

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA BẰNG ERLOTINIB (TARCEVA) TẠI KHOA PHỔI BV CHỢ RẪY

Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Erlotinib giúp kéo dài hơn thời gian sống thêm ở bn ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa.

Mục tiêu: Nghiên cứu hiệu quả và an toàn erlotinib trên các bệnh nhân Việt Nam mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa.

Phương pháp và đối tượng: Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa (IIIB và IV) được điều trị bằng erlotinib tại khoa Phổi Bv Chợ rẫy từ 12/2007 đến 9/2011 như là một điều trị (1) bước hai hoặc ba và (2) bước một chỉ khi bn không thể điều trị theo quy ước (hóa trị).

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh kéo dài trên cả hai nhóm bệnh nhân bước hai/ba và bước một. Ngoài các BN có giải phẫu bệnh carcinôm tuyến, các BN tế bào gai vẫn có đáp ứng với điều trị. Tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy và mụn; hiếm khi có tác dụng phụ nghiêm trọng.

Kết luận: Erlotinib hiệu quả cao và độc tính thấp đã giúp điều trị nhiều bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa hơn với một kết quả tốt hơn.

Từ khóa: Erlotinib, ung thư phổi không tế bào nhỏ

ABSTRACT

RESULTS OF TREATING ADVANCED-STAGE NON SMALL CELL LUNG CANCER BY ERLOTINIB
(TARCEVA) AT THE PULMONARY MEDICINE DEPARTMENT,
CHO RAY HOSPITAL

Le Thuong Vu, Tran Van Ngoc* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 17 - Supplement of No 1 - 2013: 105 - 110

Introduction: Erlotinib helps to prolong overall survival in advanced stage non small cell lung cancer.

Objective: To study the safety and the effect of erlotinib in Vietnamese advanced-stage non small cell lung cancer patients.

Material and Method: Advanced stage (IIIB and IV) non small cell lung cancer patients used erlotinib as second/third line treatment or as first line treatment only if they could not use standard, state of the art chemotherapy.

Results: High overall response, prolonged progression free survival were seen in both groups using erlotinib as second/third line therapy or first line therapy. Besides adenocarcinoma, squamous cell carcinoma showed good response to the treatment. Common adverse events were acne and diarrhea, severe adverse event was rare.

Conclusion: Erlotinib with high efficacy and low toxicity helps broadening the number of non small cell lung cancer patients able to be treated with a better result.

Keywords: Erlotinib, non small cell lung cancer

* Bộ môn Nội đại học Y Dược TPHCM – Khoa Phổi Bệnh viện Chợ rẫy

Tác giả liên lạc: ThS BS Lê Thượng Vũ ĐT: 0913741140 Email: lethuongvu@ump.edu.vn

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư thường gặp nhất trên thế giới với tần suất mới mắc là 1,6 triệu ca mỗi năm⁽⁵⁾. Bệnh cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư với tử xuất là 1,378 triệu ca mỗi năm⁽⁶⁾. Cũng theo báo cáo này, UTP ở Việt nam chỉ đứng hàng thứ hai sau ung thư gan về tần suất mới mắc và tử suất. Tử suất UTP cao một phần là do hầu hết (80%) bệnh nhân (BN) đến trễ trong giai đoạn tiến xa (IIIB và IV)⁽¹¹⁾. Trong hai thập kỷ 80-90, hóa trị là phương tiện điều trị ung thư duy nhất cho những BN ở giai đoạn tiến xa⁽¹⁴⁾. Các phác đồ hóa trị tuy có cải thiện trung vị thời gian sống thêm nhưng thời gian này cũng chỉ giới hạn trong khoảng 8-10 tháng⁽¹⁵⁾. Các biện pháp điều trị nhắm trúng đích như liệu pháp chống sinh mạch với bevacizumab và ức chế thụ thể hormone tăng trưởng trên tế bào biểu mô bằng các chất ức chế thụ thể tyrosine kinase (erlotinib, gefitinib) giúp gia tăng trung vị thời gian sống thêm lên trên 1 năm vì vậy được sử dụng ngày càng rộng rãi trên thế giới và cả ở Việt Nam⁽⁷⁾.

Được Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa kỳ chấp thuận vào năm 2005, erlotinib (Tarceva) là một ức chế thụ thể tyrosine kinase đầu tiên được Bộ Y tế cho phép sử dụng tại Việt Nam để dùng điều trị UTP không tế bào nhỏ⁽⁷⁾. Trong một nghiên cứu bước đầu của chúng tôi, thuốc được chứng minh là có hiệu quả và an toàn trên một số ít BN Việt Nam mắc UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, nhưng thời gian theo dõi còn ngắn⁽⁷⁾. Các kết quả này trên số lượng BN lớn hơn và với thời gian theo dõi lâu hơn chưa được cập nhật. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm tìm hiểu tính an toàn, hiệu quả của erlotinib cho các BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa được điều trị tại Khoa Phổi BV Chợ rẫy.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Can thiệp, tiền cứu, mở thực hiện trên các BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa

(IIIB và IV) được điều trị bằng erlotinib tại khoa Phổi Bv Chợ rẫy từ 12/2007 đến 9/2011.

Chọn bệnh

Tất cả BN trên 18 tuổi và dưới 85 tuổi tự nguyện tham gia nghiên cứu, được chẩn đoán xác định với kết quả giải phẫu bệnh UTP không tế bào nhỏ; giai đoạn IIIB (tràn dịch màng phổi) hoặc IV theo phân loại TNM của WHO 1997 (giai đoạn IV theo TNM VII 2007)⁽⁷⁾. Đánh giá mức độ lan rộng u bằng X quang ngực, CT scan ngực, nội soi phế quản, CT scan sọ, bụng và xạ hình xương. Chúng tôi lựa chọn (1) các BN đã hóa trị 1-2 dòng và nghỉ hóa trị ít nhất 21 ngày, có chỉ số hoạt động cơ thể WHO 0-3 và không bắt buộc có xét nghiệm đột biến EGFR hoặc giải phẫu bệnh tế bào tuyến (2) các BN chưa điều trị hóa chất có thể xem xét dùng thuốc nếu BN không thể điều trị theo quy ước (hóa trị) do tuổi cao, bệnh kèm theo và/hoặc chỉ số hoạt động cơ thể không đủ điều kiện hóa trị (WHO từ 2-3) với điều kiện theo gia đình được giải thích rõ về nguy cơ, hiệu quả và phí tổn của điều trị; ưu tiên các BN Việt nam, nữ, không hút thuốc lá và giải phẫu bệnh carcinôm tuyến phế quản phổi.

Loại trừ

Suy gan, suy thận nặng, suy hô hấp tiến triển, nhiễm trùng chưa kiểm soát, có thai, di căn não chưa kiểm soát, có ung thư khác, loạn nhịp nặng đang phải dùng thuốc, bệnh đường tiêu hóa hoặc mắt nghiêm trọng.

Thuốc erlotinib (Tarceva) dùng đường uống, cách xa bữa ăn, một viên 150mg/ngày. Các BN được theo dõi ngoại trú. Mỗi tháng các BN được thăm khám lâm sàng, chụp X quang lồng ngực, thử ALT, AST, Bilirubin, BUN, Creat và/hoặc đo CEA. Chụp cắt lớp lồng ngực được thực hiện mỗi 2 tháng. Thuốc được sử dụng đến khi có bằng chứng bệnh tiến triển trên lâm sàng (tốt nhất với bằng chứng chụp cắt lớp). Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng/tiến triển là tiêu chuẩn RECIST⁽⁷⁾. Một khi có tiến triển kèm có triệu chứng BN được hội chẩn và

thay đổi phác đồ điều trị. Theo dõi và phân độ

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung nhóm BN nghiên cứu

Có 98 BN giai đoạn IIIB và IV được chẩn đoán UTP và theo dõi điều trị trong đó có 31 (31,6%) BN từng được sử dụng erlotinib. Tuổi trung bình các BN có sử dụng erlotinib là 64,2 ($\pm 9,9$) tuổi; nữ 51,6%; không hút thuốc 51% (từng hút 16%; còn đang hút nhiều 32%); carcinôm tuyến 90,3%. Trung vị thời gian sử dụng erlotinib là 4 tháng (trung bình 6,9 tháng; tối thiểu 2 tháng; tối đa 30 tháng). 51,6% BN hội cả 4 đặc điểm nhiều khả năng đáp ứng với erlotinib gồm chủng tộc Đông Á, nữ, không hút thuốc và carcinôm tuyến. 61,3% BN được chỉ định erlotinib ở bước hai hoặc ba (gồm 38,7% bước hai và 22,6% bước

nặng các tác dụng phụ theo CTCAEv3.0⁽⁷⁾.

ba) trong khi 38,7% bước một. Các phác đồ hóa trị bước một phổ biến là một muối platin (cisplatin hoặc carboplatin) với paclitaxel, gemcitabin. Docetaxel thường được dùng ở bước hai.

Hai nhóm BN dùng erlotinib bước một và bước hai hoặc ba khác nhau ở chỗ là nhóm sử dụng bước một có tuổi có khuynh hướng cao hơn (69,3 so với 60,9; $p=0,053$); nữ phổ biến hơn (75% so với 36,8%; $p=0,038$); nhiều BN không hút thuốc hơn (75% so với 36,8%; $p=0,038$); carcinôm tuyến ưu thế hơn (100% so với 82,6%; $p=0,142$); nhiều BN chỉ số hoạt động cơ thể kém hơn (33% ở mức 2 so với 5,3%; $p=0,06$; fisher exact test).



Hình 1: Hiệu quả điều trị erlotinib trên một BN nữ, 82 tuổi, không hút thuốc lá, carcinôm tuyến: (a) lúc nhập viện; (b) sau xơ hóa màng phổi và (c) sau điều trị erlotinib.

Kết quả điều trị

Bảng 1: Đáp ứng tốt nhất được ghi nhận trên các BN

Nhóm	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Tiến triển
Erlotinib bước hai hoặc ba	7 (36,8%)	8 (42,1%)	4 (22,1%)
Erlotinib bước một	4 (33,3%)	6 (50,0%)	2 (16,7%)
Chung	11 (35,5%)	14 (45,2%)	6 (19,4%)

Trên BN có đáp ứng, cải thiện triệu chứng thường được ghi nhận ở ngay tháng đầu ở 80% BN. Một số (8%) BN ghi nhận cải thiện triệu chứng ngay trong tuần đầu. Tỷ lệ đáp ứng không khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm sử dụng

erlotinib bước một hay bước hai/ba. Hiệu quả trên các dưới nhóm khác khó phân tích do số lượng BN còn ít. Tuy nhiên trên 3 BN carcinôm tế bào gai, 2 trong đó đã ngưng thuốc lá, có 2/3 BN cho đáp ứng một phần với erlotinib.

Trung vị thời gian đến tiến triển bệnh là 7 ($\pm 1,0$) tháng. Kết quả này với nhóm sử dụng erlotinib bước hai hoặc ba là 8 ($\pm 1,5$) tháng và bước một là 4 ($\pm 1,1$) tháng. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là chỉ số hoạt động cơ thể WHO.

Trung vị thời gian sống thêm là 11 ($\pm 1,9$) tháng. Kết quả này với nhóm sử dụng erlotinib

bước hai hoặc ba là 18 ($\pm 2,1$) tháng và bước một là 8 ($\pm 0,7$) tháng. Tần suất BN sống thêm trên 1 năm là 50%.

Tác dụng ngoại ý

Tất cả BN đã sử dụng erlotinib ít nhất là 2 tháng, 50% BN dùng đến 4 tháng, có 4 BN (12,9%) sử dụng thuốc trên 18 tháng và BN dùng lâu nhất là 30 tháng. 74,2% có ban da và 77,4% có tiêu chảy là 2 tác dụng phụ thường gặp nhất. Độ nặng phổ biến là độ I và II (lần lượt là 51,6% và 16,1% cho ban da; 61,3 và 16,1% cho tiêu chảy). Không có tiêu chảy độ III-V. Tiêu chảy thường đáp ứng với loperamide; nhưng cần lưu ý có một số BN tiêu chảy mức độ nặng hơn do từ chối sử dụng loperamide do ngại tác dụng phụ. Không BN nào xin thuốc chống ói. Có 2 BN có ban da độ III đòi hỏi giảm liều thuốc và là nguyên nhân gián tiếp góp phần gây ngừng thuốc sau này (bên cạnh nguyên nhân tài chính). Có 3 BN (trong đó có 2 BN này) cần giảm/ngưng tạm thời erlotinib (9,7%).

Bên cạnh đó, có 13% BN viêm cận móng (periungual inflammation) nhẹ (6,5% độ 1; 6,5% độ 2). 5 BN chán ăn (16,1%). 4 BN viêm niêm mạc (3 viêm niêm mạc miệng và 1 viêm niêm mạc âm hộ/âm đạo) chiếm 12,9%. Có 3 BN mô tả mệt mỏi nhẹ (9,7%). Rụng tóc cũng được ghi nhận ở một số ít BN và được phân loại mức độ nhẹ.

Không có tác dụng phụ ở bất kỳ hệ cơ quan nào có mức độ nặng độ IV và V được ghi nhận. Một BN than nhìn mờ nhưng bác sĩ khám mắt không xác nhận có tổn thương giác mạc/kết mạc liên quan. Nhiều BN than khó thở trong quá trình điều trị nhưng X quang không gợi ý viêm phổi (pneumonitis) hoặc bệnh lý mô kẽ do erlotinib và nguyên nhân được xác nhận là liên quan đến bệnh gốc.

BÀN LUẬN

Dân số nghiên cứu

So với nhóm BN trong nghiên cứu đa trung tâm sử dụng erlotinib trên các BN thất bại hóa trị/xạ trị hoặc không thể điều trị bằng

những điều trị này (TRUST)⁽¹³⁾, nhóm nghiên cứu có tỷ lệ BN toàn thuộc chủng tộc Đông Á (dân tộc Kinh), tỷ lệ nữ, không hút thuốc và carcinôm tuyến đặc biệt cao. Nhóm nghiên cứu bao gồm nhiều BN có nhiều yếu tố tiên lượng lâm sàng đáp ứng với erlotinib⁽¹⁴⁾. Cận lâm sàng giúp tiên lượng đáp ứng với erlotinib là đột biến gen mã hóa EGFR chưa xác định được trên các BN nghiên cứu trong thời gian này. Dân tộc Kinh (người Việt) được biết là một trong những dân tộc có tỷ lệ EGFR cao nhất trong các chủng tộc Đông Á⁽¹⁷⁾. Vì vậy, nhóm BN nghiên cứu có thể có tỷ lệ đột biến EGFR cao.

Tỷ lệ carcinôm tuyến cao đã từng được báo cáo ở nhiều nghiên cứu trong nước gần đây^(7,11,14,15). Vì vậy, tuổi cao và tỷ lệ carcinôm tuyến cao là những đặc điểm thống nhất với các nghiên cứu trên các BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa được báo cáo trong nước⁽⁷⁾. Ngược lại, nhóm BN này có một số đặc điểm nhân chủng học rất khác biệt là tỷ lệ BN nữ cao, tần suất không hút thuốc lá cao.

Tính hiệu quả

Tần suất BN đạt bệnh được kiểm soát trong nghiên cứu là 80,7% cao hơn so nghiên cứu TRUST⁽¹³⁾ (69%) thực hiện chủ yếu trên BN da trắng nhưng tương tự Mok⁽⁹⁾ trên các BN Á/Đông Á. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng khách quan (35,5%) là cao hơn TRUST⁽¹³⁾ (13%) có ý nghĩa và cao hơn Mok⁽⁹⁾ (27%) không có ý nghĩa. Như vậy sự khác biệt phần lớn do chủng tộc, nhưng cũng không loại trừ ảnh hưởng của tần suất cao carcinôm tuyến và đột biến EGFR ở người Kinh.

Thời gian không tiến triển bệnh của chúng tôi là 7 tháng gần với kết quả Mok⁽⁹⁾ trên chủng tộc Đông Á là 5,8 tháng và cao hơn có ý nghĩa so các chủng tộc khác 2,9 tháng. Kết quả này cũng lặp lại với thời gian sống thêm toàn bộ 11 tháng so với Mok⁽⁹⁾ là 14,7 tháng và khác biệt có ý nghĩa với các chủng tộc khác 6,8 tháng. Tỷ lệ BN sống trên 1 năm của chúng tôi là 50% tương tự Mok⁽⁹⁾ 58% nhưng tốt hơn các

chúng tộc khác 32,7%. Như vậy, erlotinib cho tỷ lệ đáp ứng cao và đồng thời có ý nghĩa kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ đặc biệt BN châu Á^(9,16). Lưu ý rằng những kết quả này đúng cho các BN bước hai là chính vì TRUST và các nghiên cứu con^(2,9,12,13) thực hiện chính yếu trên các BN bước hai.

Trong IPASS trên các BN châu Á, trên các BN mà tình trạng đột biến EGFR không được biết, hóa trị và erlotinib không khác biệt đáng kể về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh⁽¹⁰⁾. Ngược lại, trên các BN EGFR dương, erlotinib cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển bệnh⁽¹⁰⁾. Liệu điều này có nghĩa nếu không biết tình trạng đột biến EGFR thì không được dùng erlotinib? Nghiên cứu của Lee trên hơn 600 BN da trắng ghi nhận erlotinib bước một kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển bệnh nếu lựa chọn các BN có ban da sớm trong tháng đầu tiên điều trị⁽⁸⁾. Fiala ghi nhận trong một nghiên cứu tiền cứu ban da giúp tiên lượng hiệu quả erlotinib⁽⁶⁾. Ban da càng nặng kết quả điều trị thường càng tốt⁽¹³⁾. Trên các BN lớn tuổi, erlotinib bất kể tình trạng đột biến EGFR tốt hơn vinorelbine đơn trị liệu⁽³⁾. Dẫu sao nghiên cứu ày có số lượng BN còn nhỏ. Chính vì vậy, cho đến hiện tại ASCO vẫn hướng dẫn cho erlotinib hoặc gefitinib bước 1 chỉ trên những BN có đột biến EGFR⁽¹⁾. Trong tương lai, việc có thể sử dụng ban da như một hướng dẫn lựa chọn điều trị không có lẽ cần nghiên cứu thêm.

Chúng tôi có có 2/3 BN UTP tế bào gai cho đáp ứng tốt (một phần) với erlotinib. Nghiên cứu BR21 cho thấy erlotinib có hiệu quả cho các dưới nhóm gồm cả tế bào gai⁽¹⁴⁾. Y văn khuyến cáo tiến hành thử đột biến EGFR trên các BN carcinôm tuyến vì hiếm có đột biến EGFR trên các BN UTP tế bào gai⁽¹¹⁾. Trong nghiên cứu TRUST, chúng tộc Á châu ảnh hưởng quan trọng hơn giải phẫu bệnh tế bào gai trên kết cục⁽¹³⁾. Vì vậy liệu các BN tế bào gai châu Á có thể trông đợi một kết quả khác với những BN da trắng? Chiang khảo sát 55

BN UTP tế bào gai người Taiwan thấy tỷ lệ đáp ứng là 16,2%, tỷ lệ bệnh kiểm soát là 51,4%, thời gian sống thêm không tiến triển là 2 tháng và thời gian sống thêm toàn bộ là 10,4 tháng⁽⁴⁾. Các BN tế bào gai không hút thuốc đáp ứng tốt hơn các BN từng hút⁽⁴⁾. Có thể nói, với các BN UTP tế bào gai nên tuân thủ hướng dẫn ASCO⁽¹⁾ điều trị bằng hóa trị nhưng ở các BN bước hai hoặc các BN bước một không thể dung nạp hóa trị thì cũng có thể xem xét erlotinib như là cứu cánh cuối cùng.

Trong TRUST⁽¹³⁾, các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng ngoài chỉ số hoạt động cơ thể và chúng tộc như đã phân tích như của chúng tôi còn giai đoạn bệnh, tình trạng hút thuốc, tuổi và giải phẫu bệnh. Sự khác biệt này do cỡ mẫu chúng tôi còn nhỏ nên không phát hiện được nhiều mối tương quan.

Tính an toàn

Không có các tác dụng phụ bất thường hoặc mới nào được báo cáo. Các tác dụng ngoại ý của erlotinib thường là tác dụng phụ của nhóm ức chế tyrosin kinase (TKI: tyrosine kinase inhibitor)⁽¹⁴⁾. Hai tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy và ban da thì may mắn là hầu hết đều nhẹ. Số BN phải giảm liều là 9,7% gần tương tự 14% của Mok⁽⁹⁾ và 17% TRUST⁽¹³⁾.

Tính áp dụng

So với những nghiên cứu trước đây, tỷ lệ BN được điều trị đặc hiệu ung thư trên tổng số BN theo dõi điều trị gia tăng so trước⁽⁷⁾. Điều này có thể nhờ sự góp phần của nhiều yếu tố: đời sống kinh tế xã hội cải thiện trong giai đoạn này, chính sách bảo hiểm y tế hỗ trợ và erlotinib có hiệu quả cao và tác dụng phụ ít khiến có thể sử dụng trên nhiều BN hơn.

Hạn chế nghiên cứu

Một số đáng kể BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa được theo dõi điều trị tại khoa mà không đủ dữ liệu nghiên cứu đã không được báo cáo, vì vậy các kết quả về hiệu quả điều trị có thể sẽ bị ảnh hưởng⁽¹¹⁾.

KẾT LUẬN

Erlotinib có tỷ lệ đáp ứng cao và giúp kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển bệnh đặc biệt trên các BN châu Á. Tác dụng ngoại ý khá phổ biến nhưng thường không nghiêm trọng. Erlotinib nên được sử dụng trên các BN bước hai hoặc ba bất kể kết quả giải phẫu bệnh là tuyến hay gai và có thể không cần xét kết quả đột biến EGFR đặc biệt trên BN châu Á. Erlotinib nên chỉ định bước 1 trên các bn có độ biến EGFR. Trên các BN bước một không thể hóa trị, nên xem xét điều trị erlotinib nếu BN châu Á có đáp ứng lâm sàng sớm và/hoặc có ban da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azzoli CG, Baker SJr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al (2009), "American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer". *J Clin Oncol*, 27(36), 6251-6266.
2. Boyer M, Horwood K et al (2012). "Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of the Australian subpopulation of the TRUST study". *Asia Pac J Clin Oncol*, 8(3), 248-254.
3. Chen YM et al. (2011), "Phase II randomized trial of erlotinib or vinorelbine in chemo-naïve, advanced, non-small cell lung cancer patients aged 70 years or older". *J Thorac Oncol*, 7(2), 412-418.
4. Chiang CL et al (2012). "Erlotinib in patients with advanced lung squamous cell carcinoma". *Cancer Chemother Pharmacol*. Epub ahead of print.
5. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/12/2012.
6. Fiala O, Pesek M, et al (2012). "Skin Rash as Useful Marker of Erlotinib Efficacy in NSCLC and Its Impact on Clinical Practice". *Neoplasma*, 60(1), 26-32.

7. Lê Thượng Vũ (2009). Bước đầu sử dụng điều trị nhắm trúng đích cho UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại khoa Phổi BV Chợ rẫy. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, Tập 13, Phụ bản số 1 chuyên đề nội khoa trang 13
8. Lee SM, Khan I, Upadhyay S et al (2012). "First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial". *Lancet Oncol*, 13(11), 1161-1170.
9. Mok TS, Wu YL et al. (2009), "Gefitinib or Carboplatin+Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma". *New England Journal of Medicine*, 361(10), 947-957.
10. Mok T, Wu YL, Au JS et al (2010). "Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer". *J Thorac Oncol*, 5(10), 1609.
11. Nguyễn Chấn Hùng, Nguyễn Mạnh Quốc, Phó Đức Mẫn, Nguyễn Quốc Trục (1998). Kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại TP Hồ Chí Minh năm 1997. *Y học TP Hồ Chí Minh*. Phụ bản chuyên đề ung bướu học tập 2 số 3.
12. Perng RP et al. (2008), "High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy". *Lung Cancer*, 62(1), 78-84.
13. Reck M, van Zandwijk N et al (2010). "Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study". *J Thorac Oncol*, 5(10), 1616.
14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al (2005). Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*;353:123-32
15. Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng, Nguyễn Minh Khang, Trần Thị Ngọc Mai, Trần Quang Thuận, Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Tuần Khôi, Lê Thị Nhiều, Võ Thị Ngọc Diệp (2001). Hoá trị UTP nguyên phát tại Trung tâm Ung bướu TP Hồ Chí Minh. *Y học TP HCM - Tập 5 phụ bản của số 4 chuyên đề Ung Bướu* trang 249
16. Xu XH, Su J, Fu XY, Xue F et al (2011). "Clinical effect of erlotinib as first-line treatment for Asian elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer". *Cancer Chemother Pharmacol*, 67(2), 475-479.
17. Yang PC, Yuankai S et al (2012). Molecular epidemiological prospective study of EGFR mutations from Asian patients (pts) with advanced lung adenocarcinoma (PIONEER). *J Clin Oncol* 30(suppl; abstr 1534).