

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TRẺ TUỔI GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Tuấn Anh¹, Vũ Hà Thanh^{1,2}, Nguyễn Thị Phương Lan¹

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

²Khoa Nội 2, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) ở người trẻ là một thể lâm sàng có nhiều đặc điểm khác biệt so với nhóm dân số chung. Nghiên cứu này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân trẻ tuổi được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại Bệnh viện K

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 45 tuổi) được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIC - IV được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 12 năm 2024.

Kết quả: Nghiên cứu thu nhận được 65 bệnh nhân, với độ tuổi trung bình $40 \pm 4,8$. Phần lớn là nữ giới và không có tiền sử hút thuốc lá. Loại mô bệnh học chủ yếu là UTBM tuyến. Tỷ lệ đột biến gen dẫn đường cao (78,5%), chủ yếu là EGFR (58,5%) và ALK (20%). Điều trị bước đầu chủ yếu là liệu pháp nhắm trúng đích. Tỷ lệ đáp ứng chung là 40%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,6%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (mPFS) là $12,8 \pm 1,5$ tháng

Kết luận: UTPKTBN ở người trẻ là có nhiều đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và phân tử khác biệt so với nhóm dân số chung như: thường gặp ở nữ giới, không hút thuốc lá, chẩn đoán ở giai đoạn muộn, chủ yếu là UTBM tuyến và có tỷ lệ đột biến gen cao. Những yếu tố này góp phần định hướng chẩn đoán và tiên lượng cho nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, trẻ tuổi, giai đoạn tiến xa, EGFR, ALK, điều trị nhắm trúng đích.

ABSTRACT

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND FIRST - LINE TREATMENT OUTCOMES IN YOUNG PATIENTS WITH ADVANCED STAGE NON - SMALL CELL LUNG CANCER AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Nguyen Tuan Anh¹, Vu Ha Thanh^{1,2}, Nguyen Thi Phuong Lan¹

Background: Non-small cell lung cancer (NSCLC) in young patients (under 45 years old) is a distinct clinical entity with several differences compared to the general population. This study aimed to describe the clinical, paraclinical characteristics and outcomes in young patients diagnosed with advanced-stage NSCLC at Vietnam National Cancer Hospital.

Methods: A retrospective study on patients under 45 years of age with confirmed stage IIIC - IV NSCLC who received treatment at Vietnam National Cancer Hospital from January 2023 to December 2024

Results: A total of 65 patients were included, with a mean age of 40 ± 4.8 years. Most were female and had no history of smoking. The rate of actionable genetic mutations was high (78.5%), primarily EGFR (58.5%) and ALK (20%). First-line treatment mainly consisted of targeted therapy. The overall response rate was 40%, and the disease control rate was 84.6%. The median progression-free survival (mPFS) was 12.8 ± 1.5 months.

Conclusion: NSCLC in young patients exhibits distinct epidemiological, clinical, and molecular features, including a predominance in females, non-smokers, late-stage diagnosis, adenocarcinoma histology, and a high prevalence

Ngày nhận bài: 03/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 02/8/2025. Chấp thuận đăng: 13/8/2025

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tuấn Anh. Email: tuananhnguyenhmu@gmail.com. ĐT: 0358864486

of driver mutations. These characteristics support the importance of personalized treatment approaches to improve outcomes in this patient population.

Keywords: Non-small cell lung cancer, young patients, advanced stage, EGFR, ALK, targeted therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong năm ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Theo Globocan 2022, mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 2.480.675 ca mắc mới và 1.817.469 ca tử vong do bệnh lý này.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80 - 85% trong số ung thư phổi nói chung và thường gặp ở nhóm tuổi trung niên/ người cao tuổi [1]. Tại Việt Nam, một số báo cáo ghi nhận độ tuổi trung bình mắc bệnh dao động từ 60 đến 70 tuổi [2]. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, tỷ lệ UTPKTBN ở người trẻ đang có xu hướng gia tăng tại một số quốc gia [3] và xu hướng này có thể liên quan đến các yếu tố di truyền, môi trường và lối sống [4, 5].

Định nghĩa “người trẻ” trong UTP hiện nay chưa được thống nhất. Các nghiên cứu trên thế giới nhiều ngưỡng tuổi khác nhau như dưới 40 tuổi, dưới 45 tuổi hoặc dưới 50 tuổi [6]. Một số nghiên cứu đã ghi nhận những đặc điểm khác biệt ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN trẻ tuổi so với dân số chung, bao gồm: tỷ lệ nữ cao hơn, nhiều trường hợp không có tiền sử hút thuốc, bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn và chủ yếu thuộc thể ung thư biểu mô tuyến [7] và tỷ lệ đột biến cao hơn so với dân số chung [8]. Một số công bố trước đây cho thấy tỷ lệ sống còn tương đương giữa bệnh nhân trẻ và lớn tuổi, tuy nhiên dữ liệu từ Cơ sở dữ liệu Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (bao gồm 173.856 bệnh nhân giai đoạn 2003 - 2009) đã chỉ ra rằng bệnh nhân trẻ tuổi có lợi thế sống còn rõ rệt, có ý nghĩa thống kê so với nhóm lớn tuổi [9].

Trong các nghiên cứu lớn, do tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm tuổi trẻ còn thấp, nên nhóm đối tượng này thường bị bỏ sót, dẫn đến cỡ mẫu nhỏ và dữ liệu lâm sàng còn hạn chế. Do vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá rõ hơn các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN trẻ tuổi, từ đó hỗ trợ tốt hơn cho chiến lược chẩn đoán và điều trị cá thể hóa trong tương lai. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bước đầu của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trẻ tuổi giai đoạn tiến xa tại bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN trẻ tuổi giai đoạn IIIC/IV tại bệnh viện K từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định là UTPKTBN bằng mô bệnh học; Bệnh nhân thuộc giai đoạn IIIC/IV theo AJCC 8th; Độ tuổi từ 18 tuổi đến dưới 45 tuổi tại thời điểm chẩn đoán; Hồ sơ bệnh án đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai hoặc cho con bú; Không có tổn thương đích đo được trên lâm sàng và cận lâm sàng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu. Chọn mẫu: thuận tiện.

Tiến hành: Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, ghi nhận các phương pháp điều trị, đánh giá điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tính trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (mPFS). Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) được xác định khi bắt đầu điều trị đến khi xảy ra một trong các sự kiện sau: bệnh tiến triển (trên lâm sàng/cận lâm sàng), tử vong, hoặc có thông tin cuối ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê: trung bình, độ lệch chuẩn, min, max,... Thời gian sống thêm tính toán dựa trên phương pháp Kaplan - Meier.

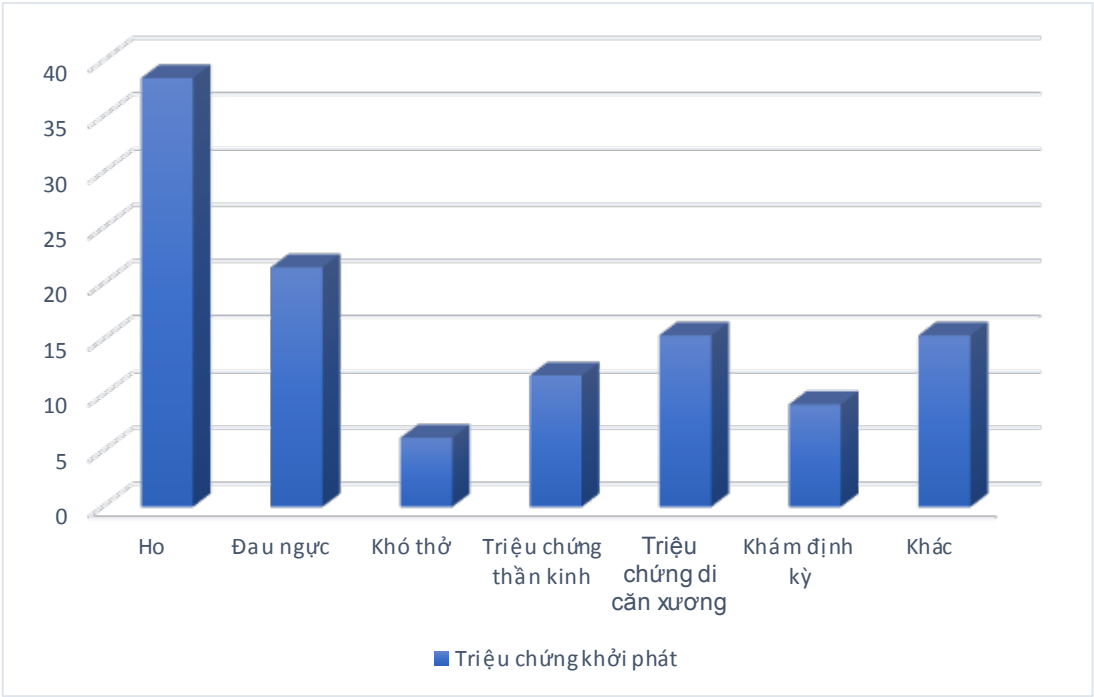
III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 65 bệnh nhân, với độ tuổi trung bình là $40 \pm 4,8$. Tỷ lệ nam/nữ là 1: 2. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG từ 0 đến 1. Có 23,1% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá (Bảng 1). Triệu chứng khởi phát phổ biến khi nhập viện là ho (38,5%) và đau ngực (21,5%). Ngoài ra, một số bệnh nhân còn ghi nhận các biểu hiện khác như khó thở, yếu nửa người, đau xương hoặc phát hiện bệnh qua khám sức khỏe định kỳ (Biểu đồ 1).

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị...

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	40 ± 4,8	
Giới		
Nam	21	32,3%
Nữ	44	67,7%
Thể trạng (PS)		
0 - 1	64	98,5%
2 - 3	1	1,5%
Tình trạng hút thuốc		
Có	15	23,1%
Không	50	76,9%



Biểu đồ 1: Triệu chứng khởi phát khi nhập viện

Phần lớn bệnh nhân có khối u nguyên phát ở phổi phải (58,5%), tiếp theo là phổi trái (36,9%), và 4,6% không xác định được khối u tại phổi. Đa số được chẩn đoán ở giai đoạn IV (95,4%). Xương là vị trí di căn phổ biến nhất, theo sau là não, màng phổi/tim, phổi đối bên, gan, tuyến thượng thận và các cơ quan khác. Ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế (96,9%) với tỷ lệ đột biến gen dẫn đường cao (78,5%), chủ yếu là EGFR (58,5%) và ALK (20%) (Bảng 2).

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị...

Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u nguyên phát		
Phải	38	58,5%
Trái	24	36,9%
Không có khối u nguyên phát tại phổi	3	4,6%
Giai đoạn		
IIIC	3	4,6%
IV	62	95,4%
Vị trí di căn		
Xương	28	43,1%
Não	22	33,8%
Màng phổi, tim	22	33,8%
Phổi đối bên	17	26,2%
Gan	6	9,2%
Tuyến thượng thận	4	6,2%
Khác	6	9,2%
Mô bệnh học		
UTBM tuyến	63	96,9%
UTBM vảy	1	1,5%
Khác	1	1,5%
Loại đột biến gen		
EGFR	38	58,5%
- L858R	14	21,5%
- Del19	14	21,5%
- Hiếm	10	15,5%
ALK	13	20%
Không có đột biến dẫn đường	14	21,5%
Phương pháp điều trị toàn thân bước 1		
Thuốc đích	48	73,8%
Hóa miễn dịch	3	4,6%
Hóa chất ± Bevacizumab	14	21,5%

Đối với bệnh nhân có đột biến EGFR, di căn xương chiếm tỷ lệ cao nhất với 55,3% và đứng thứ 2 là di căn não (39,5%). Đối với bệnh nhân có đột biến ALK, di căn não chiếm tỷ lệ cao nhất với 30,7% (bảng 3).

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị...

Trong số bệnh nhân được đánh giá, tỷ lệ đáp ứng chung đạt 40% , bao gồm 1,5% đáp ứng hoàn toàn và 38,% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84,6% (Bảng 4).

Bảng 3: Mối liên quan giữa vị trí di căn và loại đột biến gen

Vị trí di căn \ Loại đột biến	EGFR (+)	ALK (+)
Xương	21 (55,3%)	2 (15,4%)
Não	15 (39,5%)	4 (30,7%)
Màng tim, màng phổi	11 (28,9%)	2 (15,3%)
Tuyến thượng thận	3 (7,9%)	0
Phổi đối bên	2 (5,2%)	3 (23,1%)
Gan	2 (5,2%)	2 (15,3%)

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh tổng thể

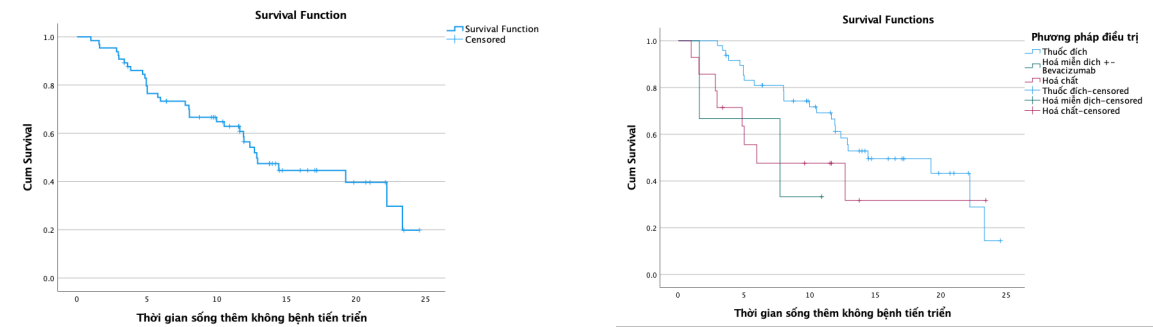
Đánh giá đáp ứng	n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1 (1,5%)
Đáp ứng một phần	25 (38,5%)
Đáp ứng chung	26 (40%)
Bệnh ổn định	29 (44,6%)
Kiểm soát bệnh	55 (84,6%)
Bệnh tiến triển	10 (15,4%)

Tỷ lệ đáp ứng (ORR) và kiểm soát bệnh (DCR) ở nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc đích lần lượt là 43,8% và 29,4% cao hơn so với nhóm hóa chất ± miễn dịch ± Bevacizumab (ORR: 29,4%; DCR: 70,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống với $p > 0,05$ (Bảng 5).

Bảng 5: Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh theo từng phương pháp điều trị

Phương pháp \ Đáp ứng	ORR	P value	DCR	P value
Thuốc đích	43,8%	$P > 0.05$	89,6%	$P > 0,05$
Hóa chất ± miễn dịch ± Bevacizumab	29,4%		70,6%	

Trung vị thời gian theo dõi là $20 \pm 3,5$ tháng. Thời gian trung vị sống thêm không bệnh tiến triển tổng thể (mPFS) đạt $12,8 \pm 1,5$ tháng (CI 95%: 10,1 - 15,7 tháng). Thời gian trung vị sống thêm không bệnh tiến triển theo từng phương pháp điều trị (thuốc đích, hoá miễn dịch và hoá chất ± Bevacizumab) lần lượt là $14,4 \pm 4,1$ tháng; $7,7 \pm 5,0$ tháng và $5,9 \pm 4,4$ tháng (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển chung và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo từng phương pháp điều trị

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) ở người trẻ là một thể lâm sàng đặc biệt, chiếm tỷ lệ nhỏ trong tổng số ca mắc ung thư phổi, nhưng lại có nhiều đặc điểm lâm sàng và sinh học riêng biệt [10]. Nghiên cứu hồi cứu tại khoa Nội 2 - Bệnh viện K đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân UTPKTBN trẻ tuổi giai đoạn IIIC - IV, chúng tôi thu tuyển được 65 bệnh nhân, với độ tuổi trung bình $40 \pm 4,8$ và tỷ lệ nữ chiếm ưu thế (tỷ lệ nữ/nam là 2/1), điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu cho thấy xu hướng UTPKTBN ở người trẻ xuất hiện nhiều hơn ở nữ giới, không hút thuốc và thường liên quan đến đột biến gen như EGFR, ALK, ROS1 [11]....

Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng từ 0 đến 1, cho thấy thể trạng ban đầu tương đối tốt, là một yếu tố quan trọng giúp bệnh nhân có thể tiếp cận được các phác đồ điều trị tích cực hơn như hoá trị, điều trị đích hoặc miễn dịch [12]. Về triệu chứng lâm sàng, ho và đau ngực là hai triệu chứng hay gặp ở nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên có thể gặp một số triệu chứng khác như: khó thở, đau xương,... Các triệu chứng này không đặc hiệu, dễ bị bỏ sót hoặc nhầm lẫn với các bệnh lý đường hô hấp thông thường, góp phần dẫn đến việc phát hiện bệnh chủ yếu ở giai đoạn muộn [12].

Trong nghiên cứu, xương và não là hai vị trí di căn phổ biến nhất, với tỷ lệ đột biến gen dẫn đường cao đáng kể trong cả hai nhóm này [13]. Cụ thể, ở nhóm di căn xương, tỷ lệ mang đột biến EGFR là 55,3% và ALK là 15,4%; trong khi đó, ở nhóm di căn não, tỷ lệ đột biến EGFR và ALK lần lượt là 39,5% và 23,1%. Nghiên cứu của Zhang

và cộng sự cho thấy tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nhóm bệnh nhân có di căn xương so với không di căn, đồng thời nhấn mạnh vai trò tiên lượng của các đột biến dẫn đường [14]. Rangachari và cộng sự cho thấy tỷ lệ bệnh nhân di căn não mang đột biến EGFR, ALK cao hơn so với các nhóm bệnh nhân di căn ở vị trí khác [15]. Do vậy các đột biến gen dẫn đường như EGFR và ALK không chỉ đóng vai trò trong quyết định điều trị, mà còn liên quan đến xu hướng di căn đặc hiệu cơ quan, đặc biệt là não và xương. Việc xét nghiệm phân tử sớm ngay từ thời điểm chẩn đoán có ý nghĩa quan trọng trong việc cá thể hóa điều trị và tiên lượng bệnh chính xác hơn.

Về mô học, ung thư biểu mô tuyến chiếm ưu thế (96,9%), phù hợp với xu hướng dịch tễ hiện nay của UTPKTBN, đặc biệt là ở các quốc gia châu Á. Đáng chú ý, tỷ lệ đột biến gen dẫn đường nói chung đạt 78,5% trong đó tỷ lệ đột biến EGFR chiếm 58,5% và ALK chiếm 20% - tỷ lệ này tương đối cao hơn so với nhiều nghiên cứu quốc tế. Sự khác biệt này có thể được lý giải do cỡ mẫu nhỏ, chọn lọc quần thể bệnh nhân trẻ tuổi và chủ yếu là bệnh nhân không hút thuốc hoặc có thể liên quan đến phương pháp xét nghiệm đột biến gen (như NGS, PCR,...). Cụ thể, tỷ lệ đột biến EGFR trong nghiên cứu PIONEER dao động khoảng 30 - 50% ở người Châu Á [16] trong khi đó đột biến ALK thường chiếm 3 - 7% trong tổng số bệnh nhân UTPKTBN [17]. Với đặc điểm dịch tễ như vậy, trong nghiên cứu này, điều trị đích là phương pháp điều trị được lựa chọn bước 1 trong điều trị toàn thân giai đoạn IIIC/IV chiếm chủ yếu, tiếp đến là hóa chất $\pm$ Bevacizumab và hóa - miễn dịch.

Hiện nay, có rất ít nghiên cứu trên thế giới tập trung đánh giá hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi mắc UTPKTBN, đặc biệt liên quan đến các chỉ số như tỷ lệ đáp ứng (ORR), tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (mPFS). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng đạt 40%, DCR là 84,6%, và mPFS trung vị toàn bộ đạt 12,8 tháng. Đáng chú ý, ở nhóm điều trị bằng thuốc đích, có hiệu quả điều trị cao hơn với ORR = 43,8%, DCR = 87,5% và mPFS = 14,4 tháng, so với nhóm hóa trị ± miễn dịch ± Bevacizumab. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Shang và cộng sự cho thấy nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi điều trị bằng EGFR-TKIs có tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh thấp hơn đáng kể so với nhóm trên 50 tuổi (ORR: 70,4% vs. 80,6%, $p = 0,038$; DCR: 75,3% vs. 84,8%, $p = 0,035$), và mPFS ở nhóm trẻ chỉ đạt 7,3 tháng [18]. So sánh với kết quả của chúng tôi (mPFS: 14,4 tháng), cho thấy hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân trẻ trong nghiên cứu này là rất khả quan, cao hơn so với dữ liệu trước đó. Một số các nghiên cứu đánh giá trên quần thể dân số chung đều cho thấy hiệu quả của liệu pháp nhắm trúng đích về tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển như OPTIMAL, IPASS, FLAURA, PROFILE 1014,...

Hạn chế của nghiên cứu này bao gồm thiết kế hồi cứu, cỡ mẫu còn khiêm tốn, thời gian theo dõi ngắn và chưa thu thập đầy đủ dữ liệu về sống còn toàn bộ (OS) theo từng phương pháp điều trị. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung thêm những thông tin thực tiễn về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của UTPKTBN ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi, từ đó hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc đưa ra quyết định điều trị phù hợp và cá thể hóa hơn cho đối tượng đặc biệt này.

V. KẾT LUẬN

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) ở người trẻ là một thể lâm sàng đặc biệt, có nhiều khác biệt so với dân số chung: thường gặp ở nữ giới, ít hút thuốc, chẩn đoán ở giai đoạn muộn, chủ yếu thuộc thể ung thư biểu mô tuyến và có tỷ lệ đột biến gen cao. Hiệu quả của các liệu pháp điều trị trên nhóm này như điều trị nhắm đích cho các bệnh nhân có đột biến EGFR hoặc ALK, hóa miễn dịch và hóa trị ± kháng thể đơn dòng cho thấy hiệu quả không khác biệt so với y văn trên quần thể chung.

Xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích tài chính hoặc cá nhân liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu. Ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2008:28 - 288. .
2. Trần HD, Nguyễn VT, Lê TTL, Lương TML, Phan MH, Tô TT và cộng sự. Tỷ lệ và đặc điểm ung thư phổi ở nhóm đối tượng nguy cơ cao đánh giá thông qua chụp cắt lớp vi tính lồng ngực liều thấp. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024; 537(1).
3. Levi F, Bosetti C, Fernandez E, Hill C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain. International Journal of Cancer. 2007; 121(2): 462-465.
4. SEER N. Cancer of the Lung and Bronchus—Cancer Stat Facts. National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2022.
5. Sumiya R, Matsunaga T, Suzuki K. Lung cancer in young individuals; risk factors and epidemiology. Journal of Thoracic Disease. 2025; 17(3): 1746.
6. Catania C, Botteri E, Barberis M, Conforti F, Toffalorio F, Marinis FD, et al. Molecular features and clinical outcome of lung malignancies in very young people. Future Oncology. 2015; 11(8): 1211-1221.
7. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2010; 5(1): 23-28.
8. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Jänne PA, Oxnard GR. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer. JAMA oncology. 2016; 2(3): 313-320.
9. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, et al. Lung cancer in the very young: treatment and survival in the national cancer data base. Journal of Thoracic Oncology. 2016; 11(7): 1121-1131.
10. Liu B, Quan X, Xu C, Lv J, Li C, Dong L, et al. Lung cancer in young adults aged 35 years or younger: A full-scale analysis and review. Journal of Cancer. 2019; 10(15): 3553.
11. Liu Q, Huang Q, Yu Z, Wu H. Clinical characteristics of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations and ALK&ROS1 fusions. The Clinical Respiratory Journal. 2022; 16(3): 216-225.
12. Rich A, Khakwani A, Free C, Tata L, Stanley R, Peake M, et al. Non-small cell lung cancer in young adults: presentation

- and survival in the English National Lung Cancer Audit. QJM: An International Journal of Medicine. 2015; 108(11): 891-897.
13. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung cancer. 2014; 86(1): 78-84.
14. Nakamura M, Kageyama S-i, Niho S, Okumura M, Hojo H, Motegi A, et al. Impact of EGFR mutation and ALK translocation on recurrence pattern after definitive chemoradiotherapy for inoperable stage III non-squamous non-small-cell lung cancer. Clinical Lung Cancer. 2019; 20(3): e256-e264.
15. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung cancer. 2015; 88(1): 108-111.
16. 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.
17. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clinical cancer research. 2008; 14(13): 4275-4283.
18. Wu S-G, Chang Y-L, Yu C-J, Yang P-C, Shih J-Y. Lung adenocarcinoma patients of young age have lower EGFR mutation rate and poorer efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors. ERJ open research. 2017; 3(3).