**CÁC TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA THUỐC EGFR-TKIs TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K**

**TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc EGFR-TKIs trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến hành trên 302 bệnh nhân (BN) 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 ban 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**: Thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 đem lại hiệu quả điều trị khả quan và an toàn trong sử dụng.

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

**ABSTRACT**

**ADVERSE EFFECTS OF EGFR-TKIs IN THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL**

**Objectives:** To evaluate the adverse effects of EGFR-TKIs in EGFR–mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) at Vietnam National Cancer Hospital. **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 Vietnam National Cancer Hospital. **Results:** The most common adverse events include rash (60.3%), paronychia (6.6%) and stomatitis (5.6%). Most events are at grade 1-2, while grade 3-4 is less common. **Conclusion:** First-line TKI is an effective and well-tolerated treatment in NSCLC patients.

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

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là bệnh lý ác tính thường gặp. 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. 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 [1][2].

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 sỹ trong điều trị bước 1 BN 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 [3-5].

Như các phương pháp điều trị ung thư khác, biến cố 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, các tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát. Tại Việt Nam, erlotinib là một trong những TKIs được chỉ định rộng rãi trong điều trị bước 1 BN UTPKTBN giai đoạn muộn, giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho BN. Hiện nay vẫn chưa có nhiều công trình khoa học với cỡ mẫu lớn ghi nhận về các tác dụng 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 thuốc EGFR-TKIs trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR tại Bệnh viện K*.***

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

***2.1.2. 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 ở giai đoạn muộn bằng AJCC phiên bản 8th [6].

- Điều thị 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. 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.

***2.2.4. 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. Ước lượng sống thêm bằng phương pháp Kaplan-meier.

Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.

- So sánh tỉ lệ: Test χ2, so sánh có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 sử dụng test có hiệu chỉnh Fisher.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị**

***Bảng 1. Thời gian sử dụng thuốc***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian sử dụng thuốc (tháng)** | **Trung bình**  **(tháng)** | **Min**  **(tháng)** | **Max**  **(tháng)** |
| 17,4 ± 10,5 | 4 | 60 |

Số tháng điều trị trung bình là 17,4 ± 10,5. Ngắn nhất là 4 tháng, dài nhất 60 tháng.

**3.2. Đáp ứng điều trị**

***3.2.1. Tỉ lệ đáp ứng***

***Hình 1. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ đáp ứng chủ quan***

Đánh giá về mức độ đáp ứng chủ quan cao nhất của mỗi BN trong suốt quá trình điều trị, phần lớn người bệnh có triệu chứng thuyên giảm hoặc không còn sau điều trị (chiếm 79,5%). Chỉ 3% trường hợp bệnh nặng lên.

***3.2.2. Đáp ứng điều trị***

**Bảng 2. Tỉ lệ bệnh nhân theo mức độ đáp ứng khách quan**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đáp ứng** | **Số bệnh nhân (n)** | **Tỉ lệ (%)** | **Phần trăm cộng dồn** |
| Đáp ứng hoàn toàn | 38 | 12,6 | 12,6 |
| Đáp ứng một phần | 198 | 65,6 | 78,2 |
| Bệnh giữ nguyên | 52 | 17,2 | 95,4 |
| Bệnh tiến triển | 14 | 4,6 | **100** |
| **Tổng** | **302** | **100** |  |

Phần lớn người bệnh đạt đáp ứng một phần (65,6%). 12,6% trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn. 17,2% bệnh giữ nguyên. Chỉ 14/302 bệnh tiến triển (4,6%).

**3.3. Tác dụng không mong muốn**

**Bảng 3. 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 (3,0) | 0 | 0 | 0 |
| Tiêu chảy | 33 (10,9) | 0 | 0 | 0 |
| Giảm bạch cầu trung tính | 2 (0,7) | 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 |

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 gồm tiêu chảy (10,9%) và viêm miệng (3%), 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.

**Bảng 4. Liên quan giữa đáp ứng khách quan và tác dụng nổi ban da**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tình trạng**  **đáp ứng**  **Yếu tố** | | **Đáp ứng** | | **Không đáp ứng** | | **Tổng** | | **p** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Tác dụng không mong muốn | Có | 223 | 87,8 | 31 | 12,2 | 254 | 100 | 0,001 |
| Không | 13 | 27,1 | 35 | 72,9 | 48 | 100 |
| Nổi ban da | Có | 163 | 89,6 | 19 | 10,4 | 182 | 100 | 0,001 |
| Không | 73 | 60,8 | 47 | 39,2 | 120 | 100 |

Tỉ lệ đáp ứng trong nhóm có nổi ban da là 89,6% cao hơn so với nhóm không nổi ban là 60,8% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

4.1.1. Tác dụng ngoại ý trên da

Tác dụng không mong muốn trên da khá thường gặp khi sử dụng các thuốc EGFR-TKIs. Tổn thương đa dạng nhưng hay gặp nhất là các ban dạng sẩn mủ, khô da, viêm kẽ móng. Cơ chế bệnh sinh được giải thích do các thuốc TKIs 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 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% [2][7][8].

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 I, II (54%), độ III ít gặp (6,3%); không trường hợp nào nổi ban độ IV. 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 I, II 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 III, IV, 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 III có thể cân nhắc giảm liều còn 100mg/ngày. Trường hợp nặng độ IV không đỡ khi dùng kháng sinh đường uống có thể cho prednisolon viên uống từ 5 – 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 Saureus (MRSA), Enterococcus, Pseudomonas.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm kẽ móng được ghi nhận là 6,6%. Tất cả đều ở độ I, II, không ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt của người bệnh. Không có trường hợp nào độ III, IV. Những BN 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 tỉ lệ dao động từ 4% đến 15%, trong đó thường gặp độ I, II, rất ít trường hợp nặng độ III, IV (0-11,4%). Cụ thể theo tác giả Tony Mok, tỉ lệ viêm kẽ móng là 13,5%, theo tác giả Makoto Maemondo tỉ lệ này là 9,6%, trong đó chủ yếu cũng là độ 1, 2. Nghiên cứu EURTAC có tỉ lệ viêm kẽ móng là 14%. Trong nghiên cứu ENSURE, tỉ lệ này là 15,5% [2][8].

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.

4.1.2. 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 I, II; độ III, IV 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 I, không gặp độ II, III, IV. 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 III, IV); hay trong nghiên cứu EURTAC, tỷ lệ này là 57% (độ III chiếm 5%, không gặp tiêu chảy độ IV) [2][8].

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 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**

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 3%. Tất cả trường hợp đều ở độ I, 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 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.

4.1.3. 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 BN. 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 I (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 BN 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, tỉ lệ thiếu máu là 12% với 1/84 trường hợp thiếu máu độ IV; 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 [2][8].

4.1.4. 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 I (10,3%), chỉ 1 bệnh nhân tăng men gan độ II (chiếm 0,3%). Không trường hợp nào tăng men gan độ III, IV 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 [2][8].

**4.2. Liên quan giữa đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn trên da**

Nổi ban da là một tác dụng ngoại ý thường gặp khi sử dụng các thuốc EGFR-TKIs. So sánh tỷ lệ đáp ứng của 2 nhóm có hoặc không nổi ban da, chúng tôi nhận thấy nhóm BN nổi ban da có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm không nổi ban, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,001 (Bảng 4).

Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Một phân tích tổng hợp gồm 24 nghiên cứu về mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn nổi ban da và tỷ lệ đáp ứng của thuốc TKIs thế hệ 1 ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR cho thấy, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm nổi ban da là 42% cao hơn nhóm không có tác dụng ngoại ý này là 7%, với p rất có ý nghĩa thống kê (p < 0,00001) [2]. Điều này có thể giải thích do tác dụng của thụ thể EGFR trên màng tế bào biểu bì giúp duy trì khả năng tái tạo cũng như thúc đẩy quá trình tái tạo niêm mạc. Ức chế EGFR càng mạnh thì đáp ứng với thuốc càng cao và tổn thương trên da càng nhiều. Chính vì vậy, đáp ứng điều trị cao hơn ở những trường hợp có nổi ban da.

**V. KẾT LUẬN**

Điều trị bước 1 bằng erlotinib trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR là khá an toàn. Các tác dụng ngoại ý thường gặp chủ yếu ở độ 1, 2 và có thể quản lý được.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.
2. 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.
3. 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.
4. 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).
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
6. 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.
7. 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.
8. 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.