

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA, DI CĂN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE (TKIs)

Phạm Mai Thủy Tiên¹, Phạm Như Hiệp¹, Phan Cảnh Duy¹,
Nguyễn Thanh Ái¹, Phan Thị Đỗ Quyên¹, Nguyễn Thị Diệu My¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước một của thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng, tiến hành trên 37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn (IIIB, IV) có đột biến EGFR tại Bệnh viện Trung ương Huế, được điều trị bằng thuốc TKIs (Erlotinib 150mg/ngày hoặc Gefitinib 250mg/ngày) đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được từ 03/6/2014 - 30/6/2018. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, sống còn toàn bộ và tác dụng không mong muốn.

Kết quả: Tuổi trung bình là 58,86, trên 90% bệnh cải thiện các triệu chứng cơ năng. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 94,6%. Đáp ứng hoàn toàn 2,7%. Đáp ứng một phần 67,6%. Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển, sống còn toàn bộ lần lượt là 11,2 tháng và 13,1 tháng. Các tác dụng không mong muốn: Banda 86,5%; tiêu chảy 21,6%; viêm dạ dày 16,2%; viêm da, viêm móng 45,9%; tăng men gan 5,4%; viêm kết mạc 27%. Hầu hết các tác dụng phụ ở mức độ I, II, hiếm gặp độ III, IV.

Kết luận: Điều trị TKIs bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR mang lại hiệu quả cao và dung nạp tốt.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, ức chế Tyrosine Kinase

ABSTRACT

EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS AS FIRST-LINE TREATMENT FOR ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH MUTATED EGFR

Phạm Mai Thủy Tiên¹, Phạm Như Hiệp¹, Phan Cảnh Duy¹,
Nguyễn Thanh Ái¹, Phan Thị Đỗ Quyên¹, Nguyễn Thị Diệu My¹

Objectives: Evaluate the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with mutated EGFR at Hue Central Hospital.

Methods: Single arm Intervention, 37 NSCLC patients at the stage IIIB, IV with mutated EGFR, treated with EGFR-TKIs (Erlotinib 150mg/day or Gefitinib 250mg/day) until progression or unacceptable toxicity at Hue Central Hospital from 03/6/2014 – 30/6/2018.

1. Bệnh viện TW Huế
2. Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 27/7/2018; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author):
- Email: Bspmthuytien84@gmail.com, ĐT: 0935622880

Results: The median age 58.86, symptoms response > 90%.Disease control rate 94.6% .Complete response 2.7% ,Partial response rate 67.6%, 8. Median progression free survival and overall survival 11.2 months and 13.1 months.

Adverse events: Rash 86.5%; diarrhea 21.6%; gastritis 16,2%; dermatitis and nail sore 45.9%; transaminase elevation 5.4%. Almost side effects are grade I, II; rarely in grade III, IV.

Conclusions: The first line TKIs for patients with mutated EGFR in advanced non small cell lung cancer improved progression free survival and well tolerable toxicity .

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), tyrosine kinase inhibitors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu trong các bệnh lý ung thư thường gặp nhất trên thế giới cũng như tại Việt Nam, UTPKTBN chiếm hơn 80%[7,8] các trường hợp UTP, trong đó 70-80% bệnh nhân nhập viện ở vào giai đoạn tiến xa, di căn. Điều trị bước một cho UTPKTBN giai đoạn này thường là hóa trị dựa trên nhóm Platinum. Tuy nhiên, khoảng 25-30% bệnh nhân được hóa trị kết hợp có đáp ứng và thời gian đến khi bệnh tiến triển chỉ khoảng 3-5 tháng[18,19], thời gian sống thêm toàn bộ trung bình khoảng 8-10 tháng. Ngoài ra, thuốc hóa chất với cơ chế gây độc tế bào, tính chọn lọc và đặc hiệu trên từng cá thể thấp bị hạn chế bởi nhiều độc tính, ảnh hưởng tới liều và liệu trình điều trị.

Hơn 10 năm qua, đột biến EGFR đã được tìm thấy trong khoảng 10-16% bệnh nhân UTPKTBN[20,21]. Với sự nâng cao hiểu biết về con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, các đích phân tử đã được nhắm tới trong điều trị, làm thay đổi đáng kể tiên lượng của nhiều loại ung thư, trong đó có UTPKTBN. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) ở những trường hợp có đột biến gen EGFR cho kết quả về sống không bệnh tiến triển cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu. Bên cạnh đó, độ an toàn của thuốc cũng được chứng minh với các tác dụng không mong muốn ít hơn nhiều so với hóa chất.

Tại các nước châu Á nói chung và Việt Nam nói riêng, việc điều trị các thuốc TKIs cho bệnh nhân

UTPKTBN giai đoạn tiến xa trong gần một thập niên trở lại đây đã được tiến hành. Tuy nhiên do giá thành điều trị, việc áp dụng các thuốc TKIs còn gặp một số khó khăn. Dù vậy, những năm gần đây, tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế đã tiếp nhận và điều trị một số bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến EGFR (+); và chúng tôi đã thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả điều trị TKIs bước một đối với UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn bao gồm tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống không bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ và các tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV theo UICC7th 2010, được điều trị bước 1 bằng Erlotinib hoặc Gefitinib tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/6/2014 đến 30/6/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Giai đoạn bệnh: IIIB, IV.

Được khẳng định bằng kết quả mô bệnh học.

Xét nghiệm đột biến EGFR(+).

Điều trị bước 1.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Không có đột biến hoặc không rõ tình trạng EGFR.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.

Phân tích dữ liệu bằng phần mềm SPSS phiên

Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư phổi...

bản 16.0. Phân tích sống còn sử dụng Kaplan Meier.

* Các bước tiến hành:

Đánh giá trước điều trị

Lâm sàng

Cận lâm sàng

- Chụp CT scanner lồng ngực, ổ bụng; chụp cộng hưởng từ sọ não; xạ hình xương để đánh giá tại chỗ và di căn xa → xếp giai đoạn.

- Chẩn đoán mô bệnh học, tình trạng đột biến EGFR (từ khối u, hạch, cơ quan di căn).

2.2.1. Tiến hành điều trị

Điều trị thuốc TKIs: Erlotinib (Tarceva) 150mg uống ngày 1 viên hoặc Gefitinib (Iressa) 250mg uống ngày 1 viên đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

2.2.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

- Thời điểm đánh giá: Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị, BN được khám lại để đánh giá lâm sàng và các tác dụng không mong muốn. Các BN có triệu

chứng lâm sàng thuyên giảm hoặc ổn định được làm các xét nghiệm đánh giá mỗi 3 tháng/lần.

- Đánh giá tổng trạng theo tiêu chuẩn ECOG.

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST (1.1) bằng CT scanner.

- Đánh giá biến chứng theo tiêu chuẩn CTCAEv3.0.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh được tính bằng tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

- Thời gian sống còn toàn bộ (OS) tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày có tin tức cuối cùng, ngày BN tử vong hoặc ngày kết thúc nghiên cứu.

- Thời gian sống còn đến khi bệnh tiến triển (PFS) tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày tiến triển, di căn, tử vong hoặc ngày kết thúc nghiên cứu.

- Thời gian sống còn được thể hiện qua các chỉ số: trung vị thời gian sống còn, xác suất sống còn toàn bộ theo phương pháp Kaplan Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Phân bố theo tuổi và giới

Tuổi	< 40	40 - 50	50 - 70	>70	Tổng	%
Giới						
Nam	0	2	16	1	19	51,4
Nữ	0	3	14	1	18	48,6
Tổng	0	5	30	2	37	
Tỷ lệ (%)		13,5	81,1	5,4	100	100

Tuổi trung bình: 58,86.

Hơn 80% BN trong độ tuổi 50-70

Tỷ lệ Nam/Nữ: 1,05/1

Bảng 2. Tình trạng hút thuốc

Tình trạng	n	%
Hút thuốc	17	45,9
Không hút thuốc	20	54,1
Tổng	37	100

Tỷ lệ % BN không hút thuốc lá: 54,1%

Tỷ lệ % BN hút thuốc lá: 45,9%.

Bảng 3. Chỉ số toàn trạng, mô bệnh học và giai đoạn bệnh

		n	%
Chỉ số toàn trạng ECOG	ECOG 0;1	28	75,7
	ECOG 2	7	18,9
	ECOG 3	2	5,4
Mô bệnh học	Tuyến	34	91,9
	Vảy	3	8,1
Giai đoạn bệnh	IIIB	4	10,8
	IV	33	89,2

BN có chỉ số toàn trạng ECOG 0;1 chiếm tỷ lệ 75,7%

BN có chỉ số toàn trạng ECOG 2;3 chiếm tỷ lệ 24,3%

Carcinoma tuyến chiếm tỷ lệ 91,9%; dưới 10% Carcinoma vảy

33/37 BN (gần 90%) ở vào giai đoạn IV.

Bảng 4. Tình trạng đột biến

Vị trí đột biến	n	%
Exon 18	2	5,4
Exon 19	22	59,5
Exon 21	12	32,4
ĐB Kép(trong đó có ít nhất 1 đb nhạy thuốc)	1	2,7
Tổng	37	100

Đột biến mất đoạn trên Exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất (%), đứng thứ hai là đột biến L858R trên Exon 21 (%), số còn lại là đột biến ít gặp, ít nhạy với thuốc.

3.2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng chủ quan

Trên 90% BN khảo sát đều có đáp ứng chủ quan về những triệu chứng than phiền như ho, đau ngực, khó thở sau 1-2-4 tuần dùng thuốc điều trị, các triệu chứng như trên giảm rõ rệt.

Đáp ứng khách quan

Bảng 5. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng	(n = 37)	%
Đáp ứng hoàn toàn	1	2.7
Đáp ứng một phần	25	67.6
Bệnh ổn định	9	24.3
Bệnh tiến triển	2	5.4
Tổng	37	100

- Có 1 BN đáp ứng điều trị hoàn toàn chiếm tỷ lệ 2,7%.

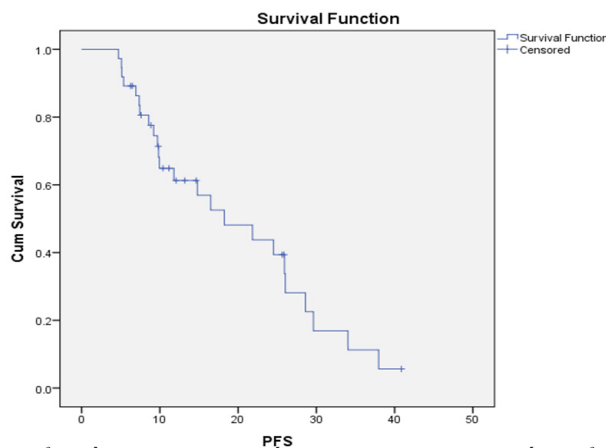
- 67,6% đạt đáp ứng một phần.

- 2/37 BN tiến triển chiếm tỷ lệ 5,4%.



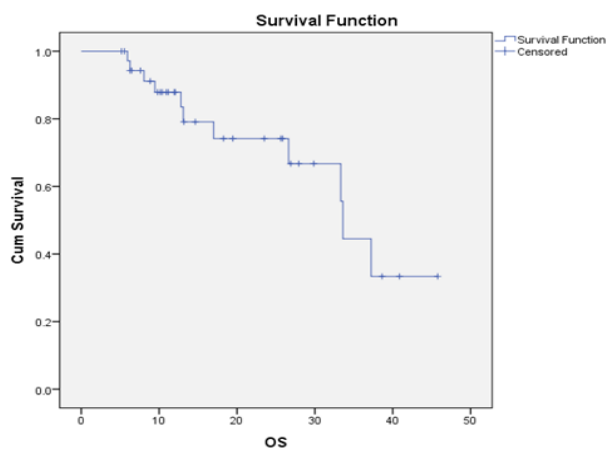
Biểu đồ 1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Tỷ lệ kiểm soát bệnh: được tính bằng tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định. Tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu này trên 90%.



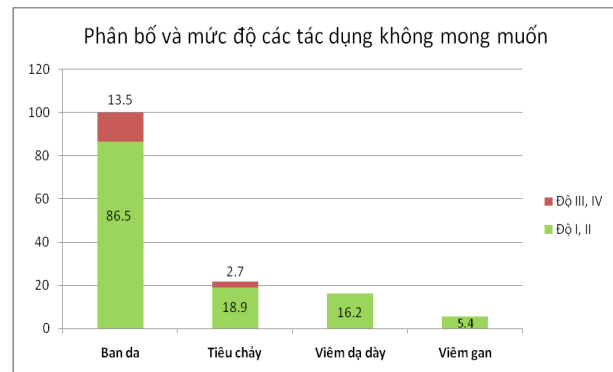
Biểu đồ 2. Thời gian sống còn bệnh không tiến triển

Theo Kaplan Meier thì xác suất sống còn bệnh không tiến triển bước một 12 tháng là gần 80%. Thời gian sống còn bệnh không tiến triển trung vị là 11,2 tháng.



Biểu đồ 3. Thời gian sống còn toàn bộ

Theo Kaplan Meier thì xác suất sống còn toàn bộ 60-70% là trên 25 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 13,1 tháng.



Biểu đồ 4. Phân bố và mức độ tác dụng không mong muốn

- Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được đều là độc tính ngoài hệ tạo máu.
- Ban da và các rối loạn về da gặp với tỷ lệ cao, chủ yếu ở mức độ I, II, ban da độ III chiếm tỷ lệ 13,5%.
- Các tác dụng phụ khác như tiêu chảy, viêm dạ dày, viêm gan gặp với tỷ lệ dưới 30%, chủ yếu mức độ I, II, dễ kiểm soát.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của bệnh nhân (BN):

- Do đặc điểm sinh bệnh học, UTP có tỷ lệ mắc bệnh tăng lên cùng với tuổi và nam chiếm tỷ lệ chủ yếu. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi 58,86, nằm trong khoảng ghi nhận của nghiên cứu y văn UTP thường gặp 50-70t và phù hợp với các tác giả như Vũ Văn Vũ, Fukuoka, Zhou, Maemondo...[4,12,14,15] hay nghiên cứu TITAN với tuổi trung vị 59[17].

- Trong UTPKTBN, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam cao hơn nữ nhưng không quá chênh lệch, cụ thể nam/nữ≈1,05/1, cũng là do đặc thù của nhóm bệnh mà tỷ lệ đột biến ở nữ cao hơn nam kéo theo tỷ lệ BN nữ được điều trị bằng thuốc nhắm đích cao hơn nam [6] dẫn đến tỷ lệ nữ giới trong nghiên cứu này cao theo.

- Trong UTPKTBN, đa số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn tiến xa, di căn. Theo ghi nhận của Vũ Văn Vũ, Lê Hoàng Minh, 75-80% bệnh nhân UTPKTBN đến bệnh viện thì bệnh đã ở giai đoạn IIIB, IV^[1]. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn IV chiếm tỷ lệ 89,2%.

- Thống kê về vị trí đột biến, 22/37 bệnh nhân (59,5%) có đột biến mất đoạn ở exon 19, 12/37 bệnh nhân (32,4%) có đột biến L858R ở exon 21. Đột biến trên exon 18 (2BN-5,4%) và đột biến kép (trong đó có ít nhất một đột biến nhảy-1BN-2,7%), kết quả này phù hợp với số liệu của những nghiên cứu khác trên cả dân số châu Á. Theo Mai Trọng Khoa và cộng sự, trong số 121 bệnh nhân Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến EGFR là 64,2%; trong đó, đột biến ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ 2 là đột biến L858R tại exon 21^[5]. Theo nghiên cứu của Mok TS, trong số 261 bệnh nhân châu Á có đột biến EGFR, 140 trường hợp có đột biến mất đoạn ở exon 19 (53,6%); 42,5% bệnh nhân có đột biến L858R ở exon 21; đột biến ở những vị trí khác chiếm tỷ lệ nhỏ^[10].

Đánh giá đáp ứng

Đáp ứng chủ quan

Trong UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn thì mục tiêu điều trị luôn hướng đến cải thiện triệu chứng cơ năng cho BN, tăng chất lượng sống. Do đó, các nghiên cứu về điều trị UTPKTBN liên tục tìm kiếm hướng điều trị tối ưu nhằm tăng hiệu quả điều trị đến mức cao nhất song song với việc hạn chế các tác dụng phụ xuống mức thấp nhất có thể.

Hơn 90% BN cải thiện triệu chứng cơ năng đáng kể, hơn 50% các triệu chứng khiến BN than phiền trước điều trị đều giảm sau 1-2 tháng sử dụng thuốc.

Đáp ứng khách quan

Trong các nghiên cứu pha III, các tác giả Zhou, Maemondo... điều trị TKIs so sánh với hóa trị chuẩn cho thấy kết quả vượt trội về tỷ lệ đáp ứng trên BN có đột biến EGFR trong điều trị bước một là hơn 90% ^[14]. Theo Mok TS, tỷ lệ đáp ứng của gefitinib

ở các bệnh nhân có đột biến EGFR là 71,2%, kết quả trong nghiên cứu NEJ002 là 73,7%, Zhou c 83%, trong đó 2% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn. Đặc biệt, tỷ lệ kiểm soát bệnh rất cao (96%). Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân châu Âu của Rosell R. và cs cũng ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 3%, đáp ứng 1 phần 61%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (1bn-2,7%), tỷ lệ đáp ứng 1 phần (67,6%) và tỷ lệ kiểm soát bệnh trên 90% phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác^[9,10,11].

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ

Ở các thử nghiệm so sánh ngẫu nhiên pha III tương tự cũng chỉ ra hiệu quả vượt trội của TKIs so với hóa trị chuẩn ở nhóm BN có đột biến EGFR trên phương diện sống còn bệnh không tiến triển, và với trung vị sống thêm bệnh không tiến triển ở các thử nghiệm này đạt từ 8,4-13 tháng^[9,10,11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển là 11,2 tháng, tương tự các nghiên cứu khác ở Nhật, Trung Quốc như Fukuoka, Mok...^[13]. Trong một số nghiên cứu pha III đã chứng minh hiệu quả điều trị của TKIs so với hóa trị đơn thuần trên PFS trong nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR. Theo Maemondo sống còn bệnh không tiến triển 10,8 tháng so với hóa trị đơn thuần là 5,4 tháng; Mok là 9,5 tháng; Zhou là 13,1 tháng. Theo hầu hết các tác giả như Misudomi, Mok, Maemondo, Zhou, Rosell... thì những bệnh nhân dùng với loại TKIs nào như Erlotinib hay Gefitinib đều cải thiện đáng kể về thời gian sống còn không bệnh tiến triển so với những bệnh nhân hóa trị, sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Những kết quả trên cho thấy sự xuất hiện của đột biến EGFR là tiêu chí tốt nhất cho bệnh nhân hưởng lợi từ các thuốc nhắm trúng đích^[10,13,14,15,16].

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,1 tháng. Thời gian sống còn toàn bộ đã được các tác giả so sánh giữa các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa điều trị bằng TKIs so với hóa trị chuẩn phác đồ có platinum mặc

dù không có cải thiện sống còn đáng kể (nghiên cứu EURTAC/IPASS), tuy nhiên thời gian sống còn toàn bộ ở BN cũng được kéo dài hơn so với nhóm BN được điều trị bằng hóa trị.

Tác dụng không mong muốn

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì ban da, viêm da, viêm quanh móng gặp phổ biến nhất ít gặp hơn là biểu hiện tiêu chảy, viêm dạ dày và tăng men gan. Độc tính gặp ở mức độ nhẹ I, II dễ kiểm soát, ít gặp ở mức độ III, IV tương tự với các nghiên cứu trong

và ngoài nước, đồng thời không ghi nhận thêm tác dụng phụ mới. Tỷ lệ giảm liều trong điều trị là rất thấp.

V. KẾT LUẬN

TKIs trong điều trị bước một BN UTPKTBN giai đoạn muộn đã mang lại hiệu quả, cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng kéo dài thời gian sống còn cho bệnh nhân, nâng cao chất lượng cuộc sống với độc tính thuốc ở mức độ dung nạp tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu, Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh và cộng sự (2015), “Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020”; Tạp chí Ung thư học Việt Nam, phụ bản số 4, tr. 13-18.
2. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh (2013), “Xuất độ ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Kết quả từ ghi nhận ung thư quần thể 2007 - 2011”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, phụ bản số 4 - 2013, trang 19-27.
3. Thái Anh Tú (2013), “Khảo sát tình trạng đột biến gen EGFR trong ung thư phổi dạng tuyến bằng Real - time PCR”; Tạp chí Ung thư học Việt Nam, phụ bản số 4-2013, trang 659-664.
4. Vũ Văn Vũ (2010), “Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa bằng Erlotinib: Những nhận định ban đầu nhân 10 trường hợp tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM 2008-2010”; Tạp chí Ung thư học Việt Nam, phụ bản số 4-2010, trang 408-413.
5. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị Lan Anh, Đặng Văn Dương và cs (2012). Nghiên cứu dịch tễ học phân tử đột biến gen tăng trưởng biểu bì (EGFR) ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn tiến triển. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, 2012, tr. 233-238.
6. Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Tạ Thành Văn, và cs (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 trương 91, tr. 7.
7. International Agency for Research on Cancer/ World Health Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World wide in 2012.
8. Alberg A. J., Brock M. V., Ford J. G. et al (2013), Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest*. 143(5 Suppl), tr. e1S-29S.
9. Rosell R Carcereny E, Gervals R, et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*. 13, tr 239-246.
10. Mok TS, Wu YL. (2009) “Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*; 361: 947-957.
11. Zhou c Wu YL, Chen G, et al (2011), Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG- 0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study, *Lancet Oncol* 12, tr. 735-724.
12. Ferlay J, Parkin D (2014), “Globocan 2012, cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in

- GLOBOCAN 2012', IJC, 136 (5).
13. Fukuoka M (2003), "Multi - institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non - small - cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial)", J Clin Oncol, 21:2237e46.
 14. Gridelli C (2012); "First – Line Erlotinib Followed by Second – Line Cisplatin – Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non – Small – Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial"; J.Clin.Oncol, (30) 24, pp. 3002-3011.
 15. Maemondo M. (2010) "Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small–Cell Lung Cancer with Mutated EGFR", N Engl J Med; 362:2380-8.
 16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y. (2010); "Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutation of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial", Lancet Oncol, 11: 121-28.
 17. Ciuleanu T, Stelmakh, Cicens S, Et al(2011), "Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open label, phase 3 study", Lancet, 11, pp. 70385-90.
 18. Favaretto Ag, Pasello G, Magro C(2009), "Second and third line treatment in advanced non- small-cell lung cancer", Discov Med, 8, pp.204-09 .
 19. Goldstraw P, Ball D, Jett Jr, Et al(2011), "Non-small-cell lung cancer", Lancet Oncol, 378, pp.1727-40 .
 20. Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Et al (2012), "Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in NSCLC", J Thorac Oncol, 7, pp. 115-21 .
 21. Pao W, Chmielecki (2010), "Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer", Nat Rev Cancer, 10, pp. 760-74.