

ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 36 BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSIN KYNASE, TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 110

Đào Thanh Hoàn^{1*}, Lê Khắc Hiệp¹
Nguyễn Văn Giang¹, Nguyễn Văn Kiên¹
Phạm Thị Hồng Thắm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR bằng thuốc ức chế tyrosin kynase.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc 36 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR, điều trị bằng thuốc ức chế tyrosin kynase, tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Quân y 110, từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2022.

Kết quả: Bệnh nhân trung bình 64,2 ± 9,1 tuổi, độ tuổi từ 60-69 tuổi chiếm 41,7%. Tỷ lệ giới tính bệnh nhân nam/nữ = 1,4/1. Đa số bệnh nhân không có tiền sử mắc bệnh nội khoa (83,4%), không có tiền sử hút thuốc (52,8%), có toàn trạng khá và tốt (88,8%), bệnh ở giai đoạn di căn xa (91,7%). Triệu chứng thường gặp là đau tức ngực (47,2%), ho khan kéo dài (47,2%). Đột biến gen EGFR ở vị trí exon 19 chiếm tỷ lệ 52,8%. Kết quả điều trị bằng thuốc ức chế tyrosin kynase: 91,7% bệnh nhân thuyên giảm các triệu chứng lâm sàng; 63,9% bệnh nhân đáp ứng điều trị một phần. Kiểm soát bệnh đạt 91,7%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đạt 22 tháng, dài hơn ở các bệnh nhân có đột biến gen EGFR exon 19 ($p < 0,05$). Tác dụng không mong muốn hay gặp là nổi ban da (47,2%), viêm kẽ móng (25%) mức độ nhẹ đến vừa.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, thuốc ức chế tyrosin kynase, đột biến gen EGFR.

ABSTRACT

Objectives: Remark the clinical, paraclinical characteristics and treatment results of non-small cell lung cancer patients with EGFR gene mutations by tyrosine kinase inhibitors.

Subjects and methods: A prospective study, cross-sectional description and longitudinal follow-up 36 patients diagnosed with non-small cell lung cancer with EGFR gene mutations and treated with tyrosine kinase inhibitors at the Oncology Department of the Military Hospital 110 from January 2019 to October 2022.

Results: The average age of the patients was 64.2 ± 9.1 years, with 41.7% aged 60-69 years old. The male-to-female patients ratio was 1.4/1. Most patients had no history of internal diseases (83.4%), were non-smokers (52.8%), had good overall health (88.8%), and disease in the distant stage of metastasis (91.7%). The common symptoms included chest pain (47.2%) and persistent dry cough (47.2%). The EGFR gene mutations in exon 19 accounted for 52.8%. The results of treatment with tyrosine kinase inhibitors: 91.7% of patients had remission of clinical symptoms, 63.9% of patients partially responded to treatment. Disease control achieved in 91.7% of cases. The median overall survival was 22 months, longer than in patients with EGFR exon 19 mutations ($p < 0.05$). The common unwanted effects included skin rash (47.2%) and nail interstitial inflammation (25%), mainly of mild to moderate severity.

Keywords: Non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, EGFR gene mutations.

Chịu trách nhiệm nội dung: Đào Thanh Hoàn, Email: daothanhhoan1989@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/7/2023; mời phản biện khoa học: 7/2023; chấp nhận đăng: 07/9/2023.

¹Bệnh viện Quân y 110

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư phổi là bệnh lý ác tính phổ biến, có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất

trong các bệnh ung thư. Phần lớn bệnh nhân (BN) ung thư phổi đến bệnh viện đã ở giai đoạn muộn, bệnh lan tràn di căn xa. Đầu những năm 1990, hóa

chất là giải pháp toàn thân duy nhất để điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn. Tuy nhiên, do cơ chế tác dụng của hóa chất là ức chế quá trình phân bào nên thuốc thường mang đến nhiều tác dụng không mong muốn rất nặng nề cho BN, khiến cho việc tuân thủ của người bệnh và hiệu quả điều trị còn nhiều hạn chế. Những năm gần đây, từ những tiến bộ trong hiểu biết về đột biến gen ở phổi, các BN ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến gen quy định thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal growth factor receptor - EGFR) được hưởng lợi từ liệu pháp ức chế tyrosin kinase (TKI), dẫn đến hình thành một liệu pháp điều trị toàn thân gọi là liệu pháp nhắm đích (Target therapy). Các thuốc điều trị nhắm vào đích phân tử của tế bào cho hiệu quả cao nhờ tính chọn lọc trên từng cá thể và hạn chế tối đa tác dụng không mong muốn. Việc áp dụng liệu pháp TKI trong điều trị BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR đã đem lại những hiệu quả vượt trội.

Từ năm 2019 cho đến nay, Bệnh viện Quân y 110 đã áp dụng liệu pháp đích sử dụng thuốc TKI điều trị cho các BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR, nhưng chưa có nghiên cứu báo cáo về kết quả điều trị. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị thuốc TKI trên BN UTPKTBN có đột biến gen EGFR, tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Quân y 110.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 BN chẩn đoán xác định UTPKTBN có đột biến gen EGFR, theo dõi và điều trị bằng thuốc TKI, tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Quân y 110, từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2022.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN có chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS): 0, 1, 2; BN có chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép; BN tuân thủ điều trị bằng thuốc TKI ít nhất 3 tháng.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN không có đột biến hoặc không rõ tình trạng đột biến gen EGFR; BN không phối hợp điều trị hoặc có chống chỉ định điều trị bằng thuốc TKI; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

- Chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa vào kết quả giải phẫu bệnh; xét nghiệm phát hiện có đột biến gen EGFR.

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Thu thập thông tin hành chính, khám lâm sàng, xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh... trước khi điều trị.

+ BN được điều trị bằng thuốc TKI đường uống (Erlotinib 150 mg x 1 viên/ngày). Hằng tháng, thăm khám và xét nghiệm máu tầm soát tác dụng không mong muốn. Mỗi 3 tháng, thực hiện chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm marker CEA, Cyfra21-1 đánh giá đáp ứng điều trị.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm BN nghiên cứu: tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, bệnh lý kết hợp, chỉ số toàn trạng ECOG PS.

+ Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng: ho khan kéo dài, ho ra máu, khó thở, đau ngực, khàn tiếng, mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân. Cận lâm sàng: tình trạng di căn, vị trí lấy bệnh phẩm, vị trí đột biến gen EGFR.

+ Kết quả điều trị: tỉ lệ đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng không mong muốn.

- Chỉ tiêu đánh giá:

+ Đáp ứng chủ quan (đánh giá sau mỗi lần thăm khám hàng tháng): căn cứ kết quả phỏng vấn và quan sát BN khi thăm khám. Chỉ tiêu đánh giá: không còn triệu chứng, triệu chứng thuyên giảm, không thay đổi hoặc nặng hơn (kết quả tính trên lần đáp ứng tốt nhất).

+ Đáp ứng khách quan (đánh giá sau mỗi 3 tháng hoặc khi có các diễn biến bất thường): căn cứ tiêu chuẩn RECIST 1.1, đánh giá theo các chỉ tiêu: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển; tỉ lệ kiểm soát bệnh được tính bằng tổng của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): sử dụng thuật toán Kaplan - Meier để ước tính; đánh giá theo các chỉ tiêu: trung vị, min, max, tỉ lệ sống sót sau 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, tương quan OS với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng.

+ Tác dụng không mong muốn: phương thức đánh giá: sử dụng thang phân độ của Viện Ung thư Hoa Kỳ NCI – CTCAE phiên bản 5. Chỉ tiêu đánh giá: tác dụng không mong muốn trên da, hệ tạo máu, ống tiêu hóa, gan, thận.

- Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu tiến hành dựa trên sự tự nguyện tham gia của các BN. Các số liệu sử dụng trong nghiên cứu đã được Hội đồng khoa

học Bệnh viện Quân y 110 thông qua. BN được bảo mật thông tin và không phải chi trả bất cứ xét nghiệm hoặc thuốc nào liên quan đến nghiên cứu.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ %
Tuổi	Dưới 50	1	2,8
	Từ 50-59	10	27,8
	Từ 60-69	15	41,7
	≥ 70	10	27,8
	± SD	64,2 ± 9,1 (tuổi)	
Giới tính	Nam giới	21	58,3
	Nữ giới	15	41,7
Tiền sử	Không hút thuốc	19	52,8
	Có hút thuốc	17	47,2
Giai đoạn bệnh	III	3	8,3
	IV	33	91,7

Kết quả nghiên cứu thấy, BN từ 36-83 tuổi, trung bình 64,2 ± 9,1 tuổi. Trong đó, hay gặp nhất là BN từ 60-69 tuổi (41,7%), tiếp đến BN từ 50-59 tuổi và BN ≥ 70 tuổi (đều chiếm 27,8%), ít gặp nhất là BN dưới 50 tuổi (2,8%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Thượng Vũ [1] (tuổi trung bình của BN là 64,2 ± 9,9 tuổi), Lê Thu Hà [2] (BN từ 37-82 tuổi), Trần Văn Khánh [3] (tuổi trung bình của BN là 66,16 ± 18,24 tuổi).

Tỉ lệ mắc bệnh theo giới tính có sự chênh lệch giữa nam (58,3%) và nữ (41,7%), tỉ lệ BN nam/nữ ≈ 1,4/1; phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Quang Trung [4] (nam giới: 55,96%); khác với các nghiên cứu của Lê Thu Hà [2] (tỉ lệ nam/nữ = 2,2/1), Lê Hoàn [5] (tỉ lệ nam/nữ = 1/1). Sự khác biệt này có thể do quá trình chọn mẫu.

Chúng tôi gặp đột biến gen EGFR ở 52,8% BN UTPKTBN không có tiền sử hút thuốc lá; tương tự nghiên cứu của Lê Hoàn [5] (gặp 54,5%) và Lê Thượng Vũ [1] (gặp 51%).

Tại thời điểm chẩn đoán bệnh, đa số BN đã có di căn (giai đoạn muộn chiếm 91,7%). Các nghiên cứu khác cho kết quả tương tự hoặc cao hơn. Điều này phù hợp với đặc điểm ung thư phổi vì đây là loại ung thư tiến triển nhanh và âm thầm, di căn sớm ngay cả khi khối u nguyên phát có kích thước còn rất nhỏ.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm BN nghiên cứu

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp:

Bảng 2. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng		Số BN	Tỉ lệ %
Triệu chứng hô hấp	Ho khan kéo dài	17	47,2
	Ho máu	6	16,7
	Khó thở	7	19,4
Triệu chứng do chèn ép và xâm lấn	Đau ngực	17	47,2
	Khàn tiếng	0	0,0
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	5	13,9
	Gầy sút cân	7	19,4

Ho khan, đau ngực là 2 triệu chứng thường gặp trên BN nghiên cứu (đều chiếm 47,2%); tương tự với nghiên cứu của Lê Hoàn [5] (đau ngực và ho là các triệu chứng hô hấp hay gặp nhất với tỉ lệ lần lượt là 60,6% và 48,5%), Lê Thu Hà [2] (đau ngực là triệu chứng chèn ép lồng ngực hay gặp nhất, chiếm trên 50% trường hợp).

- Đặc điểm cận lâm sàng:

Bảng 3. Xét nghiệm đột biến gen EGFR

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ %
Vị trí lấy bệnh phẩm	Tại u	27	75,0
	Tại hạch	3	8,3
	Cơ quan di căn	6	16,7
Tình trạng đột biến gen EGRF	Exon 19	19	52,8
	Exon 21	11	30,5
	Exon khác	6	16,7

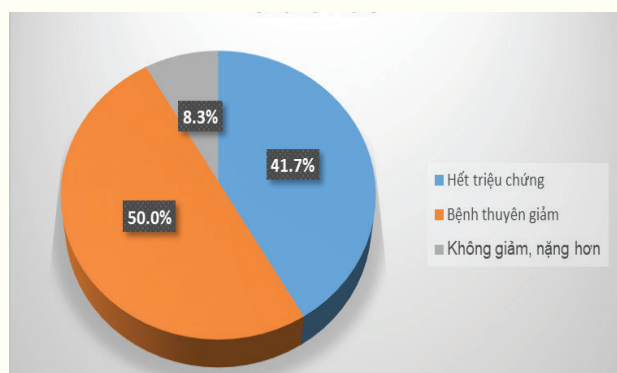
Đa số BN được lấy bệnh phẩm qua nội soi sinh thiết u hoặc sinh thiết xuyên thành ngực (75,0%); tương tự nghiên cứu của Lê Hoàn [5] (57,6% BN được lấy bệnh phẩm qua sinh thiết phổi xuyên thành ngực, 21,2% BN lấy bệnh phẩm qua nội soi sinh thiết).

Trong nghiên cứu này, 52,8% mẫu bệnh phẩm có đột biến gen tại exon 19; 30,5% mẫu bệnh phẩm có đột biến gen tại exon 21. Nghiên cứu của Lê Hoàn [5] cho thấy, 54,5% BN có đột biến ở exon 19, 43,9% đột biến ở exon 21. Đột biến tại exon 19, 21 đã được chứng minh làm tăng tác dụng của thuốc, trong đó đột biến trên exon 19 đáp ứng thuốc tốt hơn trên exon 21.

3.3. Kết quả điều trị nhóm BN nghiên cứu

- Đáp ứng điều trị:

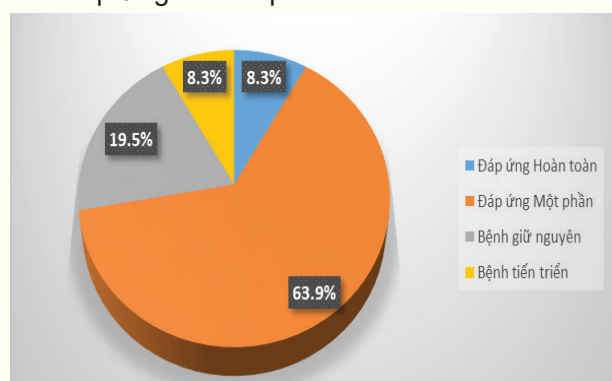
+ Đáp ứng chủ quan:



Biểu đồ 1. Đáp ứng chủ quan.

Tỷ lệ BN hết triệu chứng và thuyên giảm triệu chứng đạt tới 91,7%; chỉ có 8,3% BN thấy không giảm hoặc các triệu chứng nặng hơn.

+ Đáp ứng khách quan:



Biểu đồ 2. Đáp ứng khách quan.

Chiếm tỷ lệ cao nhất là BN đáp ứng một phần (63,9%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, một phần và bệnh giữ nguyên) đạt tới 91,7%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Thu Hà [2] (60,7% đáp ứng một phần, 72,7% kiểm soát bệnh đạt), nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của Lê Hoàn [5] (87,9% đáp ứng một phần, 12,1% bệnh giữ nguyên, không có trường hợp đáp ứng hoàn toàn) và Lê Thượng Vũ [1] (kiểm soát bệnh đạt 80,7%). Sự khác biệt có thể do cách chọn mẫu nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ đáp ứng thuốc TKI cao hơn hẳn hóa trị.

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS):

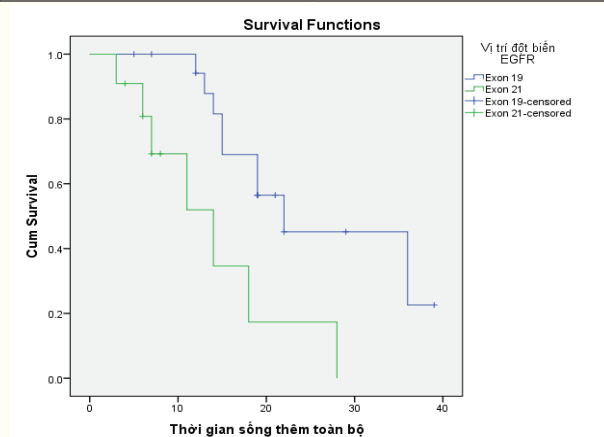
Bảng 4 cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ với trung vị là 22 tháng, ngắn nhất 3 tháng, dài nhất 42 tháng. Kết quả này cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Lê Thu Hà [2] (trung vị 11 tháng; sống thêm toàn bộ sau 3 tháng: 100%; sau 6 tháng: 81,1%; sau 1 năm: 59,5%; sau 2 năm: 25,5%); Trần Văn Khánh [3] (trung vị 15,5 tháng); Lê Thượng Vũ [1] (trung vị 11 tháng). Sự khác nhau là do thiết kế của các nghiên cứu khác nhau. Phân tích dưới nhóm cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ không

Tạp chí Y HỌC QUÂN SỰ, SỐ 366 (9-10/2023)

có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, giới tính, tiền sử bệnh, tình trạng lâm sàng. Tuy nhiên, thời gian sống thêm toàn bộ có sự khác biệt giữa nhóm BN có đột biến gen trên exon 19 và 21. Theo đó, nhóm exon 19 có trung vị OS dài hơn nhóm exon 21, khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p = 0,005$).

Bảng 4. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trung vị (tháng)	22
Min (tháng)	3
Max (tháng)	42
3 tháng (%)	97,2
6 tháng (%)	94,3
1 năm (%)	84,7
2 năm (%)	42,7



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ.

- Tác dụng không mong muốn:

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn trên cơ quan đích

Tác dụng không mong muốn		Số BN	Tỷ lệ %
Da	Nổi ban	17	47,2
	Viêm kẽ móng	9	25,0
Hệ tiêu hóa	Buồn nôn, chán ăn	5	13,9
	Tiêu chảy	4	11,1
Hệ Tạo máu	Giảm bạch cầu trung tính	3	8,3
	Giảm huyết sắc tố	3	8,3
	Giảm tiểu cầu	0	0,0
Gan, thận	Tăng men gan	2	5,5
	Tăng creatinin	0	0,0

Tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị TKI chúng tôi gặp trên BN là nổi ban da (47,2%), viêm kẽ móng (25%), với mức độ biểu hiện từ nhẹ đến vừa; rất ít các tác dụng không mong muốn khác trên hệ tiêu hóa và gan, thận.

Nghiên cứu của Lê Hoàn [5] thấy tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là nổi ban da (22,7%) và buồn nôn, nôn (21,2%); Lê Thu Hà [2] hay gặp tác dụng không mong muốn là nổi ban da (71,3%), tiêu chảy (39,3%); Trần Văn Khánh [3] thấy tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là nổi ban da (52,4%) và tiêu chảy (39,3%); Lê Thượng Vũ [1] thấy tác dụng không mong muốn hay gặp là nổi ban da (74,2%) và tiêu chảy (77,4%). Như vậy, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất của thuốc TKI là nổi ban da từ mức độ nhẹ đến vừa. Thậm chí có nghiên cứu đã nhận định, ban da càng nặng thì hiệu quả điều trị thường càng tốt [7], tuy rằng chưa có các nghiên cứu dưới nhóm cụ thể.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 36 BN chẩn đoán xác định UTPKTBN có đột biến gen EGFR, theo dõi và điều trị bằng thuốc TKI, tại Khoa Ung bướu, Bệnh viện Quân y 110, từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2022, chúng tôi thấy:

- Tuổi trung bình của BN là $64,2 \pm 9,1$ tuổi, trong đó, hay gặp nhất BN từ 60-69 tuổi (41,7%). Tỷ lệ BN nam/nữ = 1,4/1.

- Đa số BN không có tiền sử mắc bệnh nội khoa (83,4%), không có tiền sử hút thuốc (52,8%), toàn trạng khá và tốt (88,8%), mắc bệnh ở giai đoạn di căn xa (91,7%).

- Triệu chứng thường gặp: đau tức ngực (47,2%), ho khan kéo dài (47,2%).

- Đột biến gen EGFR ở vị trí exon 19 chiếm tỉ lệ cao nhất (52,8%)

- Kết quả điều trị thuốc TKI:

+ Đa số BN thuyên giảm các triệu chứng lâm sàng (91,7%), đáp ứng điều trị một phần (63,9%). Kiểm soát bệnh đạt 91,7%.

+ Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đạt 22 tháng, dài hơn ở nhóm BN có đột biến gen EGFR exon 19 ($p < 0,05$).

- Tác dụng không mong muốn hay gặp là nổi ban da (47,2%), viêm kẽ móng (25%) mức độ nhẹ đến vừa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc (2013), "Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng Erlotinib tại Khoa Phổi Bệnh viện Chợ Rẫy", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 17, số 01, tr.105-110.
2. Lê Thu Hà, Nguyễn Hoàng Gia, Nguyễn Thị Lệ Quyên (2018), "Đánh giá kết quả điều trị Erlotinib trong ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não

có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội", *Tạp chí Y khoa*, số 05, tr.104-112.

3. Trần Văn Khánh, Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Tạ Thành Văn (2016), "Xác định đột biến gen EGFR và gen KRAS quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, tập 20, số 02, tr.241-247.
4. Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Thị Thủy Lê, Trần Đức Hùng, Ngô Thị Tố Trinh, Võ Thị Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Giang An (2018), "Phân tích đặc điểm phân tử bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 47, số 01, tr.56-61.
5. Lê Hoàn, (2020), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng kháng thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi có đột biến gen EGFR*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Lê Thu Hà, (2017), *Đánh giá hiệu quả của erlotinib trong điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Frances A. Shepherd, José Rodrigues Pereira, Tudor Ciuleanu, Eng Huat Tan, Vera Hirsh, Sumitra Thongprasert, Daniel Campos, Savitree Maoleekoonpiroj, Michael Smylie, Renato Martins, Maximiliano van Kooten, Mircea Dediu, Brian Findlay, Dongsheng Tu, Dianne Johnston, Andrea Bezjak, Gary Clark, Pedro Santabarbara, Lesley Seymour (2005), "Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer", *The New England journal of Medicine*, vol. 353, no.2.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L, et al, (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*. □