

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1 Ở BỆNH NHÂN TRÊN 60 TUỔI

Nguyễn Thị Minh Hải¹, Vũ Hồng Thăng², Nguyễn Thị Minh Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh nhân trên 60 tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thể hệ 1.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả trên 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi >60 có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 với Gefitinib hoặc Erlotinib theo dõi đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm sau mỗi 2-3 tháng.

Kết quả nghiên cứu: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25.7 tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng lần lượt là: 97,9%; 80,4%; 35,7%.

Kết luận: Thuốc Gefitinib và Erlotinib đạt hiệu quả điều trị cao trong điều trị bước 1 trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN > 60 tuổi có đột biến EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, Bệnh nhân cao tuổi, Gefitinib, Erlotinib

¹Bệnh viện 19-8, Bộ công an

²Bộ môn ung thư, trường Đại học Y Hà nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Minh Hải

SĐT: 0384361686

Email: drnguyenminhhai28784@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF OVER-60-YEAR-OLD PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH THE MOLECULAR TARGETED AGENT

Aims: To evaluate the treatment outcomes in old patients with advanced non-small cell lung cancer treated with the molecular targeted agent.

Patients and method: descriptive study on 97 patient diagnosed with adenocarcinoma non small cell lung cancer stage IV, age > 60 years, EGFR mutations (exon 19 deletion mutation or L858R) at Vietnam National Cancer Hospital, from March 2017 to March 2022, received first line treatment with the first molecular targeted agent (Gefitinib or Erlotinib)

Results: Overall response rate was 66%, disease control rate was 85.6%. Median progression free survival was 11.6 months, median overall survival was 25.7 months. The ratio of OS after 6 months was 97.9%, 12 months 80.4%, 24 months 35.7%.

Conclusion: Gefitinib or Erlotinib was an effective option for first line treatment for old patients with advanced non-small cell lung cancer and EGFR mutations positive.

Keyword: non small cell lung cancer, old patients, tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib, Erlotinib

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới.

Theo GLOBOCAN 2018, ước tính có khoảng 2,1 triệu trường hợp mắc mới ung thư phổi, tại Việt Nam ung thư phổi xếp thứ 2 sau ung thư gan [1]. Việc điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV trong nhiều năm trước dựa trên nền tảng là hóa trị liệu toàn thân. Tuy nhiên điều trị hóa chất cũng chỉ mang lại tỉ lệ đáp ứng 20 đến 30% với thời gian sống thêm trung bình 7 đến 10 tháng [2,3,4]. Nghiên cứu về các đích phân tử mới như EGFR, ALK, ROS1, KRAS, T790, PDL1... đã mở ra nhiều cơ hội điều trị và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn. Trong đó các tác nhân ức chế Tyrosin kinase tác động lên yếu tố phát triển biểu bì EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng và thời gian sống bệnh nhân không tiến triển của những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Erlotinib và Gefitinib là hai trong những thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR [4,5].

Hiện nay tuổi thọ trung bình ngày càng tăng lên ở các nước, số lượng bệnh nhân cao tuổi được chẩn đoán ung thư phổi này càng tăng. Các lựa chọn điều trị ở nhóm bệnh nhân này càng ngày càng cần được quan tâm nghiên cứu [6]. Thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 là một trong những lựa chọn tốt cho những bệnh nhân có thể trạng kém, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân cao tuổi bởi hiệu quả, tính tiện lợi trong sử dụng và dung nạp thuốc tốt. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bước 1 và một số tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn muộn trên 60 tuổi.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTPKTBN cao tuổi có đột biến EGFR, điều trị bước một bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 (Erlotinib hoặc Gefitinib) tại bệnh viện bệnh viện K từ 03/2017 đến 03/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IV(AJCC 2017).

- Có đột biến EGFR tại exon 19 (Del19) hoặc exon 21 (L858R).

- Được điều trị bước một bằng Erlotinib hoặc Gefitinib uống 01 viên/ngày trong thời gian ít nhất 02 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): ≤ 3 .

- Tuổi > 60

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đáp ứng một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Có ung thư khác phối hợp đã được chẩn đoán xác định.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không có đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2017 - 3/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

1.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Là nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

- Phương pháp lấy mẫu : Lấy mẫu thuận tiện

Quy trình thu thập số liệu

Bước 1: Lựa chọn bệnh án của bệnh nhân có đầy đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

Bước 2: Ghi nhận thông tin lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 3: Ghi nhận tình trạng đáp ứng điều trị của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

Bước 4: Đánh giá, phân tích kết quả.

- Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

- Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị. - Toàn trạng

của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm ECOG: 0 đến 2 điểm được coi là toàn trạng tốt, 3 – 4 điểm được coi là toàn trạng kém. - Thời gian phân tích kết quả: tháng 09 năm 2022.

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

+ **Tiêu chuẩn chính:** thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progressive Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (Overall Response Rate - ORR).

+ Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh (Control Disease Rate), tỉ lệ sống thêm tại các điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

Xử lý số liệu. Phần mềm SPSS, thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

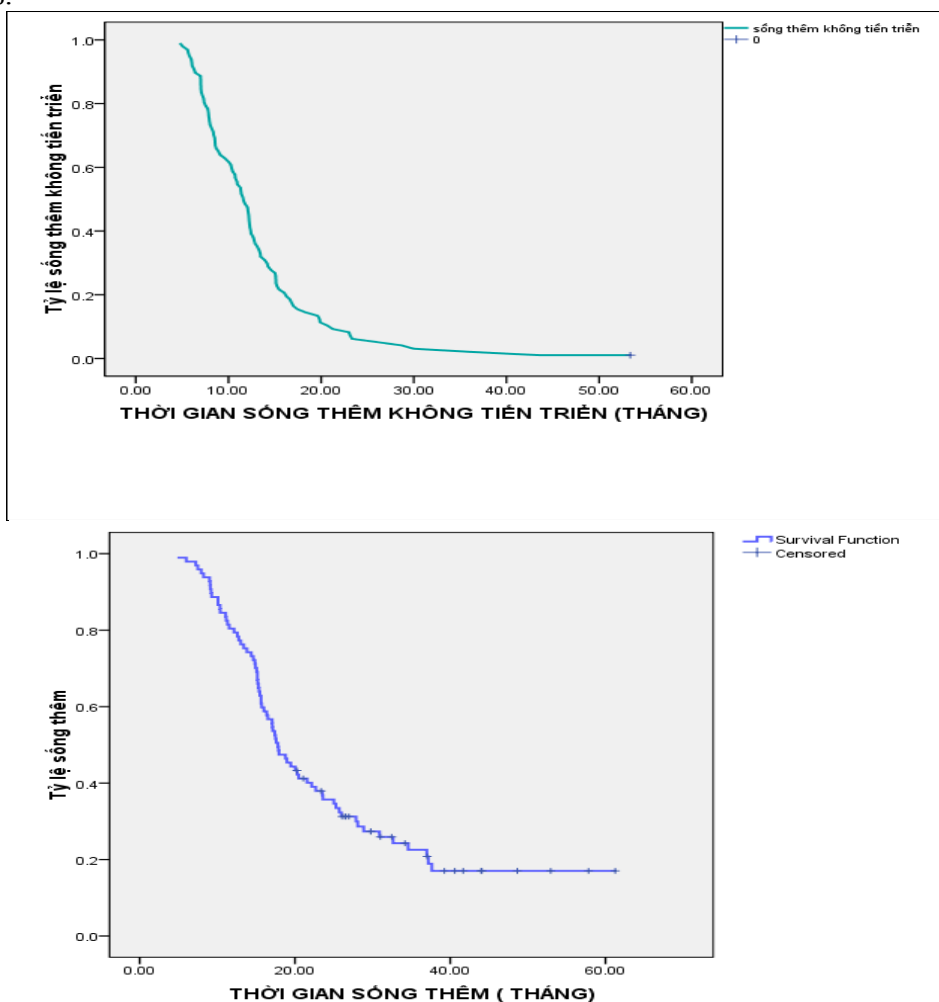
CÁC ĐẶC ĐIỂM	SỐ LƯỢNG (n = 97)	TỶ LỆ (%)
Tuổi trung bình	67,8 ±4,7	
60 < Tuổi < 70	67	69,1
Tuổi ≥ 70	30	30,9
Nam	53	54,6
Nữ	44	45,4
HÚT THUỐC		
Có	41	42,3
Không	56	57,7
TIỀN SỬ BỆNH LÝ NỘI KHOA		
Có bệnh lý nội khoa	73	75,3
Bình thường	24	24,7
DI CĂN NÃO		
Có	27	27,8
Không	50	72,2
ĐỘT BIẾN EGFR		
Del 19	47	48,5
L858R	50	51,5

Nhận xét: Tuổi trung bình 68 ± 4.7 (61 - 88) tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân $60 < \text{tuổi} < 70$ chiếm 69.1%. Bệnh nhân nam: 54.6% và tỷ lệ không hút thuốc lá là: 57,7%. Trong số 97 bệnh nhân có 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19. Có 27 bệnh nhân (27.8%) có di căn não. Có 73 bệnh nhân (75.3%) có bệnh lý nội khoa đi kèm

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 97)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	2,1
Đáp ứng một phần	62	63,9
Bệnh giữ nguyên	19	19,6
Bệnh tiến triển	14	14,4

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1%, đáp ứng 1 phần 63,9%, bệnh ổn định 19,6%, bệnh tiến triển 14,4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%.

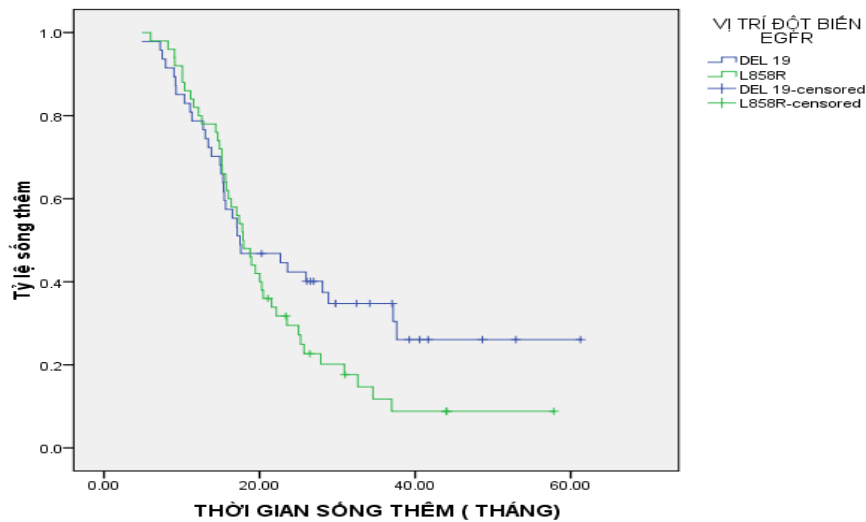
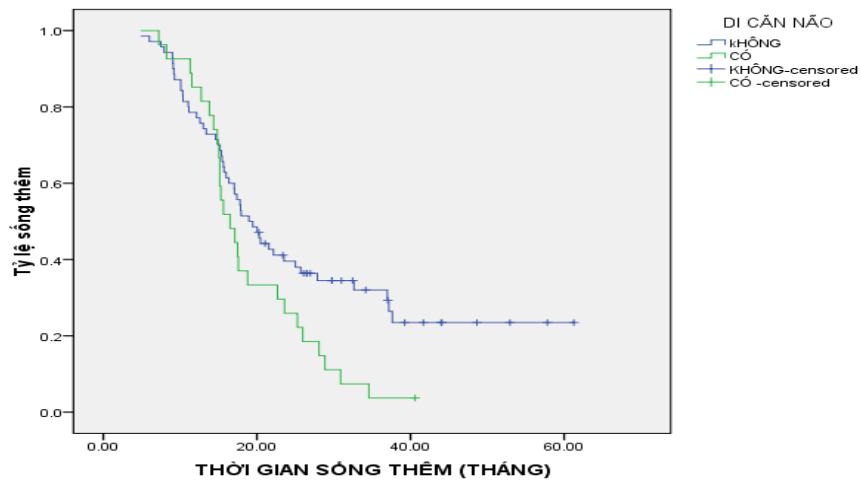


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn bộ

Bảng 3: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau

Sống thêm toàn bộ					
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
25.7	4.9	61.3	97.9	80.4	35.7

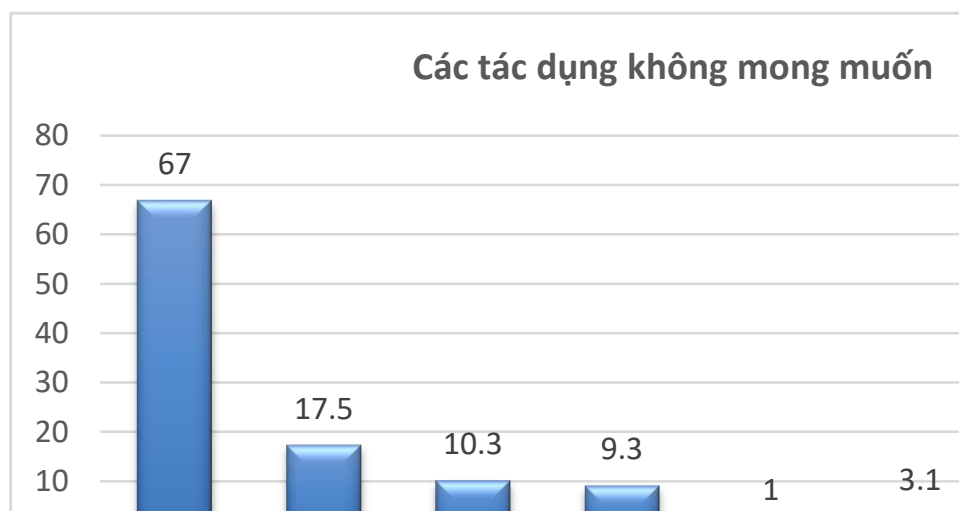
Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị đạt 25.7 tháng, ngắn nhất là 4.9 tháng, dài nhất là 61.3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não và đột biến EXON

Nhận xét: Trung vị STTB của nhóm có di căn não là 19.2 tháng, của nhóm không di căn não là 28.3 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,38$

Nhóm có đột biến exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến exon 21, tương ứng là 29,1 và 22,2 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0.05$.



Biểu đồ 3: Bảng các tác dụng không mong muốn hay gặp

Nhận xét: Tỷ lệ nổi ban da, chiếm tỷ lệ 67%. Tăng men gan, viêm móng, tiêu chảy ít 23.7%, 17.5% và 10.3%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi, tuổi càng cao, nguy cơ này càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân trên 60 tuổi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 67.8 ± 4.7 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân $60 < \text{tuổi} < 70$ chiếm 69.1%. Theo thống kê, có đến 85 – 90% bệnh nhân mắc ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chính phát triển ung thư phổi, ước tính khoảng 90% số trường hợp ung thư phổi liên quan đến hút thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc là 42.3%, tỷ lệ không hút thuốc là 57.7%. Trong số các BN nam giới, tỷ lệ hút thuốc là 77.4%. Bệnh nhân nam trong nghiên cứu này chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới với 54.6%. Các nghiên cứu về ung thư phổi nhìn chung đều cho thấy nam giới và người hút thuốc lá hay mắc ung

thư phổi hơn nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc lá. Nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng thuốc điều trị đích. Do đó, kết quả của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen EGFR thường gặp hơn ở bệnh nhân nữ giới và không hút thuốc.

Về kết quả mô bệnh học, trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân đều là ung thư biểu mô tuyến, theo các nghiên cứu trên thế giới, khi đột biến gen EGFR thường gặp ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hơn các tít biểu mô khác. Chúng tôi cũng đánh giá về vị trí đột biến gen EGFR ở 97 bệnh nhân được điều trị đích thì thấy 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19 (del 19), còn đột biến gen ở exon 21 (L858R) có 50 bệnh nhân. Các bệnh lý nội khoa phối hợp liên quan đến việc dung nạp với các độc tính của thuốc liên quan đến quá

trình điều trị (ví dụ như độc tính lên tim mạch, lên chức năng gan, thận). Ở nghiên cứu của chúng tôi, có 75.2% số BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa, trong đó hàng đầu là bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn nhịp, suy tim, chiếm tỷ lệ 28.9%. Sau đó là bệnh lý như đái tháo đường (18.6%). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác trong nước. Theo Phạm Văn Phát (2020) tỷ lệ BN ≥ 60 tuổi có bệnh lý nội khoa kèm theo là 61,67%, số BN có bệnh lý tim mạch là 28.3% [7]. Di căn não là một vị trí di căn thường gặp, nguy hiểm có ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 27.8% BN có di căn não.

Vấn đề hiệu quả của các thuốc điều trị ức chế Tyrosine Kinase đã được khẳng định bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên thế giới và được đưa vào các Hướng dẫn thực hành điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ [4,5,8,9]. Tại Việt Nam, các thuốc điều trị đích bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, trong đó TKI thế hệ 1 (Gefitinib và Erlotinib) được sử dụng nhiều hơn cả. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của Tyrosine Kinase thế hệ 1 ở 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi > 60 và có đột biến EGFR, kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1% (2 bệnh nhân), đáp ứng 1 phần 63.9%, bệnh ổn định 19.6%, bệnh tiến triển 14.4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85.6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Theo nghiên cứu của Tateishi (2013) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn

là 1.8%, đáp ứng một phần là 70.9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 92.7% [10]. Theo nghiên cứu của Yusuke Inoue (2015) tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56.3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90.6% [11]. Trong nước khi so sánh với nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi điều trị bước một với Gefitinib là 70.8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91.7% [12]. Nhìn chung, trong các nghiên cứu về điều trị Erlotinib hoặc Gefitinib bước một trong UTPKTBN giai đoạn IV đều thu được tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh cao.

Theo các nghiên cứu đã được báo cáo, mặc dù tỷ lệ đáp ứng cao song trung vị thời gian sống thêm của nhóm điều trị bằng TKIs thế hệ 1 chỉ đạt từ 8.4 – 13.1 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11.6 tháng, ngắn nhất là 4.8 tháng, dài nhất là 53.3 tháng. STKTT 6 tháng đạt 93.8%, tại thời điểm 12 tháng là 48.5%. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu lâm sàng pha III trên thế giới. Theo nghiên cứu ENSURE, STKTT trung vị của nhóm sử dụng Erlotinib là 11.0 tháng, trong nghiên cứu OPTIMAL là 13.1 tháng. Với nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân cao tuổi trong nước và quốc tế điều trị bước một với Gefitinib hoặc Erlotinib thì trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển cũng tương tự dao động từ 8.4 – 15.5 tháng [4.5.8.9]

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 25,7 tháng, 4,9 – 61,3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%, 2 năm là 35.7%. Kết quả này tương tự với

các nghiên cứu EURTAC [4], Nghiên cứu của Yusuke Inoue (2013) tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm là 83.9%[11]. Nghiên cứu của Tateishi (2013) trung vị OS là 29.1 tháng [10]. Nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) trung vị OS là 25 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm và 2 năm lần lượt là 87.5% và 43.1%[12]. Khi phân tích sự tương quan giữa sống thêm toàn bộ và các yếu tố tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR cho thấy không có mối tương quan giữa các yếu tố này với thời gian sống thêm toàn bộ, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$. Sống thêm toàn bộ ở nhóm không có di căn não đạt 28.3 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có di căn não là 19.2 tháng với $p = 0,038$.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn đó là tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị đặc biệt nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là các bệnh nhân cao tuổi, đa số có nhiều bệnh lý nội khoa phối hợp. Các tác dụng không mong muốn hay gặp ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng các thuốc TKIs là nổi ban và mụn, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, tiêu chảy, viêm phổi kẽ do thuốc, giảm bạch cầu... tùy thể hệ các TKIs khác nhau mà các nghiên cứu đã đưa ra tỉ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm 67%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng 17.5%, tiêu chảy 10.3% và tăng men gan 23.7%. Không có

bệnh nhân tăng men gan độ 3, phải dừng điều trị bằng. Tất cả các trường hợp đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Chúng tôi cũng không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc kháng Tyrosine kinase thế hệ 1. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu ở Việt Nam cũng như trên Thế giới về tỉ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích bằng thuốc kháng Tyrosine Kinase [4,5,8-12]

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, thêm toàn bộ là 25,7 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80,4%, tại thời điểm 2 năm là 35,7%. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn ở nhóm bệnh nhân không di căn não. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa đột biến exon 19 và exon 21, hút thuốc và không hút thuốc. Tác dụng không mong muốn hay gặp mức độ nhẹ là độ 1 và độ 2. Thuốc ức chế Tyrosine Kinase thế hệ 1 là một lựa chọn hiệu quả và an toàn trên cả nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn cao tuổi bởi hiệu quả điều trị cao và tính an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN. International agency for research on cancer. 2018.
2. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Cường, Trần Văn Thuận (2008), “Ung thư phổi”, Chẩn

- đoán và điều trị bệnh ung thư. NXB Y học, 176-188.
3. **Harvey I. Pass, David P. Carbone, John D. Mina:** “Lung Cancer”. Principles and practice, thirs edition 2005.
 4. **Rosell R, Carcereny E, Gervais 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.* Mar 2012. 13(3):239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
 5. **Gao G, Ren S, Li A, et al.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* Sep 1 2012. 131(5):E822-829. doi:10.1002/ijc.27396.
 6. **Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al.** Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol* 25:5570-5577
 7. **Phạm Văn Phát (2020).** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III trên người cao tuổi tại Bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
 8. **Nguyễn Văn Cao, Nguyễn Thị Thái Hòa.** Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tại Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam.* 2019; 5: 224 – 229.
 9. **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGF, *N Engl J Med.* 2010;362: 2380 -2388.
 10. **Tateishi, K., Ichiyama, T., Hirai, K. et al.** Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group Study. *Med Oncol* 30, 450 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0450-2>
 11. **Y Inoue, N Inui, K Asada, M Karayama, et al.** Phase II study of erlotinib in elderly patients with non- small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* volume 76, pages155–161 (2015)
 12. **Phạm Văn Luận và cs.** Kết quả điều trị Gefitinib bước một ở bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến EGFR. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108. 2021;16(6). <https://doi.org/10.52389/tdls.v16i6.836>