

TỶ LỆ TIÊU CHẢY VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG THUỐC ỨNG CHẾ TYROSINE KINASE TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Khánh Toàn¹, Nguyễn Thị Tú Uyên^{1*},
Lê Thị Yên¹, Trần Thị Hải Nụ¹,
Đậu Thị Hoàng Mai¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định tỉ lệ tiêu chảy và các yếu tố liên quan sau sử dụng EGFR TKIs trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 105 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị bằng thuốc EGFR TKIs tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 2/2021 đến tháng 2/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình là 65,3; phần lớn là nhóm tuổi ≥ 60 (chiếm 71,4%), nữ giới chiếm tỷ lệ 54,3%, không hút thuốc lá 56,2%, mô bệnh học chủ yếu là Carcinoma tuyến (86,7%). Tỷ lệ tiêu chảy chung khi dùng EGFR TKIs là 26,7%, trong đó chủ yếu là tiêu chảy độ 1 và độ 2 chiếm 14,3 % và 10,5%, có 2 trường hợp tiêu chảy độ 3 chiếm 1,9%. Tiêu chảy gặp tỷ lệ cao nhất ở nhóm sử dụng Afatinib (56,3%) và thấp nhất ở nhóm sử dụng Gefitinib (6,7%)

Kết luận: Tiêu chảy là tác dụng phụ thường gặp trên bệnh nhân sử dụng thuốc EGFR TKIs. Afatinib là thuốc gây tiêu chảy tỷ lệ cao nhất so với các thuốc EGFR TKI khác.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR TKI, tiêu chảy

DIARRHEA RATE AND RELATED FACTORS IN THE TREATMENT OF EGFR MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: We conducted this study to determine the rate of diarrhea and related factors after using EGFR TKIs in the treatment of stage IV non-small cell lung cancer at Nghe An Oncology Hospital.

Method: A retrospective descriptive study on 105 stages IV non-small cell lung cancer patients treated with EGFR TKIs at Nghe An Oncology Hospital from February 2021 to February 2023.

Results: The mean age is 65.3; most of them are ≥ 60 years old (accounting for 71.4%), females accounted for 54.3%, non-smokers 56.2%, histopathology is mainly adenocarcinoma (86.7%). The overall rate of diarrhea when using EGFR TKIs was 26.7%, of which mainly grade 1 and grade 2 diarrhea accounted for 14.3% and 10.5%, and 2 cases of grade 3 diarrhea accounted for 1.9%. Diarrhea was highest in the Afatinib group (56.3%) and lowest in the Gefitinib group (6.7%).

Conclusion: Diarrhea is a common side effect in patients using EGFR TKIs. Afatinib is the drug that causes the highest rate of diarrhea compared to other EGFR TKI drugs.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR TKI, diarrhea

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do bệnh lý ác tính trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng thứ 2 về cả tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do ung thư [1]. Khoảng 80% bệnh nhân ung thư phổi tại Việt Nam được chẩn đoán tại thời điểm bệnh đã ở giai đoạn di căn xa.

Điều trị ung thư phổi giai đoạn di căn chủ yếu là điều trị toàn thân và thường có tiên lượng khá kém. Trong thời gian gần đây, việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn đã có nhiều tiến bộ rõ rệt với nhiều phương pháp mới như liệu pháp miễn dịch và đặc biệt là điều trị nhắm đích.

Đột biến EGFR hiện đóng vai trò quan trọng và được nghiên cứu nhiều nhất với các thuốc kháng EGFR tyrosine kinase (TKIs). Trên thế giới các thuốc EGFR TKIs đã chứng minh được hiệu quả điều trị cao và ít tác dụng phụ hơn khi so sánh với hóa trị liệu thông qua nhiều nghiên cứu như ENSURE, AURTAC, LUX LUNG 3, FLAURA... Các thuốc EGFR TKIs điều trị phổ biến hiện nay bao

1. Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Tú Uyên

Email: Uyennguyen98296@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/11/2023

Ngày phản biện: 05/03/2024

Ngày duyệt bài: 10/03/2024

gồm thuốc thế hệ 1 (Erlotinib, Gefitinib), thế hệ 2 (Afatinib), thuốc thế hệ 3 (Osimertinib). Trong các nghiên cứu với các thuốc điều trị EGFR TKIs, các tác dụng không mong muốn thường gặp là nổi ban da, viêm móng, viêm niêm mạc miệng, tiêu chảy. Trong đó tiêu chảy gặp với tỷ lệ khá cao, chiếm tỷ lệ dao động từ 18-95% bệnh nhân ở các mức độ [2].

Tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, điều trị ung thư phổi bằng liệu pháp nhắm trúng đích đã được sử dụng từ nhiều năm nay. Tiêu chảy là một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp và làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị cũng như chất lượng sống của bệnh nhân nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tác dụng không mong muốn này trên đối tượng bệnh nhân sử dụng thuốc EGFR TKIs. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Tỷ lệ tiêu chảy và các yếu tố liên quan trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An” với mục tiêu: Xác định tỷ lệ tiêu chảy và các yếu tố liên quan sau sử dụng EGFR TKIs trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An.”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 105 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV được điều trị EGFR TKIs tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 2/2021 đến tháng 2/2023

* Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen EGFR.

- Được điều trị bằng thuốc EGFR TKIs
- Tuổi > 18
- Bệnh nhân ý đồng tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân có khả năng hiểu để tham gia nghiên cứu
- Có hồ sơ theo dõi đầy đủ

* Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân mắc đồng thời bệnh ung thư khác
Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

* Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính 1 tỷ lệ với độ chính xác tuyệt đối của WHO.

Chúng tôi sử dụng mức ý nghĩa 0,05, độ chính xác tuyệt đối 0,1 và giả thuyết rằng tỷ lệ tiêu chảy sau điều trị EGFR TKI là 50%. Tổng cộng có 105 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị EGFR TKI được chúng tôi đưa vào phân tích.

Chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn

2.3. Các bước tiến hành

Bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IV được điều trị bằng EGFR TKIs, lựa chọn bệnh nhân vào đối tượng nghiên cứu. Ghi nhận một số đặc điểm về: tuổi, tình trạng hút thuốc, thể trạng theo thang điểm ECOG, giới tính, thuốc sử dụng

Đánh giá mức độ tiêu chảy theo phân độ của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (CTCAE 5.0)

Độ 1: <4 lần/24h

Độ 2: 4-6 lần/24h

Độ 3: > 7 lần/24h, đại tiện không kiểm soát được

Độ 4: >10 lần/24h, phân có máu, đe dọa tính mạng, cần chăm sóc đặc biệt

Xác định tỷ lệ tiêu chảy sau điều trị EGFR TKIs

Xác định mối liên quan của tình trạng tiêu chảy với các yếu tố

* Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng thống kê mô tả, tính tần suất tỷ lệ với biến định tính, giá trị trung bình với biến định lượng. Kiểm định khác biệt bằng Chi-square hoặc Fisher's Exact.

2.4. Đạo đức nghề nghiệp

Nghiên cứu có sự đồng ý của hội đồng khoa học bệnh viện và sự tự nguyện của bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu sẽ được phản hồi cho cơ sở nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu.

Danh sách bệnh nhân không nêu tên.

Nghiên cứu chỉ phục vụ sức khỏe bệnh nhân, không có mục đích nào khác

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

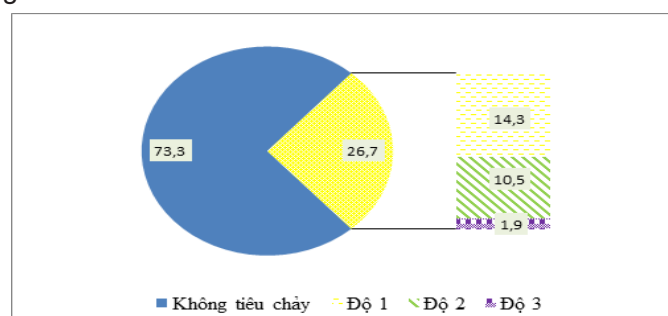
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu theo các yếu tố

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (%)
Tuổi TB 65,3 ± 9,9	
Nhóm tuổi (năm)	
<60	30 (28,6)
≥60	75 (71,4)
Giới	
Nam	48 (45,7)
Nữ	57 (54,3)
Hút thuốc lá	
Có	46 (43,8)
Không	59 (56,2)
Mô bệnh học	
Carcinoma tuyến	91 (86,7)
Khác	14 (13,3)
PS ECOG	
0	21 (20,0)
1	72 (68,6)
2	10 (9,5)
3	2 (1,9)
Thuốc điều trị	
Erlotinib	33 (31,4)
Gefitinib	30 (28,6)
Afatinib	32 (30,5)
Osimertinib	10 (9,5)

Ghi chú: PS ECOG: Performance status (chỉ số toàn trạng theo Eastern Cooperative Oncology Group)

Nhận xét: Bảng 1 trình bày đặc điểm bệnh nhân nhóm nghiên cứu theo các yếu tố. Tuổi trung bình là 65,3 tuổi, trong đó nhóm tuổi ≥ 60 chiếm đa số với 71,4%; nữ giới chiếm 54,3%; Đa phần bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=1 với 68,6%; tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc lá cao hơn chiếm 56,2%; Mô bệnh học chủ yếu là carcinoma tuyến với 86,7%. Bệnh nhân chủ yếu sử dụng thuốc TKIs thế hệ 1, 2.

Tỷ lệ tiêu chảy sau dùng EGFR



Biểu đồ 1. Tần suất và mức độ tiêu chảy

Nhận xét: Biểu đồ 1 cho biết tỷ lệ tiêu chảy chung là 26,7%, trong đó tiêu chảy độ 1 chiếm 14,3%, độ 2 là 10,5%, có 1,9 % tiêu chảy độ 3 và không có trường hợp nào tiêu chảy độ 4

Bảng 2. Tỷ lệ tiêu chảy sau dùng EGFR TKIs theo các yếu tố

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (%)	Giá trị p
Nhóm tuổi		
<60	7 (23,3)	0,808
≥60	21 (28,0)	
Giới		
Nam	16 (33,3)	0,187
Nữ	12 (21,1)	
Hút thuốc lá		
Có	15 (32,6)	0,269
Không	13 (22,0)	
PS ECOG		
0-1	22 (23,7)	0,079
2-3	6 (50)	
Thuốc điều trị		
Erlotinib	5 (15,2)	<0,001
Gefitinib	2 (6,7)	
Afatinib	18 (56,3)	
Osimertinib	3 (30,0)	

Nhận xét: Bảng 2 trình bày tỷ lệ tiêu chảy sau dùng EGFR TKI theo các yếu tố. Nhóm bệnh nhân sử dụng Afatinib có tỷ lệ tiêu chảy cao nhất với 56,3%, nhóm bệnh nhân sử dụng Gefitinib có tỷ lệ tiêu chảy thấp nhất với 6,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp đa số các bệnh nhân nữ giới, không hút thuốc do tỷ lệ xuất hiện đột biến EGFR hay gặp trên nhóm đối tượng này [3] particularly in tumors of adenocarcinoma (ADC. Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là 65,3 tuổi, chủ yếu là nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm 71,4%, trong đó nữ giới chiếm 54,3%, nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao hơn với 56,2%. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng là PS 1 (chiếm 68,8 %), mô bệnh học chủ yếu là carcinoma tuyến (chiếm 86,7%), đa phần bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TKI thế hệ 1,2.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với ghi nhận của các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Nghiên cứu của tác giả Sequist L.V cho kết quả tuổi trung bình là 61,5 tuổi, tỷ lệ nữ giới chiếm đa số (63,9%), chỉ số toàn trạng chủ yếu PS=1 (chiếm 60%). Hầu hết các bệnh nhân có tình trạng không hút thuốc (67,4%) [4] một thuốc chặn họ ErbB chọn

lọc, sinh khả dụng qua đường uống, ngăn chặn không thể phục hồi tín hiệu từ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR/ErbB1. Theo Soria J.-C, nữ giới chiếm 62,9%, nhóm không hút thuốc lá chiếm tỷ lệ cao hơn (64,2%), chỉ số toàn trạng chủ yếu là PS=1 (chiếm 58,8%) và mô bệnh học phần lớn là Carcinoma tuyến (98,3%) [5].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tiêu chảy chung là 26,7%, trong đó chủ yếu là tiêu chảy độ 1 và độ 2, tiêu chảy độ 3 chỉ chiếm 1,9%, không có trường hợp nào tiêu chảy độ 4. Tiêu chảy là tác dụng phụ thường xảy ra của thuốc ức chế EGFR, tuy nhiên cơ chế gây độc tính đến nay vẫn chưa rõ ràng. Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III liên quan đến EGFR TKIs, tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy thay đổi đáng kể tùy theo loại thuốc và liều lượng, dao động từ 18% đến 95% [2]. Mức độ tiêu chảy liên quan đến EGFR TKIs thường từ nhẹ đến trung bình [2]. Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ tiêu chảy ở nhóm bệnh nhân sử dụng Erlotinib là 15,2%, Gefitinib là 6,7%, Afatinib là 56,3% và

Osimetinib là 30%. Theo nghiên cứu của Sequist L.V, tỷ lệ tiêu chảy chung khi sử dụng Afatinib là 95,2%, trong đó 14,4% bệnh nhân mắc tiêu chảy từ độ 3 trở lên [4] một thuốc chẹn họ ErbB chọn lọc, sinh khả dụng qua đường uống, ngăn chặn không thể phục hồi tín hiệu từ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR/ErbB1, nghiên cứu của Soria J.-C ghi nhận tỷ lệ tiêu chảy chung ở nhóm bệnh nhân sử dụng Osimertinib là 57,7% (trong đó 48% độ 1, 12,5% độ 2, và 2,1% độ 3), tỷ lệ tiêu chảy ở nhóm sử dụng TKIs thế hệ I là 57,4% (trong đó 41,8% mắc độ 1, 31,4% độ 2, 6,8% độ 3), không ghi nhận trường hợp nào tiêu chảy độ 4 [5]. Tỷ lệ tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trên, kết quả này có thể là do sự khác biệt về chủng tộc giữa các nhóm đối tượng nghiên cứu.

Dữ liệu trong nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tiêu chảy ở nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi cao hơn so với nhóm < 60 tuổi (28% so với 23,3%), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi không được xác định là có mối liên quan đáng kể với nguy cơ tiêu chảy trong các nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa tuổi già với việc giảm liều và độc tính nói chung đã được báo cáo, tuổi già (> 60 tuổi) là một trong yếu tố dự báo độc lập đáng kể về tiêu chảy nặng.

Một phân tích tổng hợp dựa trên các thử nghiệm lâm sàng lớn của tác giả Hopkins AM và cộng sự ghi nhận giới tính nữ và trọng lượng cơ thể rất thấp là các yếu tố nguy cơ gây tiêu chảy nặng trong điều trị bằng Afatinib, điều này có thể là do nồng độ afatinib trong huyết tương cao hơn vừa phải ở những đối tượng này. Trong khi đó, hầu hết những người có trọng lượng cơ thể thấp chủ yếu là nữ [6]. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tiêu chảy gặp nhiều hơn ở nam (33,3%) so với nữ (21,1%), mặc dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ, do vậy cần có các nghiên cứu lớn hơn để tìm hiểu giới tính có liên quan đến tình trạng tiêu chảy hay không. Trong nghiên cứu này những bệnh nhân hút thuốc lá hay gặp tiêu chảy hơn so với không hút thuốc lá (33,3% so với 22,0%), bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ≥ 2 có tỷ lệ tiêu chảy cao hơn (50%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ tiêu chảy khác nhau giữa các thuốc, khác nhau này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, trong đó Afatinib có

tỷ lệ tiêu chảy cao nhất. Mặc dù chưa có nghiên cứu nào so sánh tỉ lệ tiêu chảy giữa các nhóm thuốc EGFR TKIs trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng kết quả phân tích dựa trên các thử nghiệm lâm sàng lớn đã cho thấy nguy cơ tiêu chảy ở bệnh nhân sử dụng Afatinib cao hơn so với các thuốc EGFR TKIs khác [7]. Tỷ lệ tiêu chảy khi sử dụng Afatinib theo tác giả Sequist L.V là 95,2% [4] một thuốc chẹn họ ErbB chọn lọc, sinh khả dụng qua đường uống, ngăn chặn không thể phục hồi tín hiệu từ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR/ErbB1. Trong nghiên cứu của Park K., nhóm bệnh nhân sử dụng Afatinib gặp tỷ lệ tiêu chảy là 90% và nhóm sử dụng Gefitinib là 61% [8]. Nghiên cứu của tác giả Wu Y.-L thực hiện trên nhóm bệnh nhân Châu Á cho kết quả tỷ lệ tiêu chảy ở bệnh nhân sử dụng Erlotinib là 45,5% [9]. Tỷ lệ tiêu chảy ở bệnh nhân sử dụng Osimertinib theo tác giả Soria J.-C là 57,7% và nghiên cứu của tác giả V.A. và cộng sự là 32 % [5], [10] osimertinib, a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR. Một phân tích tổng hợp của tác giả Bùi Niệm Đình và cộng sự về nguy cơ độc tính khi sử dụng EGFR TKIs cho kết quả nguy cơ tiêu chảy cao hơn khi dùng afatinib (91,7%) so với erlotinib (42,4%) hoặc gefitinib (44,4%) ($p < 0,01$) [11] erlotinib, and afatinib are tyrosine kinase inhibitors (TKIs. Afatinib là thuốc ức chế EGFR thế hệ 2 thuộc họ thụ thể ErbB, ức chế không đảo ngược và nhắm mục tiêu nhiều lần, hạn chế chính của nhóm thuốc này là khả năng ngăn chặn EGFR tự nhiên và gây độc tính trên biểu mô như tiêu chảy và được báo cáo là gây tiêu chảy giới hạn liều. Mặc dù tiêu chảy do EGFR TKI thường nhẹ đến trung bình, nhưng việc quản lý sớm là điều cần thiết để ngăn ngừa việc giảm liều hoặc ngừng điều trị chống ung thư. Việc quản lý tiêu chảy do EGFR TKIs gây ra cũng giống như tiêu chảy do hóa trị liệu và thường có thể được xử lý bằng cách thay đổi chế độ ăn uống và dùng thuốc chống tiêu chảy.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tiêu chảy trên bệnh nhân sử dụng thuốc EGFR TKIs là 26,7%, trong đó tiêu chảy độ 1 là 14,3%, độ 2 là 10,5%, độ 3 là 1,9%, không có trường hợp nào tiêu chảy độ 4.

Tiêu chảy gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân sử dụng Afatinib so với Erlotinib, Gefitinib và Osimertinib, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. (2021).** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249.
2. **Hirsh V., Blais N., Burkes R., et al. (2014).** Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol*, 21(6), 329–336.
3. **Midha A., Dearden S., and McCormack R. (2015).** EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*, 5(9), 2892–2911.
4. **Sequist L.V., Yang J.C.-H., Yamamoto N., et al. (2013).** Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327–3334.
5. **Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. (2018).** Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378(2), 113–125.
6. **Hopkins A.M., Nguyen A.-M., Karapetis C.S., et al. (2018).** Risk Factors for Severe Diarrhea with an Afatinib Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of Clinical Trials. *Cancers*, 10(10), 384.
7. **Holleman M.S., van Tinteren H., Groen H.J., et al. (2019).** First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets Ther*, 12, 1413–1421.
8. **Park K., Tan E.-H., O’Byrne K., et al. (2016).** 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*, 17(5), 577–589.
9. **Wu Y.-L., Zhou C., Liam C.-K., et al. (2015).** 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 Off J Eur Soc Med Oncol*, 26(9), 1883–1889.
10. **Papadimitrakopoulou V.A., Mok T.S., Han J.-Y., et al. (2020).** Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 31(11), 1536–1544.
11. **Ding P.N., Lord S.J., GebSKI V., et al. (2017).** Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, 12(4), 633–643.