotinib vẫn mang lại rất nhiều lợi ích cho người bệnh Việt Nam xét trên khía cạnh chi phí - hiệu quả.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 302 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng erlotinib, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Các tác dụng ngoại ý thường gặp gồm nổi ban da (60,3%), tiêu chảy (10,9%), tăng men gan (10,6%) và viêm móng (6,6%). Phần lớn gặp độ 1 - 2, ít gặp độ 3 - 4.

Đa số người bệnh sử dụng liều chuẩn 150mg/ngày chiếm 98,3%. 5/302 BN phải giảm liều còn 100mg/ngày (chiếm 1,7%), trong đó đều do nổi ban da độ 3. Không trường hợp nào phải tạm dừng hoặc bỏ dở điều trị vì tác dụng không mong muốn.

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.
- [2]. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
- [3]. Lee CK, Davies L, Wu YL, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(6).
- [4]. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
- [5]. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-1889.
- [6]. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.
- [7]. Kuan F, Kuo L, Chen M. et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015; 113, 1519-1528.
- [8]. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
- [9]. Kim ES, Melosky B, Park K, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: outcomes in Asian populations. *Future Oncol.* 2021;17(18):2395-2408.