

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VÀ TỔNG QUAN UNG THƯ PHỔI

Huỳnh Minh Đông, Lê Thanh Vũ, Phạm Hoàng Minh Quân, Lê Hoàng Phúc, Lâm Vĩnh Hảo, Dương Lê Tấn Trường*

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: hmdong.bv@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong những năm gần đây điều trị ung thư phổi có sự phát triển mạnh mẽ, với nhiều đích phân tử được phát hiện như EGFR, ROS1, KRAS, ALK, PD-L1... giúp kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh. Trong đó các chất ức chế hoạt chất tyrosine kinase (TKIs) của thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được nghiên cứu nhiều và áp dụng rộng rãi ở bệnh nhân UTP trên thế giới và trong nước. Những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTN) mang đột biến EGFR này thường có đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích. Trong các thử nghiệm lâm sàng việc sử dụng thuốc nhắm trúng đích cho kết quả thời gian sống thêm không tiến triển cao hơn so với hóa trị. Bên cạnh đó, độ an toàn của thuốc cũng được chứng minh, khắc phục được hạn chế như thiếu tính chọn lọc đặc hiệu từng cá thể và nhiều tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến liệu trình và hiệu quả điều trị của hóa chất. **Cá lâm sàng:** Bệnh nhân nữ 65 tuổi chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến phổi phải di căn não, màng phổi có đột biến L858R của gen EGFR. Bệnh được điều trị với Gefitinib và xạ phẫu não bằng dao gamma. Hiện tại bệnh nhân đáp ứng một phần sau 14 tháng điều trị và tiếp tục theo dõi đáp ứng điều trị. **Kết luận:** Lựa chọn điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn phụ thuộc vào: Loại mô học, đột biến EGFR, thể trạng và kinh tế... Gefitinib là một trong các thuốc điều trị đích có hiệu quả trong điều trị bước 1 ở những bệnh nhân ung thư phổi loại biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR, giúp nâng cao chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian với độc tính thấp và chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, điều trị nhắm trúng đích.

ABSTRACT

EFFECTIVE TREATMENT OF ADVANCED - STAGE NON SMALL LUNG CELL CANCER WITH EGFR MUTATIONS: A CLINICAL CASE AND OVERVIEW OF TREATMENT

Huỳnh Minh Dong, Lê Thanh Vũ, Phạm Hoàng Minh Quân, Lê Hoàng Phúc, Lâm Vĩnh Hảo, Dương Lê Tấn Trường*
Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

Background: In recent years, therapy for lung cancer treatment have been developing rapidly, with many new molecular targets in the treatment of lung cancer have been discovered such as EGFR, ROS1, KRAS, ALK, PD-L1...which help to prolong patients' survival time and and improve patient's quality of their life. Of those Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) of the Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) have been extensively studied and used for cancer patients nationwide and worldwide. Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) harboring this EGFR mutation usually show an effective response to the targeted therapy. In clinical trials, the use of targeted drugs resulted in statistically significantly higher progression-free survival (PFS) compared with chemotherapy. In addition, the level of safety of the drugs has also been proved to be higher, overcoming the limitations of using chemical drugs such as the lack of specific selectivity for each individual and many side effects affecting the treatment cycle as well as its effectiveness with chemotherapy. **Case report:** A 65-year-old female patient diagnosed with advanced - stage lung adenocarcinoma, having brain and pleural metastases, who harbours the L858R point mutation of

the EGFR gene. The patient was treated with Gefitinib and underwent Gamma Knife Radiosurgery, who is currently in partial response after 14 months of treatment and continues to be monitored for response to treatment. **Conclusions:** Treatment options for advanced stage non-small cell lung cancer depend on: Histopathologic type, EGFR mutation, patient's physical condition and economy.... Gefitinib is one of the effective target drugs in the first-line treatment for lung adenocarcinoma patients with EGFR gene mutations. It does improve the quality of patients' life and prolongs survival time with low and acceptable toxicity.

Keyword: Non-small lung cell cancer, EGFR mutations, targeted therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong các bệnh ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và Việt Nam. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 80 - 85% trong ung thư phổi. Ngày nay y học đã có nhiều tiên bộ để chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn sớm, tuy nhiên có đến 70% bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn đã di căn. Những bệnh nhân này tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn muộn rất thấp khoảng 4%-10%. Trong những năm gần đây, y học đã phát hiện được nhiều đích phân tử bệnh học trong điều trị ung thư phổi, kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh, đó là chất ức chế hoạt chất tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors TKIs) của thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (epidermal growth factor receptor - EGFR). Có khoảng 10%-50% bệnh nhân UTPKTBN có đột biến ở exon 18 - 21 của gen EGFR và đột biến exon 19 del và exon 21 (L858R) chiếm hơn 80% trong số đó. Những bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến EGFR này thường có đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích. Trong các thử nghiệm lâm sàng việc sử dụng TKIs cho kết quả thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị. Bên cạnh hiệu quả điều trị, độ an toàn của thuốc cũng được chứng minh so với hóa chất, khắc phục được hạn chế của dùng thuốc hóa chất là thiếu tính chọn lọc đặc hiệu từng cá thể và nhiều tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến liệu trình và hiệu quả điều trị. Hiện nay, các thuốc này đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn thực hành trong nước và quốc tế cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, tái phát, di căn có đột biến EGFR.

II. NỘI DUNG

- Ca lâm sàng:

Bệnh nhân: L.T.M, Nữ, 65 tuổi. Ngày vào viện: 05/05/2020, với lý do chóng mặt kèm buồn nôn.

Bệnh sử: Trước vào viện 2 ngày, bệnh nhân chóng mặt nhiều tăng khi thay đổi tư thế kèm buồn nôn, mệt, khó thở khi vận động, ho ít, tình trạng ngày càng nhiều, bệnh chưa điều trị gì, nhập Bệnh Viện Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ điều trị.

Xquang: U vùng đỉnh phổi (T) nghi ác tính. Siêu âm: Hạch cổ (T) kích thước khoảng 1cm, mật đặc điểm lạnh tính. Kết quả chụp CT- Scanner ngực (07/05/2020) cho thấy: U vùng đỉnh phổi (T) kích thước 39×47 mm, bờ tua gai, xâm lấn màng phổi, có hoại tử bên trong u, có chèn ép phế quản, xung quang tổn thương dạng kính mờ. Nhiều hạch trung thất, hạch cổ 2 bên, đường kính trục ngắn >1cm, kích thước lớn nhất 25×16mm. Chụp cộng hưởng từ sọ não đánh giá: 2 khối u trong trục vùng thái dương (T) kích thước khoảng 2cm và tiểu não (T) kích thước khoảng 4cm, gây hiệu ứng chèn ép. Chất chỉ điểm u CEA: 113.9 ng/ml

Bệnh nhân được nội soi lồng ngực sinh thiết u phổi (T). Kết quả giải phẫu bệnh là ung thư phổi biểu mô tuyến ở phổi xâm lấn màng phổi. Xét nghiệm đột biến gen EGFR: Có đột biến điểm L858R trên exon 21.

- Tóm tắt:

Bệnh nhân nữ, 65 tuổi, vào viện vì chóng mặt và buồn nôn. Chẩn đoán: Ung thư biểu mô tuyến của phổi trái giai đoạn IV (T4N3M1 (di căn màng phổi, não)), đột biến L858R trên EGFR.

- Điều trị:

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn muộn, có đột biến gen EGFR L858R tại exon 21, không còn chỉ định điều trị triệt để như phẫu thuật, xạ trị. Với thể trạng và điều kiện hiện có, chúng tôi điều trị kết hợp xạ phẫu ổ di căn não bằng dao gamma liều ở u thái dương (T) và tiểu não (T) lần lượt là 12Gy và 12,5 Gy vào ngày 24/06/2020, sau đó tiến hành điều trị toàn thân với Iressa 250mg 1 viên/ngày.

- Đánh giá đáp ứng bệnh trong quá trình điều trị lâm sàng:

Sau 1 tháng điều trị bệnh cải thiện tốt, bệnh nhân sinh hoạt mà không cần sự hỗ trợ, giảm mệt, giảm chóng mặt, tăng cân trở lại, ăn uống được. Bệnh nhân có xuất hiện mụn, ngứa đỏ da vùng ngực, mặt. Chỉ số ung thư có chiều hướng giảm.

Sau 3 tháng điều trị bệnh nhân không khó thở, không chóng mặt, không đau nhức, sinh hoạt đi lại bình thường, ăn ngủ tốt, da vùng mặt, ngực giảm ngứa, giảm viêm đỏ. Cận lâm sàng (sau 3 tháng điều trị): Chỉ điểm u CEA: 8.4 ng/ml (trong giới hạn bình thường). Hình ảnh CT- Scanner ngực sau 3 tháng điều trị cho thấy: Khối u đỉnh phổi trái giảm kích thước còn 20×10mm, co kéo nhu mô, màng phổi, ngấm thuốc ít sau tiêm, hạch trung thất và hạch cổ giảm kích thước còn khoảng 15mm. MRI não sau 3 tháng điều trị cũng cho thấy giảm kích thước nhiều (kích thước mỗi u khoảng 1-1,5cm, có hoại tử u) so với ban đầu.

Bệnh nhân đáp ứng một phần 3 tháng điều trị, lâm sàng cải thiện tốt, khối u và các hạch, cơ quan di căn thuyên giảm kích thước. Tuy nhiên, trong quá trình bệnh nhân sử dụng thuốc, xuất hiện nổi ban ngoài da vùng mặt, ngực mức độ nhẹ. Bệnh nhân tiếp tục được duy trì Iressa 250 mg uống 1 viên/ngày.

Hiện tại sau 14 tháng điều trị, bệnh nhân không khó thở, không đau đầu, không chóng mặt, sinh hoạt bình thường, ăn uống tốt, ngủ ngon. CT ngực khối u ở phổi thành dải xơ co kéo nhu mô xung quanh, kích thước u còn 8×7mm, các hạch trung thất kích thước 6×4mm và hạch cổ biến mất và MRI não hiện tại: Tổn thương tan gần hết, chất chỉ điểm khối u CEA 2.7 ng/ml trong giới hạn bình thường. Đánh giá bệnh đáp ứng một phần. Da khô, nổi mụn ở mặt và ngực từng đợt và không có tác dụng phụ nào khác xảy ra.

Chúng tôi nhận thấy hiệu quả tốt trong việc điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR bằng phác đồ phối hợp xạ phẫu bằng dao gamma quay điều trị tổn thương di căn não, kết hợp với điều trị đích ở bệnh nhân này. Về lâm sàng: Tình trạng bệnh nhân cải thiện tốt, bệnh nhân trở về cuộc sống sinh hoạt bình thường, nâng cao chất lượng sống, không đau nhức, hết khó thở, ăn ngủ tốt, tăng cân. Về các xét nghiệm: Các chất chỉ điểm khối u đã trở về bình thường, các chỉ số huyết động học ổn định, khối di căn não thu nhỏ, đạt ổn định bệnh, hình ảnh khối u ở phổi giảm kích thước, tổn thương di căn cũng thuyên giảm nhiều. Vì vậy chúng tôi quyết định tiếp tục điều trị duy trì Iressa 250 mg uống hằng ngày cho bệnh nhân. Bệnh nhân được tái khám hàng tháng, hiện tại sau 14 tháng bệnh đáp ứng một phần.

- Hướng điều trị tiếp theo:

Bệnh nhân nữ, 65 tuổi. Được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến phổi trái, giai đoạn IV (não, màng phổi), có đột biến gen EGFR trên exon 21. Sau điều trị 14 tháng bằng Gefitinib (Iressa) 250mg liên tục, bệnh đáp ứng một phần (RECIST 1.1). Hiện tại bệnh nhân ổn định, tiếp tục điều trị và theo dõi đáp ứng, chúng tôi tin rằng bệnh nhân sẽ tiếp tục đạt đáp ứng bệnh lâu dài.

III. TỔNG QUAN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Ung thư phổi là bệnh ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở cả hai giới với 2,1 triệu ca chiếm 11,4% trong tổng số ca mới mắc và 1,8 triệu ca chiếm 18,4% số ca tử vong ở tất cả các loại ung thư trong năm 2020. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư phổi đứng thứ nhất ở nam và thứ 2 ở nữ. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ sống thêm 5 năm với bệnh nhân ung thư phổi chỉ chiếm 4 - 17% tùy theo giai đoạn và sự khác biệt khu vực. Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong hàng năm do UTP là 20.710 ca chiếm 19,2% số ca tử vong do ung thư nói chung [9].

- Các yếu tố nguy cơ ung thư phổi:

Ung thư phổi thường gặp ở nam với tỉ lệ nam/nữ là 6/1. Tần số mắc UTP tăng dần theo tuổi, phần lớn UTP được chẩn đoán ở lứa tuổi 35-75, đỉnh ở tuổi 55-65. Hút thuốc lá là nguyên nhân của phần lớn UTP (> 80%). Trong khói thuốc lá có khoảng > 3000 chất hóa học tạo ra 40 chất gây ung thư khác nhau. Những người hút thuốc lá có nguy cơ bị UTP cao gấp 10 lần so với những người không hút. Đặc biệt những người hút trên 1 bao thuốc 1 ngày thì nguy cơ tăng lên 15 đến 20 lần. Những người sống trong môi trường có khói thuốc lá nguy cơ ung thư lên tới 50%. Ngoài ra một số yếu tố khác như ô nhiễm môi trường, khí radon, amiăng, benryllium, hydrocarbon thơm đa vòng, nicken, tổn thương lao, viêm phế quản mạn, COPD hoặc các yếu tố gen như mất nhiễm sắc thể vùng 3p21, p53, các đột biến EGFR, KRAS, ALK cũng làm tăng nguy cơ ung thư phổi [6].

- Chẩn đoán và giai đoạn:

Phân loại giai đoạn UTPKTBN nhằm đánh giá sự lan rộng của khối u, vị trí, kích thước u, tình trạng di căn hạch và các cơ quan khác ngoài lồng ngực. Đánh giá chính xác giai đoạn là hết sức quan trọng, không thể thiếu trong chẩn đoán, là chìa khóa trong điều trị và tiên lượng bệnh. Hiện tại đã có phân loại theo TNM theo AJCC bản lần thứ 8. Ngoài ra phân loại mô bệnh học cũng quan trọng không kém trong lựa chọn kế hoạch điều trị trong lâm sàng và cá nhân hóa phương pháp điều trị. Mối liên quan giữa các typ của ung thư biểu mô tuyến với các đặc điểm về sinh học phân tử: Hầu hết các typ ung thư biểu mô tuyến có thể bộc lộ quá mức gen EGFR, đột biến gen KRAS, gen ALK.... Tương quan giữa đột biến gen và type mô bệnh học là yếu tố quan trọng để đánh giá tiên lượng bệnh và khả năng đáp ứng với điều trị đích [1], [2].

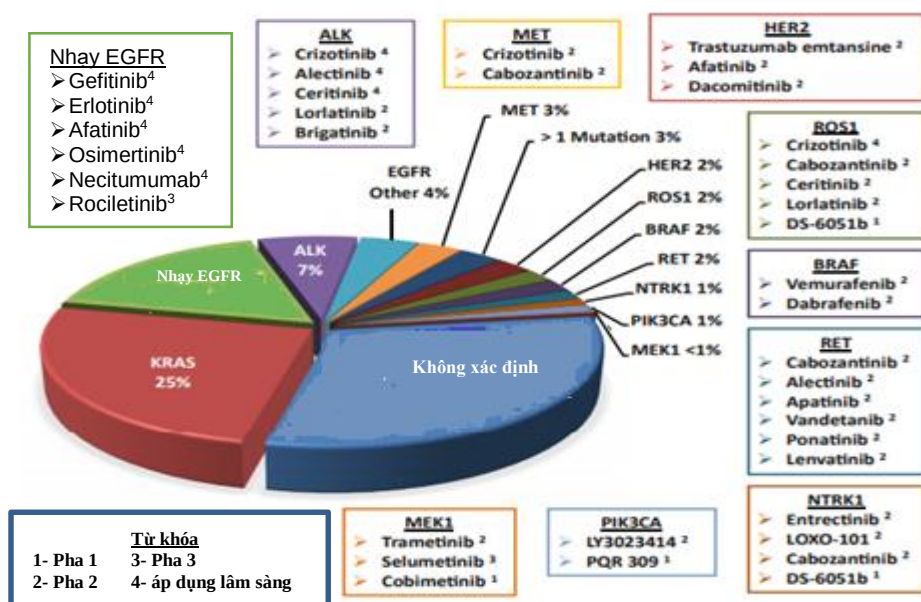
- Điều trị:**+ Mục tiêu điều trị phân theo giai đoạn:**

Điều trị triệt căn nhằm mục tiêu chữa khỏi: Giai đoạn sớm khu trú tại chỗ tại vùng (giai đoạn I, II, IIIA). Phẫu thuật (như: VAST, cắt phổi hình chêm, cắt phân thùy phổi, cắt thùy hoặc cắt một bên phổi) và xạ trị (xạ trị ngoài hoặc xạ phẫu) là 2 phương pháp chính để điều trị ở giai đoạn này, có thể phối hợp cả hai phương pháp để kiểm soát bệnh tốt hơn ở bệnh nhân có nguy cơ cao, vai trò của hóa trị hỗ trợ sau điều trị triệt để còn hạn chế và tùy từng trường hợp.

Điều trị mang tính giảm nhẹ, tăng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn áp dụng cho giai đoạn tiến triển tại chỗ-tại vùng hoặc tái phát di căn (giai đoạn IIIB, IIIC, IV). Điều trị ở giai đoạn này được biết đến trong nhiều năm qua là hoá trị hệ thống. Ngày nay, với hiểu biết nhiều hơn về sinh học phân tử, điều trị nhắm trúng đích là một hướng điều trị mới đem lại kết quả khả quan, nâng cao hơn hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ và điều trị theo từng cá thể. Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng NCCN khuyến cáo lựa chọn điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn tiến xa phụ thuộc vào loại mô bệnh học, tình trạng đột biến và thể trạng, cá thể hoá việc điều trị toàn thân [1], [15], [16].

Trường hợp không có đột biến: Hoá trị nếu thể trạng cho phép hoặc chăm sóc giảm nhẹ.

Trường hợp có đột biến: Điều trị nhắm trúng đích đem lại hiệu quả cho bệnh nhân có những thay đổi về gen đặc hiệu.



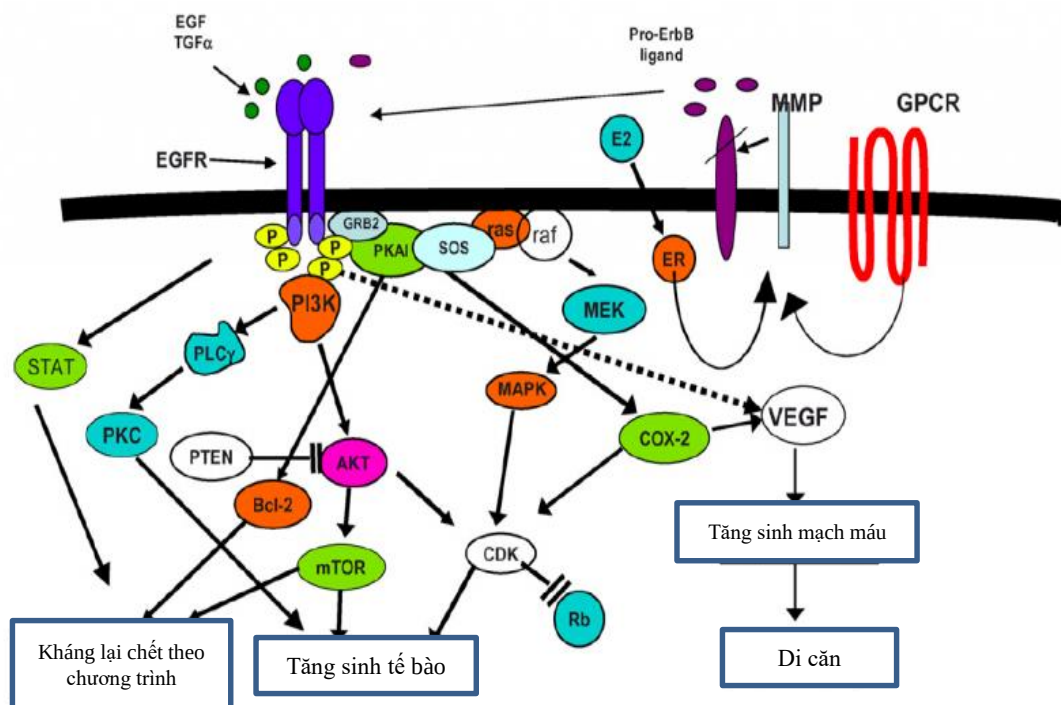
Hình 1: Các đột biến và thuốc điều trị nhắm trúng đích trong UTPKTBN [3]

- EGFR và ung thư phổi:

Giả thuyết cho rằng rối loạn con đường tín hiệu EGFR có thể góp phần dẫn đến những biến đổi ác tính của tế bào bắt đầu được đặt ra từ những năm đầu thập kỷ 80 sau nghiên cứu của De Larco, Reynolds, Carlberg và cộng sự (1980). Nghiên cứu chỉ ra gen EGFR có vai trò tương tự với 1 oncogene v-erbB của virus gây bệnh hồng cầu ở gia cầm. V-erbB mã hoá cho protein xuyên màng có cấu trúc tương đồng chặt chẽ với EGFR bao gồm phần xuyên màng và phần nội bào tham gia vào cơ chế kích thích tăng sinh tế bào. Những nghiên cứu sau đó tiếp tục cho thấy các rối loạn dẫn đến tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu qua con đường EGFR xuất hiện trong một phổ rộng các bệnh lý ung thư ở người. Những rối loạn đó có thể do:

+ Tăng bội lệ EGFR trên màng tế bào do nhiều cơ chế khác nhau bao gồm tăng sản xuất các phối tử của EGFR, tăng hoạt động phiên mã của gen EGFR, hiện tượng khuếch đại gen (Tăng số lượng bản sao của gen trong nhân tế bào) EGFR.

+ Đột biến gen EGFR dẫn đến tự hoạt hoá vùng tyrosine kinase.



Hình 2: Các con đường tín hiệu nội bào quan trọng thông qua EGFR [19]

Nhờ những hiểu biết sâu sắc hơn về các con đường dẫn truyền tín hiệu tăng sinh tế bào, vai trò của EGFR trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của ung thư ngày càng lộ diện rõ nét. Các con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào khởi phát từ EGFR ở tế bào ung thư dẫn đến kích thích tăng sinh tế bào, ngăn cản tế bào đi vào cơ chế apoptosis – Chết tế bào theo chương trình (Con đường MAPK, AKT và JNK) và thúc đẩy hiện tượng di căn của tế bào ung thư khi kích thích con đường tín hiệu thông qua yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) [5], [8], [22].

- Cơ sở của các liệu pháp điều trị ung thư nhắm đích EGFR:

Các liệu pháp nhắm đích EGFR đều nhằm mục tiêu ức chế hay cắt đứt các con đường tín hiệu nội bào kể trên ngay tại vị trí khởi phát đến phân tử EGFR, theo một trong hai cơ chế chính:

+ Ức chế chức năng tiếp nhận phối tử (Các yếu tố tăng trưởng EGF) của phần ngoại bào với các kháng thể đơn dòng (MAbs)

+ Ức chế vùng hoạt tính tyrosine kinase của vùng EGFR nội bào với các thuốc TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitors).

Các kháng thể đơn dòng (Monoclonal Antibodys – MAbs)

Có ái lực mạnh với vị trí gắn phối tử ở phần ngoại bào EGFR sẽ cạnh tranh với các yếu tố tăng trưởng, ngăn cản chúng gắn và hoạt hoá EGFR, hay nói cách khác, không thể làm khởi phát các con đường tín hiệu nội bào thông qua EGFR, trong đó bao gồm các tín hiệu kích thích tăng sinh tế bào, ngăn cản chết tế bào theo chương trình và thúc đẩy hiện tượng xâm lấn, di căn của tế bào ung thư. Phần hằng định Fc của kháng thể gắn vào thụ thể Fc trên bề mặt các tế bào hiệu ứng (Effector Cells) của hệ miễn dịch (VD: Bạch cầu đơn nhân, đại thực bào). Quá trình tìm kiếm kháng nguyên tương ứng của kháng thể “vô tình” lôi cuốn và tập trung các tế bào miễn dịch đến vị trí khối u, nhận diện và tiêu diệt tế bào ung

thư nhờ cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (Antibody-Dependent Cell mediated Cytotoxicity – ADCC) [4], [22].

Cơ chế tác dụng của kháng thể đơn dòng: Các thuốc nổi bật trong nhóm này như Cetuximab, Bevacizumab, Pembrolizumab, Panitumumab... Các yếu tố phản ánh tình trạng hoạt động của EGFR có thể có ý nghĩa dự báo khả năng đáp ứng với liệu pháp kháng thể đơn dòng kháng EGFR:

- + Mức độ bộc lộ EGFR trên bề mặt tế bào ung thư: Xác định bởi xét nghiệm hoá mô miễn dịch

- + Số lượng bản sao gen EGFR trong nhân tế bào (Gene copy number): Xác định bởi xét nghiệm FISH (Fluorescence in situ hybridization: Kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang) hoặc CISH (Chromogenic In Situ Hybridization: Kỹ thuật lai tại chỗ gắn màu)

- + Giá trị dự báo của mỗi yếu tố trên thay đổi với các bệnh ung thư khác nhau

Các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (EGFR - TKIs)

Các phân tử nhỏ EGFR - TKIs gắn vào vị trí đặc hiệu tại vùng nội bào (hoạt tính tyrosine kinase) của EGFR, cạnh tranh với ATP nhờ có ái lực mạnh hơn. Không có ATP, tyrosine kinase không thể thực hiện phản ứng phosphoryl hoá để khởi phát các dòng tín hiệu nội bào.

Phần lớn các đột biến gây hoạt hoá EGFR đều gặp ở vùng gắn ATP (adenosine triphosphate) của thụ thể tyrosin, tương ứng với vùng mã hoá bởi 4 exon từ 18 đến 21. Các đột biến trên 4 exon này có thể chia thành 3 nhóm: Nhóm I, II làm tăng tính nhạy cảm của các thuốc ức chế tyrosin kinase của EGFR (EGFR TKIs) và nhóm III.

Nhóm I: Thường gặp nhất (khoảng 45%), gồm các đột biến trên exon 19, mất đoạn từ acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic

Nhóm II gồm các đột biến điểm, thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin ở trên exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất đột biến trên exon 21, thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R- khoảng 40-45%) ngoài ra còn thấy trên exon 21(L861Q) và exon 18(G719X)...

Nhóm III gồm các đột biến lặp đoạn, thêm đoạn và đột biến điểm tại exon 20. Trên exon 20 chứa hầu hết các các đột biến điểm gây kháng với thuốc EGFR TKIs như T790M, V769L... và các đột biến thêm đoạn. Đột biến EGFR T790M, chiếm 50% nguyên nhân bệnh tiến triển sau đáp ứng với TKIs thế hệ thứ nhất.

Hầu hết các đột biến nhạy cảm thuốc EGFR TKIs chủ yếu ở nhóm I và II, trong đó đột biến mất đoạn trên exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21 chiếm gần 90% các đột biến. Đột biến nhạy cảm thuốc còn tìm thấy như L861Q, G719X, S768I, hay các kết hợp các đột biến này với nhau, nhưng tỉ lệ đáp ứng với TKIs kém hơn so với đột biến 19del và L858R [22], [23].

Các thế hệ EGFR TKIs:

- + Thế hệ 1 (Erlotinib, Gefitinib): Gắn đặc hiệu vào vùng hoạt tính tyrosine kinase ở phần nội bào EGFR theo cơ chế thuận nghịch (Ức chế có thể hồi phục)

- + Thế hệ 2 (Afatinib, Dacomitinib): Được phát triển với mục đích điều trị những trường hợp kháng với TKIs thế hệ 1 do đột biến T790M, tuy nhiên tác động trên EGFR đột biến T790M không chọn lọc mà còn có tác dụng ức chế với các phân tử EGFR không đột biến.

- + Thế hệ 3 (Osimertinib): Tác động ức chế chọn lọc đối với các phân tử EGFR đột biến T790M và các đột biến tại exon 19 và 21 [20].

- Một số nghiên cứu về đột biến EGFR và thuốc TKIs ở bệnh nhân UTPKTB:

Đột biến gen EGFR có tỷ lệ cao hơn trong UTPKTBN ở bệnh nhân Châu Á, không hút thuốc và UTBM tuyến, khoảng 10% trong số các BN da trắng, tỷ lệ này tăng lên hơn 50% ở BN châu Á. Tại Việt Nam tỷ lệ này cao nhất chiếm 64,2%.

Như đã đề cập ở quần thể châu Á tỷ lệ này cao hơn. Nghiên cứu PIONNER phân tích 1428 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trong 7 nước châu Á (Trung Quốc, Ấn Độ, Việt Nam, Philipine, Hồng Kong, Đài Loan, Thái Lan). Tỷ lệ đột biến EGFR 22% - 62%. Tỷ lệ hay gặp ở người hút thuốc hơn nhưng ở người hút thuốc tỷ lệ cũng là 37%. Các thuốc ức chế TKIs EGFR như erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib kéo dài sống thêm không tiến triển cao hơn có ý nghĩa khi so sánh với phác đồ phối hợp có platinum ở bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn tiến xa và di căn. Dữ liệu nghiên cứu tổng hợp từ 13 thử nghiệm lâm sàng pha 3 so sánh các thuốc kháng EGFR và phác đồ phối hợp có platinum trên 2620 BN (1475 bệnh nhân có đột biến EGFR, 1145 bệnh nhân không có đột biến). Thời gian sống thêm không tiến triển kéo dài có ý nghĩa thống kê HR 0,43; 95% CI 0,38 - 0,49. Tuy nhiên không quan sát thấy hiệu quả cao hơn về sống thêm toàn bộ HR 1,01; 95% CI 0,87 - 1,18 [7].

Như vậy đột biến EGFR được coi là xét nghiệm có giá trị dự báo nhạy cảm với các thuốc EGFR TKIs. Giá trị tiên lượng đáp ứng thuốc EGFR TKIs của các đột biến trên exon 19 và L858R đã được xác định. BN với những đột biến này như đã đề cập có đáp ứng tốt hơn đáng kể với erlotinib, gefitinib, afatinib trong các thử nghiệm lâm sàng. Mức độ nhạy cảm thuốc ở mỗi loại đột biến cũng khác nhau: Đột biến trên exon 19 được cho là đáp ứng thuốc tốt hơn đột biến trên exon 21.

Một số nghiên cứu về kết quả điều trị gefitinib

Các thử nghiệm IDEAL (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) là nghiên cứu pha II đánh giá hiệu quả của Gefitinib khi điều trị đơn chất với bệnh nhân KTBN giai đoạn muộn đã điều trị hóa chất có Platin trước đó. 200 bệnh nhân được bắt thăm điều trị Gefitinib 250mg hoặc 500mg hàng ngày. Hiệu quả không liên quan đến mức liều, nhưng người ta thấy độc tính nhiều hơn ở nhóm 500mg/ngày. Với liều 250mg và 500mg, tỉ lệ đáp ứng lần lượt là 18,4% và 19%, trung vị thời gian sống là 7,6 và 8,0 tháng, thời gian sống thêm 1 năm là 35% và 29%. Phân tích các nhóm nhỏ cho thấy các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có khả năng đáp ứng gấp 3 lần với Gefitinib (tỉ suất chênh là 3,45; $p=0,02$). Phụ nữ có khả năng đáp ứng nhiều hơn với tỉ suất chênh là 3,45 ($p=0,21$) [18].

Một nghiên cứu ở Trung Quốc từ tháng 11/2003 đến tháng 5/2005, Yang L tiến hành trên 91 bệnh nhân UTPKTBN tái phát, di căn sau khi đã điều trị hóa chất, những bệnh nhân này được chỉ định dùng Gefitinib liều 250mg/ngày, dùng thuốc đến khi bệnh tiến triển hoặc khi các độc tính nghiêm trọng của thuốc xuất hiện. Kết quả tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 20,9%. Các triệu chứng của bệnh được cải thiện 72,7%. Tỉ lệ sống thêm 1 năm là 56,4%. Độc tính chính của Gefitinib là nổi ban, trướng cá độ I, II [12].

Kim ES và cộng sự tiến hành thử nghiệm pha III từ tháng 3/2004 đến tháng 2/2006, có 1466 bệnh nhân UTPKTBN tái phát, di căn được chia ngẫu nhiên 2 nhóm, 1 nhóm điều trị Gefitinib, nhóm kia điều trị Docetaxel. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm của 2 nhóm là như nhau. Trung vị TGS cả 2 nhóm lần lượt là 7,6 và 8 tháng. Độc tính của thuốc thấp hơn ở nhóm dùng Gefitinib như nổi ban, trướng cá. Độc tính trên nhóm dùng Docetaxel hay gặp là hạ bạch cầu, rụng tóc [13].

Maemondo M nghiên cứu trên 230 bệnh nhân UTPKTBN tái phát, di căn, có đột biến gen EGFR, được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm. Một nhóm điều trị Gefitinib, nhóm kia điều trị Carboplatin và paclitaxel. Tỉ lệ sống thêm không bệnh của nhóm dùng Gefitinib cao hơn

với $p < 0,001$. Thời gian sống không bệnh của nhóm dùng Gefitinib 10,8 tháng, nhóm dùng hóa chất là 5,4 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 30,5 tháng ở nhóm Gefitinib, 23,6 tháng ở nhóm dùng hóa chất. Độc tính hay gặp ở nhóm dùng Gefitinib là nổi ban 71,1%. Nhóm điều trị hóa chất hay gặp hạ bạch cầu 77%, hạ hồng cầu 64,6%, suy thận 54,9%. Một bệnh nhân trong nhóm dùng Gefitinib chết do viêm phổi kẽ [14].

Nghiên cứu IPASS, là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, so sánh giữa Gefitinib và Carboplatin kết hợp Paclitaxel, đối tượng lựa chọn là 1217 bệnh nhân giai đoạn III, IV từ 87 trung tâm tại Trung Quốc, Nhật Bản, Malaysia, Philippines, Singapore, Đài Loan, Thái Lan. Kết quả cho thấy: Thời gian điều trị trung bình là 6,4 tháng đối với Gefitinib, 3,4 tháng với Carboplatin - Paclitaxel. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 5,7 tháng với nhóm Gefitinib và 5,8 tháng với nhóm dùng Carboplatin - Paclitaxel. Tỷ lệ sống sau 12 tháng là 24,9% với Gefitinib và 6,7% với Carboplatin - Paclitaxel. Nghiên cứu này cho thấy sự vượt trội của Gefitinib so với Carboplatin- Paclitaxel đối với thời gian sống thêm không bệnh ($p < 0,001$). Đánh giá về cải thiện lâm sàng liên quan đến chất lượng sống (thang điểm FACT-L), các bệnh nhân trong nhóm dùng Gefitinib cải thiện đáng kể hơn, $p = 0,01$. Về các tác dụng phụ, Gefitinib so với nhóm dùng hóa chất, nhóm dùng Gefitinib ít gặp những tác dụng phụ ở cấp 3,4 hơn, với tỷ lệ lần lượt là 28,7%, và 61%. Các tác dụng phụ dẫn đến tử vong xảy ra ở 3,8% bệnh nhân dùng Gefitinib và 2,7% bệnh nhân dùng hóa chất. Các bệnh liên quan đến phổi (viêm phổi kẽ, hội chứng suy hô hấp cấp tính, viêm phổi) xảy ra ở 16 bệnh nhân điều trị Gefitinib và 8 bệnh nhân điều trị bằng hóa chất Tanxane – Carboplatin [2][18].

Yun Fan và cộng sự (2014), cho thấy trung vị PFS nhóm bệnh nhân di căn não có đột biến EGFR là 12,3 tháng, không thua kém hơn so với những bệnh nhân không có di căn não. Năm 2009, một nghiên cứu hồi cứu trên 23 bệnh nhân Hàn Quốc, ung thư biểu mô tuyến có đột biến EGFR nhạy thuốc, không hút thuốc lá và di căn não chưa xạ trị toàn bộ não trước đó cho thấy gefitinib hoặc erlotinib dẫn đến tỷ lệ đáp ứng là 73,9%, lưu ý rằng tỷ lệ EGFR đột biến trong dân số UTPKTBN không hút thuốc của Hàn Quốc là cao. Sau đây, Zhang et al. hồi cứu 43 bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR có di căn não ở Trung Quốc được điều trị bằng gefitinib hoặc erlotinib cho đến khi tiến triển tổn thương ngoài sọ; tỉ lệ đáp ứng tổn thương nội sọ là 57% và PFS là 9,3 tháng, không có sự khác biệt về OS giữa gefitinib và erlotinib. Bệnh nhân di căn não được điều trị EGFR-TKIs cho thấy tỷ lệ tiến triển trên hệ TKTW thấp hơn so với hóa trị; Tuy nhiên, tỷ lệ di căn não vẫn tăng theo thời gian trên BN UTPKTBN có đột biến [10], [12], [17].

Hiện nay một số thử nghiệm lâm sàng về vai trò hỗ trợ TKIs ở bệnh nhân đã qua phẫu thuật giai đoạn I đến giai đoạn III và các dữ liệu này đang được quan tâm một cách đặc biệt. Thử nghiệm ADJUVANT tiến hành trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II-IIIa được phẫu thuật triệt căn, có đột biến EGFR. Tổng số 220 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm nhận điều trị Gefitinib (Iressa) trong 24 tháng và nhóm nhận điều trị bằng phác đồ Vinorelbine – Cisplatin chu kỳ 3 tuần $\times$ 4 chu kỳ. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm không bệnh trung vị (tiêu chí chính của nghiên cứu) là 28,7 tháng với nhóm Gefitinib so với 18,0 tháng ở nhóm hóa trị (HR = 0,60; $p = 0,005$). Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm tương ứng là 34% và 27%. Tỷ lệ độc tính nặng độ 3,4 là 12,3% ở nhóm Gefitinib, so với 48,3% ở nhóm hóa trị. Hầu hết các loại độc tính đều gặp ít hơn ở nhóm điều trị TKIs, ngoại trừ ban ngoài da, tiêu chảy và tăng men gan [24]. Các nghiên cứu vẫn đang tiếp tục được thực hiện với mong muốn chứng minh hiệu quả của

nhóm thuốc TKIs khi bệnh ở giai đoạn sớm hơn, hy vọng trong tương lai sẽ có kết quả khả quan ở bệnh nhân UTP.

Các nghiên cứu cũng cho thấy gefitinib và erlotinib có thể mang lại lợi ích lâm sàng cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR với PS ≤ 2 . Nhóm bệnh nhân có PS từ 3-4 có tỷ lệ đáp ứng với TKIs bước đầu là 66% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90%. Tỷ lệ cải thiện PS chung là 79% và 68% trong nhóm PS 3-4 ở mức cơ bản lên PS là 0-1 khi kết thúc nghiên cứu. Tuy nhiên, một PS tốt trong chẩn đoán có liên quan đến kết quả lâm sàng tốt hơn ở những bệnh nhân đó.

Tiêu chảy và phát ban da là những tác dụng phụ thường gặp nhất liên quan đến độc tính của TKIs. Những triệu chứng bất lợi này được ghi nhận xảy ra ở hơn một nửa số bệnh nhân UTPKTBN bị đột biến gen EGFR. Trong nghiên cứu cho thấy rằng sự xuất hiện của phát ban có liên quan với lợi ích lâm sàng. FPS trung bình trong số những bệnh nhân bị phát ban là 3,8 tháng so với 1,9 tháng ở những bệnh nhân không bị phát ban. OS trung bình sau khi bắt đầu trị liệu là 8,9 tháng trong số những người bị phát ban và 3,8 tháng trong số những người không bị phát ban. Nhìn chung có nhiều yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị bằng TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN như: Đáp ứng với điều trị, bệnh trẻ tuổi, BMI thấp, không hút thuốc lá, PS 0-2, đột biến 19del hoặc L858R, di căn < 3 vị trí, có xuất hiện tác dụng phụ nổi ban da cho thấy cải thiện triệu chứng cũng như chất lượng cuộc sống hơn sau khi điều trị với TKIs [11].

Ở ca lâm sàng này bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi di căn màng phổi, não với giải phẫu bệnh carcinôm tuyến có đột biến điểm L858R của exon 21 trên gen EGFR, bệnh nhân được điều trị với Iressa (Gefitinib) 250mg/ngày kết hợp xạ phẫu u não, cho thấy bệnh đáp ứng tốt với điều trị tại phổi và não, kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển cũng như độc tính thấp. Hiện tại chúng tôi cũng đang điều trị nhiều trường hợp ung thư phổi giai đoạn muộn (di căn não, màng phổi, xương, tuyến thượng thận...) và có đột biến gen EGFR nhạy thuốc tương tự và bệnh đáp ứng tốt trên lâm sàng, cận lâm sàng cũng như hình ảnh học. Kết quả điều trị thành công đối với những trường hợp này là một minh chứng cho thấy: Ung thư phổi là một bệnh lý rất ác tính trên một người có tuổi và đã có di căn vào não, màng phổi, xương, nhưng nếu bệnh nhân được chẩn đoán đúng, phát hiện được chính xác khối u nguyên phát và các tổn thương di căn để phân loại chính xác giai đoạn... và phối hợp nhiều phương pháp điều trị thì chúng ta vẫn làm lui được bệnh, bệnh nhân vẫn có cuộc sống bình thường, chất lượng cuộc sống tốt.

IV. KẾT LUẬN

Với các kết quả nghiên cứu lâm sàng cũng như đồng thuận trên thế giới trong điều trị ung thư phổi, việc lựa chọn điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa phụ thuộc vào: Loại mô bệnh học, tình trạng đột biến EGFR, ALK, ROS1, PD-L1..., thể trạng và kinh tế gia đình bệnh nhân... Đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ loại biểu mô tuyến giai đoạn tiến xa nên được làm xét nghiệm đột biến EGFR. Nếu bệnh nhân có đột biến EGFR tại 19del hoặc L858R thì chọn TKIs (Erlotinib, Gefitinib) bước 1 đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể dung nạp độc tính của thuốc. Lựa chọn điều trị hóa chất hay TKIs bước 1 đến khi bệnh tiến triển sau đó chuyển sang dùng TKIs hoặc hóa chất bước 2 ở bệnh nhân có EGFR (+) không làm thay đổi thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ. Bệnh nhân được sử dụng TKIs bước 1 có chất lượng cuộc sống tốt hơn. Lưu ý với những đột biến gen EGFR tại exon 20 là đột biến kháng thuốc hiệu quả của các thuốc TKIs cần được nghiên cứu thêm, do vậy những bệnh nhân này nên được điều trị bằng hóa chất [19].

Với tính hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng cũng như trong điều trị trong thực tế, Gefitinib (Iressa) là một trong các thuốc điều trị đích có hiệu quả trong điều trị bước 1 ở những bệnh nhân ung thư phổi loại biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR. Không chỉ giúp nâng cao chất lượng cuộc sống mà còn giúp kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ với độc tính thấp và chấp nhận được.

Trong ca lâm sàng này, thuốc Gefitinib (Iressa) giúp:

- + Cải thiện các triệu chứng lâm sàng, nâng cao chất lượng cuộc sống
- + Chất chỉ điểm ung thư về trong giới hạn bình thường
- + Đáp ứng khách quan: Bệnh đáp ứng một phần (u phổi, hạch và não)
- + Kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Ưu điểm của thuốc: Dùng đường uống, độc tính thấp, tác dụng phụ ở mức độ nhẹ, bệnh nhân có thể điều trị ngoại trú được.

Tóm lại: Ung thư phổi không tế bào nhỏ là một bệnh lý ác tính có tỉ lệ mắc mới, tỉ lệ tử vong đứng hàng đầu thế giới, thường chẩn đoán ở giai đoạn muộn hoặc bệnh đã lan tràn di căn xa và tiên lượng nghèo nàn, tỉ lệ sống còn thấp mặc dù đã có hóa trị toàn thân. Việc ứng dụng liệu pháp nhắm trúng đích đã mang lại những thay đổi lớn trong điều trị: Kéo dài hơn nữa thời gian sống thêm với mức tác dụng phụ thấp và chấp nhận được. Kết quả này chỉ đạt được với việc chọn lựa bệnh nhân thật kỹ càng vì thuốc tác dụng trên nhóm bệnh nhân có đột biến đặc hiệu. Điểm vượt trội so với hóa trị là khả năng ngấm vào hàng rào máu não ở điều trị nhắm trúng đích phân tử có trọng lượng phân tử nhỏ (TKIs), giúp cho thuốc có thể hiệu quả ở bệnh nhân có di căn não. Tác dụng phụ ít và khác biệt với các hóa trị giúp các thuốc điều trị nhắm trúng đích phân tử có thể mở rộng chỉ định điều trị cho ngay cả những bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể thấp (PS 0-3). Vấn đề tài chính vẫn còn là rào cản rất lớn cho quá trình điều trị mặc dù đã có hỗ trợ một phần từ phía bảo hiểm y tế. Việc phát hiện thêm các đột biến mới, cũng như các thuốc điều trị nhắm trúng đích mới giúp cải thiện chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Chính vì thế, có thể nói liệu pháp nhắm trúng đích đã mở ra một viễn cảnh tươi sáng hơn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2018), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.
2. Huỳnh Quyết Thắng, Châu Phú Thi (2019), *Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (từ trị liệu kinh điển đến miễn dịch liệu pháp)*. Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
3. Anne S. Tsao (2015), Scientific Advances in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 11, No 5.
4. Andrea Bertotti and Francesco Sassi (2015). Molecular Pathways: Sensitivity and Resistance to Anti-EGFR Antibodies. *Clin Cancer Res*, August 2015 vol 21, no 15, pp.3377-3383.
5. Bianco R, Gelardi T, Damiano V, Ciardiello F, Tortora G (2007), Rational Bases for the Development of EGFR Inhibitors for Cancer Treatment. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol 39, pp.1416–1431.
6. Carlo La Vecchia, Jyoti Malhotra, Matteo Malvezzi, Eva Negri, Paolo Boffetta (2016), Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*, vol 48, pp.889-902.
7. Chang A, Parikh P (2006), Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol*, October, vol 1(8), pp.847-55.

8. D. Planchard, Popat S, Kerr K and et al (2018), Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29 (Supplement 4), iv192–iv237.
9. GLOBOCAN (2020), Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020.
10. Hao Bai, Liwen Xiong, Baohui Han (2017), The effectiveness of EGFR-TKIs against brain metastases in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *OncoTargets and Therapy journal*, 27 April, Volume 2017, no 10, pp. 2335—2340.
11. Hee-Young Yoon, Jeong-Seon Ryu, Yun Su Sim, Dojin Kim and et al (2020), Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PLoS ONE*, vol 15(2), e0228925.
12. Jackman DM, Stephanie Heon (2012), The Impact of Initial Gefitinib or Erlotinib versus Chemotherapy on Central Nervous System Progression in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations. *Clin Cancer Res*, August, vol 8: 18(16), pp.4406-4414.
13. Kim ES, Hirsch V (2008), Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet Oncol*, vol 372, pp.1809-1818.
14. Meamondo M, Inoue A (2010), Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, vol 362, pp.2380-2388
15. Non - Small Cell Lung Cancer. *NCCN Guidelines*, Versions 3.2018, pp.17-32.
16. P.E. Postmus, K.M. Kerr, M. Oudkerk and et al (2017), Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Lung & chest tumours*, volume 28, supplement 4, iv1-iv21.
17. Porta R, Sanchez-Torres J. M, Paz-Ares L and et al (2011), Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation, *Eur Respir Journal*, vol 37(3), pp.624-31.
18. Raffaele Costanzo, Maria Carmela Piccirillo, Claudia Sandomenico and et al (2011), Gefitinib in Non Small Cell Lung Cancer. *BioMed Research International*, vol 2011, Article 815269, pp.14.
19. Rosell R, Moran T, Queralt C and et al (2009), Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, Vol 361(10), p958–967.
20. Sullivan I. and Planchard D. (2017), Next-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for Treating EGFR-Mutant Lung Cancer beyond First Line. *Front Med*, pp.1-3.
21. Yang L, Liu XY (2006), Gefitinib in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer, *Zhonghua Zhong Liu ZaZhi*, vol 28(6), pp.474-7.
22. Yarden Y (2001), The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, vol 37, pp.3-8
23. Wang H, Huang J, Yu X and et al (2014), Different efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors and prognosis in patients with subtypes of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol 140(11), pp.1901-1909.
24. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM and et al (2018), Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–IIIA (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, vol 19, pp.139-48.

(Ngày nhận bài: 20/10/2021 – Ngày duyệt đăng: 17/11/2021)
