

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ OSIMERTINIB TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR

Nguyễn Thị Như Hoa¹, Lê Văn Quảng^{1,2}, Đỗ Hùng Kiên¹

¹Bệnh viện K, Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu can thiệp hồi cứu kết hợp tiến cứu nhằm mục tiêu đánh giá kết quả ban đầu osimertinib trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Đối tượng nghiên cứu gồm 53 bệnh nhân, được điều trị bằng osimertinib tại bệnh viện K từ tháng 04/2019 đến tháng 02/2023. Đánh giá đáp ứng và các tác dụng không mong muốn. Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng 84,9% (đáp ứng 1 phần 83%, đáp ứng hoàn toàn 1,9%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh 98,1%. Các tác dụng không mong muốn gồm khô da (28,3%), ngứa da (15,1%), nổi ban da (5,7%), viêm quanh móng (1,9%) và tiêu chảy (1,9%). Các tác dụng phụ đều ở độ 1 - 2, không gặp độ 3 - 4. Điều trị osimertinib trong bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR bước đầu đem lại hiệu quả cao và dung nạp tốt cho bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, ức chế tyrosine kinase, osimertinib.

ABSTRACT

INITIAL RESULTS OF OSIMERTINIB AS THE FIRST LINE THERAPY OF ADVANCED EGFR - MUTATED NON - SMALL CELL LUNG CANCER

Nguyen Thi Nhu Hoa¹, Le Van Quang^{1,2}, Do Hung Kien¹

A retrospective and prospective intervention study to evaluate the initial results of osimertinib as the first - line treatment of advanced EGFR - mutated non - small cell lung cancer (NSCLC). To clarify this issue, 53 patients were treated with osimertinib at Vietnam National Cancer Hospital from April 2019 to February 2023. Evaluation of the response rate and adverse events. Our results showed that the response rate was 84.9% (partial response rate 83%, complete response rate 1.9%). The disease control rate was 98.1%. All reported side effects was grade 1 - 2, including dry skin (28.3%), pruritus (15.1%), rash (5.7%), paronychia (1.9%) và diarrhea (1.9%). In conclusion, osimertinib is initially highly effective and well-tolerated in the subset of EGFR - mutated NSCLC patients.

Keywords: Non - small cell lung cancer, EGFR - mutated, tyrosine kinase inhibitor, osimertinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất trên toàn cầu [1]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới WHO, UTP được chia thành 2 nhóm

chính khác nhau cơ bản về phương thức điều trị và tiên lượng, gồm UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) [2].

Với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, điều trị toàn thân là chủ đạo, lựa chọn phác đồ

Ngày nhận bài: 04/7/2023. Ngày chỉnh sửa: 02/8/2023. Chấp thuận đăng: 10/8/2023

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Như Hoa. Email: ntnhuhoabvk@gmail.com. SĐT: +84973312688

Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi...

điều trị nào tối ưu phụ thuộc phần lớn vào thể giải phẫu bệnh và đặc điểm phân tử của tế bào u. Trên nhóm bệnh nhân mà có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc, điều trị tiêu chuẩn hiện nay là các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) như: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib. Trong đó, osimertinib là TKIs thế hệ 3 được chứng minh hiệu quả vượt trội nhất về cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tiến triển cũng như sống thêm toàn bộ, là lựa chọn ưu tiên nhất trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR [3]. Ở Việt Nam, từ tháng 04/2019, osimertinib (Tagrisso) đã được Bộ Y tế cấp phép trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với 2 mục tiêu sau: (1) Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR. (2) Đánh giá tỉ lệ đáp ứng và tác dụng không mong muốn của osimertinib trên nhóm bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

53 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng osimertinib từ tháng 04/2019 đến tháng 02/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định UTP típ mô bệnh học không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB-IV theo tiêu chuẩn của AJCC 2017). Có đột biến gen EGFR. Chưa được điều trị liệu pháp toàn thân nào cho giai đoạn tiến triển, di căn. Được điều trị bằng osimertinib ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tuổi ≥ 18 . Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0, 1, 2, 3. Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Có hồ sơ bệnh án, thông tin điều trị đầy đủ và chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh không tiến triển hay không có tác dụng mong muốn nghiêm trọng). Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo. Bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc đang mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim độ IV, suy thận, suy gan không hồi phục,...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu can thiệp, hồi cứu kết hợp tiến cứu, từ tháng 01/2022 đến tháng 03/2023, tại Bệnh viện K. Cỡ mẫu: 53 bệnh nhân.

2.3. Các bước tiến hành

Thu thập đánh giá và ghi nhận các thông tin trước điều trị: Tuổi, giới, các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân, đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG PS, ghi nhận các bệnh lý phổi hợp, tiền sử hút thuốc. Đánh giá kích thước, mức độ xâm lấn của khối u, kích thước, vị trí hạch di căn, mức độ di căn xa. Từ đó chẩn đoán giai đoạn bệnh. Ghi nhận các thể mô bệnh học. Đánh giá tình trạng đột biến EGFR: bệnh phẩm (từ khối u, máu, hạch hoặc cơ quan di căn) bằng các phương pháp như: RT - PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới.

Tiến hành điều trị: Điều trị osimertinib (Tagrisso) 80mg uống ngày 1 viên đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

Đánh giá kết quả điều trị:

- Đánh giá đáp ứng: Sau mỗi đợt điều trị BN được khám lại để đánh giá lâm sàng và các tác dụng không mong muốn. Các BN được làm các xét nghiệm đánh giá mỗi 2 - 3 tháng/lần, bao gồm chụp cắt lớp lồng ngực, siêu âm hoặc chụp cắt lớp ổ bụng, chụp MRI hoặc cắt lớp sọ não đối với những trường hợp có di căn não. Những trường hợp bệnh tiến triển trên lâm sàng được làm các xét nghiệm đánh giá ngay tại thời điểm đó.

- Đánh giá đáp ứng khách quan dựa trên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc RECIST 1.1, gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng 1 phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh: tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Hoa Kỳ CTCAE v5.0.

2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

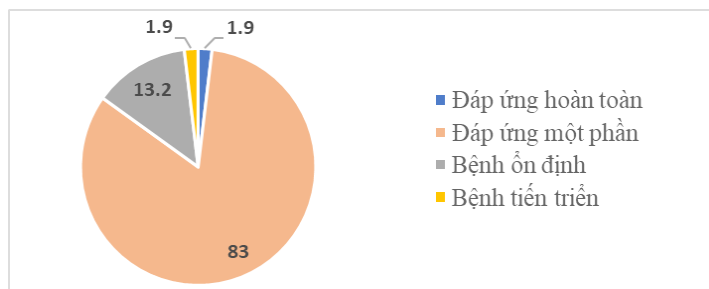
Phác đồ nghiên cứu đã được chứng minh hiệu quả qua thử nghiệm lâm sàng và được hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới, được phê duyệt trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư” của Bộ Y tế. Nghiên cứu được thực hiện vì mục đích khoa học nhằm nâng cao chất lượng khám và điều trị cho bệnh nhân ung thư. Bệnh nhân được tư vấn về phương pháp điều trị, lợi ích cũng như nguy cơ và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Thông tin của bệnh nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Trung bình	62,1 ± 1,2	
	Min	40	
	Max	85	
Giới	Nam	22	41,5
	Nữ	31	58,5
Tiền sử hút thuốc	Có	13	24,5
	Không	40	75,5
Bệnh phổi hợp	Có	20	37,7
	Không	33	62,3
Chỉ số toàn trạng	PS = 0	21	39,6
	PS = 1	27	50,9
	PS = 2	5	9,5
Giai đoạn bệnh	IIIB	2	3,8
	IV	51	96,2
Di căn não	Có	26	49,1
	Không	27	50,9
Mô bệnh học	UTBM tuyến	52	98,1
	Khác	1	1,9
Loại đột biến EGFR	Del 19	33	62,3
	L858R	15	28,3
	Đột biến kép	5	9,4

Tuổi trung bình bệnh nhân trong nghiên cứu là 62,1 ± 1,2, thấp nhất là 40, cao nhất là 85. Nữ gặp nhiều hơn nam với tỉ lệ 1,4/1. Đa số bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc chiếm 75,5%. Bệnh nhân có mắc bệnh lý mãn tính phổi hợp chiếm 37,7%. Chỉ số toàn trạng (PS) đa số 0 - 1 chiếm 90,5%, có 9,5% bệnh nhân có PS = 2. Giai đoạn bệnh chủ yếu giai đoạn IV (96,2%), giai đoạn IIIB chỉ chiếm 3,8%. Nhóm bệnh nhân có di căn não chiếm tỷ lệ cao 49,1%. Thể giải phẫu bệnh hầu hết là ung thư biểu mô tuyến (98,1%), loại đột biến EGFR hay gặp là del 19 (62,3%), tiếp đến đột biến L858R (28,3%), đột biến kép ít gặp chiếm 9,4%.



Biểu đồ 1: Đáp ứng khách quan

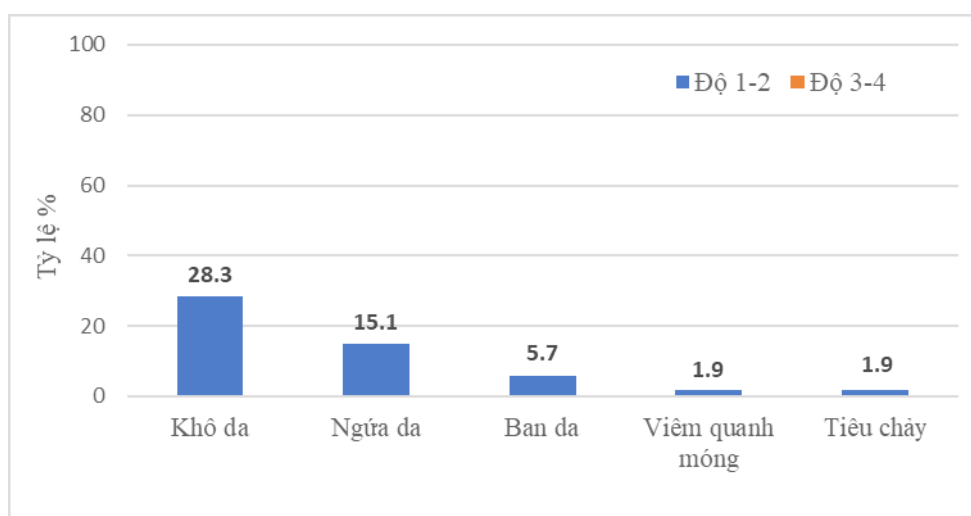
Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi...

Tỉ lệ đáp ứng của bệnh nhân trong nghiên cứu là 84,9 %, trong đó đáp ứng 1 phần chiếm 83%, đáp ứng hoàn toàn 1,9%. Bệnh ổn định chiếm 13,2 %. Tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 98,1%.

Bảng 2: Đánh giá liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố

Yếu tố	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng	p
	n	%	n	%		
Tuổi						
< 65 tuổi	25	86,2	4	13,8	29	0,534
≥ 65 tuổi	20	83,3	4	16,7	24	
Giới						
Nam	18	81,8	4	18,2	22	0,439
Nữ	27	87,1	4	12,9	31	
Tiền sử hút thuốc						
Có	9	69,2	4	30,8	13	0,09
Không	36	90	4	10	40	
Chỉ số toàn trạng						
PS = 0	15	71,4	6	28,6	21	0,078
PS = 1	25	92,6	2	7,4	27	
PS = 2	5	100	0	0	5	
Di căn não						
Có	21	80,8	5	19,2	26	0,409
Không	24	88,9	3	11,1	27	
Loại đột biến						
Del 19	28	84,8	5	15,2	33	0,937
L858R	13	86,7	2	13,3	15	
Đột biến kép	4	80	1	20	5	

Không thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng với các yếu tố tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, chỉ số toàn trạng, tình trạng di căn não hay loại đột biến.



Biểu đồ 2: Phân bố và mức độ các tác dụng không mong muốn

Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi...

Trong 53 bệnh nhân nghiên cứu, tác dụng phụ khô da và ngứa da hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt 28,3% và 15,1%, tiếp đến nổi ban da (5,7%), viêm quanh móng (1,9%), tiêu chảy (1,9%). Các độc tính này chỉ ở mức độ nhẹ (độ 1 - 2), không có bệnh nhân độ 3 - 4.

IV. BÀN LUẬN

Theo thống kê, tuổi mắc bệnh UTP thường gặp sau 40 tuổi, đỉnh cao từ 50 - 70 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh có tuổi thấp nhất là 40, tuổi trung bình là $62,1 \pm 1,2$. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP. Nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuận và CS (2011, n = 11555) cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi mắc ung thư phổi là 94,6%; của Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010, n = 2534) là 95,7% [4]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả khác sử dụng hóa trị cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Theo Hàn Thị Thanh Bình (2014), độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 48,8; theo tác giả Trần Nguyễn Bảo (2015), độ tuổi trung bình là 51,7 [5].

Y văn cũng như các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy rằng, trong UTPKTBN, nam giới chiếm chủ yếu. Tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2,5 - 4 [6]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy nữ gặp nhiều hơn nam với tỉ lệ 1,4/1.

Nguy cơ ung thư phổi trên những người hút thuốc lá thụ động cũng tăng cao hơn không kém với những người hút thuốc [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa số bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc, tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào chỉ chiếm 24,5%. Kết quả này thấp hơn một số nghiên cứu về dịch tễ và lâm sàng UTP ở trong nước. Theo Nguyễn Hoài Nga và CS (2011), tỷ lệ hút thuốc là 90,2% [4]. Điều này có thể giải thích do tỉ lệ bệnh nhân nữ cao trong nghiên cứu của chúng tôi (58,5%), ngoài ra theo nghiên cứu PIONEER tỉ lệ bệnh nhân có đột biến gen EGFR thường gặp cao hơn ở nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc lá [8].

Đánh giá chỉ số toàn trạng PS trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đa phần bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS = 0 hoặc PS = 1, tuy nhiên cũng có 9,5% bệnh nhân có chỉ số ECOG PS = 2. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu những năm gần đây, tỷ lệ bệnh nhân có ECOG PS ≥ 2 được điều trị với TKIs được ghi nhận đều cao, dao

động từ 10% - 30%. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu của chúng tôi còn mang nhiều bệnh lý phổi hợp đi kèm (37,7%). Trong khi đó, đối với bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến triển được điều trị hoá trị, cho dù là bước 1 hay các bước tiếp sau, đa phần bệnh nhân phải có chỉ số toàn trạng ECOG PS ≤ 1 [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân di căn não chiếm tỉ lệ khá cao lên đến 49,1%, cao hơn so với tỉ lệ di căn não trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi trên y văn cũng như các nghiên cứu về ung thư phổi khác. Điều này lý giải là do thuốc sử dụng trong nghiên cứu - osimertinib là thuốc được chứng minh hiệu quả rất vượt trội trên thần kinh trung ương so với hóa trị thông thường cũng như các TKIs khác [3], chính vì lợi ích đó có lẽ các bệnh nhân có di căn não được các bác sĩ lâm sàng ưu tiên chỉ định osimertinib nhiều hơn.

Thống kê về vị trí đột biến, chúng tôi ghi nhận loại đột biến EGFR hay gặp là del 19 (62,3%), tiếp đến đột biến L858R (28,3%), đột biến kép ít gặp chiếm 9,4%. Kết quả này là phù hợp với số liệu của những nghiên cứu khác trên cả dân số châu Á. Theo Mai Trọng Khoa và CS, trong số 121 bệnh nhân Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến EGFR ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ 2 là đột biến L858R tại exon 21. 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, chiếm tỷ lệ 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, 11].

Tỷ lệ đáp ứng của các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) đã được đề cập đến nhiều trong các thử nghiệm lâm sàng pha III. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy các thuốc này cho kết quả vượt trội so với hóa trị chuẩn trên bệnh nhân có đột biến EGFR. Osimertinib là TKIs thế hệ 3, được chỉ định ưu tiên nhất trong điều trị bước 1 nhóm bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR. Tỉ lệ đáp ứng của bệnh nhân trong nghiên cứu là 84,9%, trong đó đáp ứng 1 phần chiếm 83%, đáp ứng hoàn toàn 1,9%. Bệnh ổn định chiếm 13,2%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 98,1%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với nghiên cứu FLAURA với tỉ lệ đáp ứng 80%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 97% [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy có sự liên quan giữa tỉ lệ đáp ứng với các yếu tố như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, tiền sử hút thuốc, tình

Kết quả bước đầu điều trị Osimertinib trong ung thư phổi...

trạng di căn não hay điểm đột biến EGFR. Bởi lẽ bản chất của thuốc dùng trong nghiên cứu là thuốc nhắm mục tiêu, nhắm trúng đích vào con đường hoạt hóa tế bào ung thư do bất thường gen EGFR, là liệu pháp mang tính phân tử, chọn lọc cá thể hóa, khác với phương pháp điều trị hóa chất truyền thống, chính vì vậy đáp ứng của thuốc không phụ thuộc vào các yếu tố bên ngoài như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng... mà phụ thuộc chính vào bệnh nhân có mang đột biến EGFR hay không và vị trí đột biến như thế nào. Các thuốc TKIs đã được chứng minh có hiệu quả và đáp ứng tốt trên các điểm đột biến thường gặp như del 19 (exon 19) hay L858R (exon 21), đáp ứng kém hơn trên các điểm đột biến hiếm gặp khác cũng như đột biến kép [12, 13]. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa đáp ứng với điểm đột biến có thể do nhóm đột biến kép cỡ mẫu quá bé ($n = 5$).

Khác với hóa trị, các TKIs là thuốc dùng đường uống tạo sự thuận lợi cho người bệnh sử dụng, cũng như dung nạp tốt, đặc biệt là osimertinib là thuốc được ghi nhận ít tác dụng phụ nhất trong các thuốc TKIs. Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là các độc tính trên da và niêm mạc như khô da, ngứa da hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt 28,3% và 15,1%, tiếp đến nổi ban da (5,7%), viêm quanh móng (1,9%), tiêu chảy (1,9%). Các độc tính này chỉ ở mức độ nhẹ (độ 1-2), không có bệnh nhân độ 3-4. Kết quả này của chúng tôi có thấp hơn so với trong nghiên cứu FLAURA [3], có thể do cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi điều trị chưa đủ dài.

V. KẾT LUẬN

Osimertinib bước đầu đem lại hiệu quả cao trong điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR. Dung nạp thuốc tốt với ít tác dụng không mong muốn, giúp cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Cần tiếp tục theo dõi để đánh giá hiệu quả lâu dài và tính an toàn của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*. 2021; 149(4): 778-789.
2. Thuận TV, Quang NT, CS. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. 2019: 176-187.
3. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T,

- Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*. 2018; 378(2): 113-125.
4. Nga NH, Diệu B, Thuận TV, CS. Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2014; (2): 129-138.
5. Bình HTT, Đức NB, Thuận TV, CS. So sánh đáp ứng và độc tính hóa chất phác đồ Paclitaxel - Cisplatin và Etoposide - Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2014; (2): 9-15.
6. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR inhibitor in non - small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta - analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105(9): 595-605.
7. Nana - Sinkam SP, Powell CA. Molecular biology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5): e30S-e39S.
8. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology*. 2014; 9(2): 154-162.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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. *The lancet oncology*. 2012; 13(3): 239-246.
10. Khoa MT, Anh NTL, Dương ĐV, CS. 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*. 2012; (1): 233-238.
11. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin - paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(10): 947-957.
12. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7(3): 169-181.
13. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non - small - cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(5): 587-595.