



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## NHỮNG TIẾN BỘ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

Lâm Quốc Trung

\*Người chịu trách nhiệm bài viết: Lâm Quốc Trung (email: [trung.lq@umc.edu.vn](mailto:trung.lq@umc.edu.vn))

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

**Title:** New advances in lung cancer treatment

### ABSTRACT

*Lung cancer remains a dangerous, malignant disease with increasing incidence and mortality rates every year. Treatment for non-small cell lung cancer requires a multimodal approach combining targeted therapies, immunotherapy, surgery, and classical chemo-radiotherapy. Targeted therapies directed at driver genes such as EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, and RET have been recommended in treatment guidelines. In addition, emerging molecular targets such as NRG1, KRAS, and ERBB2 have shown clinical benefits and may become standard treatments soon. Immune checkpoint inhibitors are also effective treatments, especially for patients without driver genes; however, their role in the driver mutation subgroup is not entirely clear. Biological markers play an essential role in prognosis and treatment selection; thus, choosing appropriate testing methods to analyze molecular and biological factors is critical.*

### TÓM TẮT

*Ung thư phổi cho tới hiện tại vẫn là căn bệnh ác tính nguy hiểm, với tỉ lệ mắc mới và tỉ lệ tử vong tăng dần mỗi năm. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ cần phối hợp đa mô thức giữa liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch, bên cạnh mô thức phẫu thuật, hoá - xạ trị kinh điển. Đối với nhóm bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn tiến xa có đột biến gen nhạy thuốc, các liệu pháp điều trị trúng đích nhắm tới EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới. Ngoài ra, điều trị dựa trên các đích phân tử mới như*

*NRG1, KRAS, ERBB2 cũng chứng minh đạt nhiều lợi ích lâm sàng và có thể trở thành điều trị tiêu chuẩn trong tương lai gần. Đối với nhóm bệnh nhân không có đột biến gen nhạy thuốc, liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch đã được chứng minh là một mô thức điều trị hiệu quả; tuy nhiên vai trò của liệu pháp miễn dịch đối với nhóm bệnh nhân có đột biến gen chưa thực sự rõ ràng. Các dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng và định hướng điều trị, do vậy việc lựa chọn phương pháp xét nghiệm nhằm đảm bảo phân tích đủ các yếu tố sinh học phân tử cần thiết cũng là vấn đề được quan tâm.*

## 1. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư có tỉ lệ mắc và tử vong cao nhất thế giới. Theo thống kê của dự án “ghi nhận ung thư toàn cầu – GLOBOCAN” năm 2020, trên thế giới có hơn 2 triệu người mắc mới ung thư phổi, gây tử vong gần 1,8 triệu người, đứng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong do bệnh lý ung thư<sup>1</sup>. Ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ (15%) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (85%) (UTPKTBN), bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn trễ và tiên lượng xấu, khiến việc điều trị gặp nhiều khó khăn. Phân tích từ dữ liệu SEER của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, có tới hơn 60% bệnh nhân ung thư phổi chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển – di căn xa<sup>2</sup>. Ngày nay, cùng với sự phát triển của y học chính xác, y học cá thể hoá và các liệu pháp điều trị mới đã giúp việc điều trị ung thư phổi giai đoạn tiến xa đi căn đạt được nhiều bước tiến quan trọng.

Việc phát hiện đột biến nhạy thuốc của gen EGFR (epidermal growth factor receptor) (mất đoạn ở exon 19 và đột biến điểm ở exon 21 L858R) và những lợi ích lâm sàng đạt được của nhóm thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs –

Tyrosine kinase inhibitors) trên phân nhóm này đã mở ra kỉ nguyên điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa đích phân tử<sup>3,4</sup>. Sau đột biến gen EGFR, đã có thêm nhiều đột biến gen khác được tìm thấy, sự phân bố các đột biến khác nhau tùy vào vùng địa lý và đặc điểm dân số (tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá, đặc điểm mô học,...). Các hướng dẫn điều trị hiện tại khuyến cáo thực hiện các đột biến gen cho nhóm ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển/di căn xa bao gồm: Đột biến EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRF1/2/3, RET, MET và PD-L1.<sup>4</sup>

## 2. KẾT QUẢ

### 2.1 Vai trò của sinh thiết lỏng trong chẩn đoán

Sinh thiết lỏng hay cfDNA (circulating cell-free DNA) sử dụng DNA có trong huyết tương để tiến hành phân tích các đột biến gen tương tự như phương pháp thực hiện trên mẫu mô u. Ngoài DNA trong huyết tương, sinh thiết lỏng có thể phân tích trên dịch não tủy, dịch màng phổi hay nước tiểu.<sup>5</sup> Từ trước đến nay, xét nghiệm đột biến gen trên mẫu mô u là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán phân tử ung thư phổi. Tuy nhiên không phải tất cả các tình

huống mẫu mô u đều đạt tiêu chuẩn để xét nghiệm ví dụ trường hợp sinh thiết quá ít mô hoặc không chính xác vị trí u, vị trí u khó tiếp cận,... Lúc này, sinh thiết lỏng là một phương pháp xét nghiệm phân tử không xâm lấn, có thể thay thế cho xét nghiệm trên mẫu mô u truyền thống.<sup>4</sup> Một số nghiên cứu đời thực cho thấy cfDNA dựa trên giải trình tự gen có độ nhạy khá cao (79-90%) và tương đồng với xét nghiệm mẫu mô.<sup>4</sup> Hơn nữa, cfDNA có thể phát hiện thêm 10-20% các đột biến ở những bệnh nhân không đủ hoặc thất bại trong xét nghiệm phân tử bằng mẫu mô u.<sup>6</sup> Sinh thiết lỏng cho phép lặp lại xét nghiệm đơn giản từ đó giúp theo dõi, đánh giá đáp ứng điều trị, phát hiện tình trạng đề kháng thuốc nhanh chóng hơn. Tuy nhiên, trường hợp kết quả âm tính sẽ tạo ra băn khoăn cho các nhà lâm sàng và có thể cần phải xác định lại bằng sinh thiết mẫu mô. Chính vì vậy, việc sử dụng kết hợp cả sinh thiết lỏng và mẫu mô u là một chiến lược tối ưu để chẩn đoán xác định phân tử phục vụ cho điều trị.<sup>4</sup>

## 2.2 Những điểm nổi bật trong điều trị UTPKTNB

Điều trị cho UTPKTNB nhóm không tế bào vảy giai đoạn tiến xa dựa trên liệu pháp nhắm trúng đích đã đạt nhiều lợi ích lâm sàng và vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu phát triển nhằm tối ưu hoá điều trị. Ngoài những liệu pháp hiệu quả đã được chứng minh bằng nhiều nghiên cứu và dữ liệu đời thực như dựa trên đích EGFR, ALK, ROS1, BRAF, TRF thì một số đích phân tử khác gồm MET và RET bước đầu cũng đã chỉ ra được những kết quả đầy khả quan. Thêm vào đó, còn ghi nhận những bằng chứng có giá trị liên quan đến điều trị dựa trên các đích phân tử

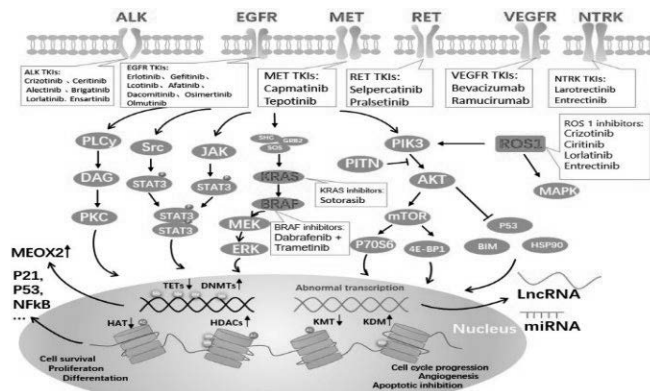
mới như NRG1 hay các đột biến gen đã biết nhưng khó tiếp cận gồm KRAS G12C, chuyển đoạn exon 20 của EGFR, ERBB2.<sup>4</sup> Tuy nhiên không phải tất cả bệnh nhân có cùng mang đột biến gen giống nhau, sử dụng cùng liệu pháp điều trị sẽ đạt hiệu quả tương tự nhau.<sup>7</sup> Bên cạnh đó, gần như tất cả bệnh nhân đều sẽ tiến triển tới tình trạng kháng thuốc, đặt ra câu hỏi lớn về việc nên sử dụng thuốc tuần tự hay phối hợp.<sup>4</sup> Vai trò của liệu pháp miễn dịch hay ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (Immune checkpoint inhibitors - ICIs) trên phân nhóm có đột biến gen nhạy thuốc cũng chưa thực sự rõ ràng. Đây là những vấn đề đang được các nhà khoa học nghiên cứu bên cạnh những liệu pháp điều trị đã cho thấy nhiều lợi ích.

## 2.3 Các liệu pháp điều trị nhắm trúng đích mới

Các biến thể đột biến MET Exon 14 skipping là một driver-gen xuất hiện trong khoảng 3-4% UTPKTNB, thường gặp ở người lớn tuổi, tiền căn hút thuốc lá và dạng carcinôm sarcomatoid. Sự thiếu hụt exon 14 trên protein MET làm mất vị trí gắn kết với CBL vốn đảm nhiệm chức năng điều hoà thoái triển protein MET, dẫn tới tích tụ các thụ thể MET trên màng tế bào và kích hoạt bất thường các tín hiệu phân bào.<sup>4,8</sup> Đột biến này nhạy với điều trị MET TKIs, crizotinib và cabozantinib đã được chứng minh có hiệu quả trên nhóm bệnh di căn. Ngoài ra một số tác nhân chọn lọc như capmatinib và tepotinib cũng cho thấy những đáp ứng dài hạn và hiệu quả rõ rệt, có thể sử dụng cho điều trị bước một và bước hai.<sup>4</sup> Đích phân tử khác là đột biến chuyển đoạn gen RET, có vai trò như một driver-gen trong khoảng 1-2% UTPKTNB.

Sự chuyển đoạn vùng tyrosine kinase của RET với vùng 5' của một gen khác như KIF5B, CCDC6 và NCO44 dẫn tới kích hoạt con đường tín hiệu liên tục từ protein RET. Hiện tại, selpercatinib và pralsetinib là các TKIs đã cho thấy những lợi ích vượt trội và trở thành liệu pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTPKTNB có đột biến tái sắp xếp gen RET. Các đích phân tử mới nổi đang được nghiên cứu bao gồm chuyển đoạn gen NRG1, đột biến KRAS G12C,... Đột biến chuyển đoạn NRG1 chỉ chiếm < 1%, gặp nhiều nhất ở carcinom tuyến tiết nhầy xâm lấn (30%), các dữ liệu về điều trị cho đích phân tử này còn hạn chế. Một vài báo cáo đơn lẻ ghi

nhận kinh nghiệm điều trị với pan-ERBB TKIs (như afatinib) và kháng thể đơn dòng anti-ERBB3. Các nghiên cứu hiện tại đang được nhằm tiến hành đánh giá hiệu quả của zenocutuzumab và tarloxotinib trên nhóm đột biến này. Đột biến KRAS xuất hiện với tỉ lệ cao (20-30% UTPKTNB) và là driver-gen thường gặp nhất. Tuy vậy, các liệu pháp điều trị hướng tới đột biến này đều tỏ ra không hiệu quả. Dữ liệu mới nhất nhắm tới đột biến KRAS G12C trong hai nghiên cứu AMG 510 và MRTX849 bước đầu cho thấy tỉ lệ đáp ứng khoảng 50%. Ngoài ra, việc phối hợp giữa ức chế SHP2, ICIs và ức chế MEK cũng đang được nghiên cứu. <sup>4</sup>



Hình 1. Các điều trị nhắm trúng đích trên UTPKTNB giai đoạn tiến triển

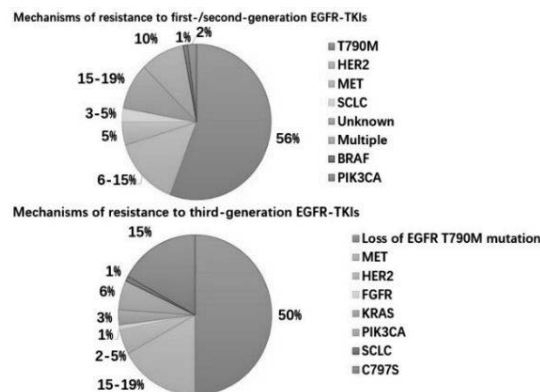
**2.4 Cơ chế đề kháng với điều trị đích EGFR và ALK**

Điều trị bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) của EGFR là lựa chọn hiệu quả cho những bệnh nhân có đột biến EGFR. Một số đột biến nhạy thuốc với TKIs thế hệ thứ nhất và thứ hai đã được ứng dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng bao gồm mất đoạn ở exon 19 và đột biến điểm ở exon 21 L858R. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân đều diễn tiến tới đề kháng thuốc trong một quãng thời gian nhất định, trung bình 12-24 tháng đối với TKIs thế hệ thứ nhất và 19

tháng đối với các thế hệ tiếp theo. <sup>9</sup> Có hai nhóm cơ chế kháng thuốc TKIs chính đã được phát hiện gồm “trúng đích: on-target” và “không trúng đích: off-target”. Sự xuất hiện của các đột biến EGFR mới làm giảm hoạt động gắn của TKI vào các đích gen trước đó là một cơ chế “on-target”, thường gặp nhất trong nhóm đề kháng. Một số đột biến điển hình liên quan cơ chế này bao gồm EGFR T790M, EGFR C797S, EGFR G724S, EGFR L718Q/V, EGFR L792F. <sup>4</sup> Trong đó, EGFR T790M là đột biến kháng thuốc được phát hiện nhiều nhất ở những bệnh

nhân đề kháng với TKIs thế hệ thứ nhất và thứ hai, chiếm hơn 50%.<sup>10</sup> Osimertinib, một EGFR TKI thế hệ thứ ba đã được chứng minh đem lại lợi ích lâm sàng có ý nghĩa đối với những bệnh nhân mang đột biến này.<sup>11,12</sup> Thậm chí, nghiên cứu FLAURA sử dụng osimertinib trong bước điều trị đầu tiên đối với bệnh nhân UTPKTBN có EGFR dương tính cũng ghi nhận những lợi ích lâm sàng vượt trội so với điều trị tuân tự. Ngoài ra, các dữ liệu hiện tại chưa xác định được loại TKIs đặc hiệu cho các đột biến còn lại.<sup>4</sup> Đánh giá hiệu quả của các TKIs đã có đối với từng loại đột biến mới hoặc phát triển các thế hệ TKIs tiếp theo là những câu hỏi đang được tiếp tục nghiên cứu. Thêm vào đó, cơ chế “không trúng đích: off-target” cũng đóng vai trò quan trọng trong các cơ chế đề kháng thuốc. Một ví dụ kinh điển là tình trạng khuếch đại gen MET và ERBB2. Các biến thể này được phát hiện tới 15% và là cơ chế đề kháng thường gặp

nhất trong điều trị bước đầu với osimertinib. Sự khuếch đại MET dẫn tới con đường thác tín hiệu MAPK và PI3K/AKT, cho phép tế bào ung thư thoát khỏi ức chế EGFR. Sự kết hợp giữa osimertinib và các liệu pháp ức chế MET (ví dụ: crizotinib) là một lựa chọn hiệu quả đối với những bệnh nhân xuất hiện đột biến dạng này. Một vài nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của các thuốc ức chế MET như savolitinib, tepotinib, crizotinib trên nhóm bệnh nhân có đồng thời đột biến EGFR và khuếch đại gen MET cũng đang ghi nhận những kết quả đáng khích lệ.<sup>4</sup> Một cơ chế khác là sự chuyển dạng mô học từ ung thư biểu mô không tế bào gai sang tế bào nhỏ hay tế bào gai cũng là cơ chế đề kháng thuốc, thường gặp khi bệnh tái phát<sup>4</sup>. Điều này chứng tỏ, hồ sơ phân tử đang trở thành một phần không thể thiếu trong việc xây dựng chiến lược điều trị ban đầu và các bước tiếp theo cho ung thư phổi giai đoạn tiến triển.



**Hình 2. Cơ chế đề kháng các thế hệ thuốc EGFR – TKIs<sup>10</sup>**

UTPKTBN không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển/di căn xa có tái sắp xếp EML4-ALK có thể được điều trị với các thuốc ALK TKIs thế hệ thứ nhất và thứ hai gồm crizotinib, alectinib, brigatinib và ceritinib. Trong đó, alectinib được khuyến cáo nhiều nhất cho điều trị bước một

nhờ hiệu quả mang lại và hồ sơ độc tính ở mức có thể chấp nhận. Các thuốc ALK TKIs khi sử dụng cũng gặp phải những cơ chế đề kháng thuốc tương tự EGFR TKIs như sự xuất hiện các đột biến trên gen ALK mới (I1171T/N/S, V1180L, G1202R), khuếch đại gen MET, gen

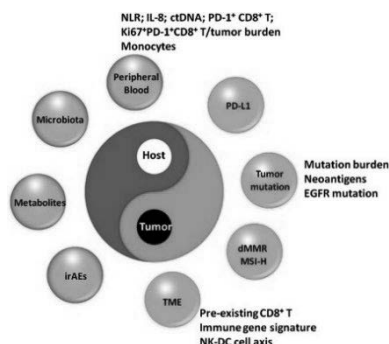


YES1. Phối hợp các nhóm thuốc anti-ALK và anti-MET hay sử dụng các thế hệ ALK TKIs trên các nhóm đột biến mới cũng đã chứng minh được những lợi ích lâm sàng nhất định và vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu phát triển.<sup>4</sup>

## 2.5 Vai trò của liệu pháp miễn dịch

Liệu pháp miễn dịch hay liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI) sử dụng các tác nhân khoá trực liên kết PD-1/PD-L1 nhằm kích thích đáp ứng chống lại tế bào u từ tế bào miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch sử dụng đơn độc hoặc kết hợp cùng hoá trị hiện đang được khuyến cáo trong điều trị UTPKTNB giai đoạn tiến triển – di căn ngay từ bước một cũng như các bước điều trị tiếp theo. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị đối với phân nhóm không chứa các driver-gen còn chưa rõ ràng. Khuyến cáo sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích tấn công các đích phân tử trước khi dùng ICIs cho phân nhóm UTPKTNB chứa driver-gen vì điều trị trúng đích cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn.<sup>13</sup> Chính vì vậy, việc xác định nhóm bệnh nhân nào sẽ nhận được lợi ích từ điều trị ICI thông qua các dấu ấn sinh học vẫn là thử thách.<sup>14</sup> Xét nghiệm PD-L1 bằng TPS (Tumor proportion score) hay IC (Immune cell) thường được sử dụng trong các nghiên cứu liên quan, nhưng còn một số hạn chế như kết quả xét nghiệm không thống nhất giữa các phương pháp, ngưỡng cutoff dao động, chưa được chuẩn hoá trên toàn thế giới. Ngoài ra, một số phân tích hồi cứu đề nghị sử dụng marker mức độ đột biến của u (TMB – Tumor mutational burden) tiên lượng hiệu quả điều trị khi kết hợp giữa các ICI và CTLA-4. TMB được ước tính dựa trên tỉ lệ giữa tổng số đột biến trong tế bào (đột biến

điểm, chuyển đoạn nhỏ hay mất đoạn) và tổng số lượng gen tiêu chuẩn.<sup>4</sup> Phân tích từ nghiên cứu CheckMate 26 và 227 đã chỉ ra lợi ích về sống còn không bệnh tiến triển (PFS – Progression-free survival) đối với u có TMB lớn hơn hoặc bằng 10 mut/Mb khi nhận điều trị bước 1 phối hợp ipilimumab/nivolumab so với nivolumab đơn thuần hoặc hoá trị. Tuy nhiên, lợi ích về sống còn toàn bộ không như mong đợi trong hai nghiên cứu, dẫn tới chỉ định sử dụng hiện chưa được chấp thuận bởi tổ chức FDA và EMA. Các phân tích kế tiếp từ nhiều nghiên cứu đưa ra các kết quả không giống nhau.<sup>4</sup> Một số dấu ấn sinh học khác có thể giúp tiên lượng điều trị liệu pháp miễn dịch cũng đang được nghiên cứu đánh giá như TME (tumor microenvironment), dMMR/MSI-H,... (Hình 3). Hiện tại, xét nghiệm PD-L1 bằng TPS hay IC được sử dụng phổ biến nhất giúp lựa chọn thuốc điều trị bước 1 trong UTPKTNB giai đoạn tiến triển. Lựa chọn sử dụng đơn độc các thuốc kháng PD-1, PD-L1 hoặc kết hợp với thuốc tác động lên CTLA-4 như thế nào để đạt lợi ích lâm sàng với mức độ độc tính chấp nhận được hay việc sử dụng dấu ấn sinh học nào để tiên lượng nhóm bệnh nhân đáp ứng với điều trị ICI hiện đang là những vấn đề được quan tâm.<sup>4,14</sup> Ngoài ra, việc kiểm soát các tác dụng phụ do độc tính điều trị miễn dịch cũng là thử thách đối với các nhà thực hành lâm sàng. Tỉ lệ độc tính độ 3-4 dao động từ 7-29.9% khi sử dụng đơn độc một yếu tố chống PD-1/PD-L1 ở giai đoạn bệnh tiến triển và tăng hơn khi phối hợp với hoá trị. Giảm độc tính điều trị và tiên lượng trước các tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra là các câu hỏi cần được lưu tâm.<sup>14</sup>



**Hình 3. Các dấu ấn sinh học tiên lượng hiệu quả của liệu pháp miễn dịch <sup>14</sup>**

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

[1] Sung, H., Ferlay, J., & Siegel, RL. (2012). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. May 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

[2] Woodard, G.A, Jones, K.D, & Jablons, D.M. (2016). Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer treatment and research*. 2016;170:47-75. doi:10.1007/978-3-319-40389-2\_3.

[3] Lynch, TJ, Bell DW, & Sordella R. et al. (2004), Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. May 20 2004; 350(21):2129-39. doi:10.1056/NEJMoa040938.

[4] Yang SR, Schultheis AM, Yu H, Mandelker D, Ladanyi M, & Büttner R. (2022). Precision medicine in non-small cell lung cancer: Current applications and future directions. *Seminars in cancer biology*. Sep 2022;84:184-198. doi:10.1016/j.semcancer.2020.07.009

[5] Li, P., Liu, S., Du, L., Mohseni, G., Zhang, Y., & Wang, C. (2022). Liquid biopsies based on DNA methylation as biomarkers for the detection and prognosis of lung cancer. *Clinical epigenetics*. Sep 24 2022;14(1):118. doi:10.1186/s13148-022-01337-0

[6] Rolfo, C., Mack, PC., & Scagliotti, GV. et al. (2018). Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Sep 2018;13(9):1248-1268. doi:10.1016/j.jtho.2018.05.030

[7] Zhong, J., Bai, H., & Wang, Z. et al. (2023). Treatment of advanced non-small cell lung cancer with driver mutations: current applications and future directions. *Frontiers of medicine*. Feb 2023;17(1):18-42. doi:10.1007/s11684-022-0976-4

[8] Fujino, T., Suda, K., & Mitsudomi, T. (2021). Lung Cancer with MET exon 14

- Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges. *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2021;12:35-50. doi:10.2147/lctt.S269307
- [9] Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E., & Tiseo, M. (2019). Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *British journal of cancer*. Oct 2019;121(9):725-737. doi:10.1038/s41416-019-0573-8
- [10] Wu, J., Lin, Z. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer Targeted Therapy: Drugs and Mechanisms of Drug Resistance. *International journal of molecular sciences*. Dec 1 2022;23(23)doi:10.3390/ijms232315056
- [11] Soria, JC., Ohe, Y., & Vansteenkiste, J. et al. (2018). Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. Jan 11 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
- [12] Lamb, YN., Osimertinib (2021). A Review in Previously Untreated, EGFR Mutation-Positive, Advanced NSCLC. *Targeted oncology*. Sep 2021;16(5):687-695. doi:10.1007/s11523-021-00839-w
- [13] Ettinger, DS., Wood, DE., & Aisner, DL. et al. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. May 2022;20(5):497-530. doi:10.6004/jnccn.2022.0025
- [14] Xia, L., Liu, Y., & Wang, Y. (2019). PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *The oncologist*. Feb 2019;24(Suppl 1):S31-s41. doi:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05