

EVALUATING THE RESULT LINE 1 OF TREATMENT NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS STAGE IV HARBOR EGFR MUTATION BY OSIMERTINIB AT NATIONAL LUNG HOSPITAL FROM 2019 TO 2022

Phuong Ngoc Anh*, Dinh Ngoc Viet, Hoang Thi Bich Viet, Can Xuan Hanh

National Lung Hospital - 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

Received: 26/02/2024

Revised: 26/03/2024; Accepted: 11/04/2024

ABSTRACT

Objectives: (1) To evaluate the rate of response and the period time of progression-free survival. (2) To evaluate side effects of Osimertinib.

Methods: Cross-sectional descriptive study 31 adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations patients at National Lung Hospital, from December 2019 to August 2023.

Results: The mean of age is: $63,42 \pm 9,36$ age, the youngest is 40 and the oldest is 85 age, female/male is 1,07/1, the most common symptom is chest pain with 26 patients. The most common location metastasis is pleural with 18 patients. EGFR mutations at exon 19 is the common than at exon 21 with rate 19/11, one patient harbor T790M mutation. Overall response rate (ORR) is 70,9% with 61,3% is partial response. The mean progression-free survival is $20,70 \pm 3,32$ months, median PFS is 15,67 months with minimum is 3,19 months and maximum is 44,16 months. The most common treatment accompanied is Zoledronic acid with 11 patients. Recording side effects, rash on skin is the most common with rate is 48,4%, most of them are grade I. Side effects with increasing aspartat transaminase and alanin transaminase grade I with 8 patients (25,8%) and all side effects: No patients with grade III or grade IV.

Conclusion: Treatment by target drug as Osimertinib with patients adenocarcinoma lung cancer stage IV harboring EGFR mutations has high overall response rate: 70,9%, median progression-free survival is 15,67 months. Side effects are often mild. So with adenocarcinoma lung cancer harboring EGFR mutations, we should treatment by Osimertinib, special in old patients, who has not good performance status, can not treatment with chemotherapy.

Keywords: Osimertinib, tagrisso lung cancer, EGFR mutations, progression-free survival, side effects, overall survival.

*Corresponding author
Email address: Phuongngocanhmu@gmail.com
Phone number: (+84) 987355115
<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1132>



ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 BẰNG OSIMERTINIB TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019-2022

Phuong Ngọc Anh*, Đinh Ngọc Việt, Hoàng Thị Bích Việt, Cấn Xuân Hạnh

Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 26/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 26/03/2024; Ngày duyệt đăng: 11/04/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương giai đoạn 2019-2022. (2) Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Phương pháp nghiên cứu: Thuần tập hồi cứu 31 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR dương tính từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2023 được điều trị bước 1 tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Kết quả: Tuổi trung bình là: $63,42 \pm 9,36$ tuổi trong đó trẻ nhất là 40 tuổi và cao nhất là 85 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,07/1; triệu chứng vào viện phổ biến nhất là đau ngực với 26 bệnh nhân. Vị trí di căn phổ biến nhất là màng phổi với 18 trường hợp. Đột biến exon 19 phổ biến hơn, tỷ lệ gặp đột biến exon 19/exon 21 là 19/11, có 1 trường hợp xuất hiện T790M ngay từ đầu. Đáp ứng điều trị (ORR) là 70,9%, trong đó chủ yếu là đáp ứng một phần với 61,3%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là $20,79 \pm 3,32$ tháng, PFS trung vị là 15,67 tháng, trong đó nhỏ nhất là 3,19 tháng và cao nhất là 44,16 tháng. Điều trị phối hợp phổ biến nhất là thuốc chống hủy xương (Zoledronic acid) với 11 bệnh nhân. Ghi nhận tác dụng phụ thì nổi ban trên da chiếm tỉ lệ cao nhất với 48,4% trong đó chủ yếu là độ I. Trên chức năng gan thận thì tăng men gan với 8 bệnh nhân chiếm 25,8%, trong đó chỉ là tăng độ I, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ độ III và IV cho tất cả các tác dụng phụ được ghi nhận.

Kết luận: Điều trị thuốc nhắm trúng đích Osimertinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen dương tính cho tỷ lệ đáp ứng cao: 70,9%, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là 15,67 tháng. Tác dụng phụ ghi nhận thường mức độ nhẹ. Ngoài ra thuốc sử dụng đường uống, dễ sử dụng, an toàn cho người bệnh. Do vậy, nên điều trị thuốc Osimertinib với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn có đột biến gen dương tính nhạy cảm với thuốc nhất là với bệnh nhân lớn tuổi hay toàn trạng không cho phép điều trị hóa trị toàn thân.

Từ khóa: Osimertinib, Tagrisso, Ung thư phổi, đột biến gen EGFR, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, tác dụng không mong muốn.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính chiếm tỷ lệ cao trong ung thư và tỷ lệ tử vong cao, tiên lượng kém. Phần lớn ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi đã có di căn. Điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn có nhiều tiến bộ với sự ra đời ngày càng nhiều các phương pháp

do sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật giúp ta hiểu sâu hơn về bản chất ung thư. Từ những năm đầu thế kỉ 21, nhiều loại đột biến gen liên quan tới ung thư phổi được tìm thấy, nhiều thuốc đích phân tử đã được áp dụng và cho nhiều kết quả tích cực.

Thụ thể các yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được biết

*Tác giả liên hệ

Email: Phuongngocanhmu@gmail.com

Điện thoại: (+84) 987355115

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1132>

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

đến là một đích phân tử quan trọng trong điều trị ung thư phổi. Đột biến gen EGFR được chứng minh có vai trò trong sinh bệnh học và dự báo đáp ứng điều trị với các thuốc ức chế thụ thể tyrosin kinase của EGFR. Đây là một đích được sử dụng phổ biến nhất.

Osimertinib là thuốc dùng đường uống ức chế tyrosin kinase receptor (TKI) thế hệ 3 của yếu tố phát triển biểu mô (EGFR) được chứng minh đem lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR với một loạt thử nghiệm lâm sàng AURA3, FLAURA, ARAUDA cho thấy lợi ích sống thêm không bệnh tiến triển rất khả quan.

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, thuốc đích Osimertinib được sử dụng từ khi thuốc bắt đầu có ở Việt Nam nhưng hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc trên đối tượng này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm hai mục tiêu:

1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương giai đoạn 2019-2022.

2) Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng thiết kế thuần tập hồi cứu. Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân chẩn đoán ung thư

phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV có đột biến gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2023.

Nghiên cứu thực hiện phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Theo đó, toàn bộ bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được giới thiệu nghiên cứu và mời tham gia nghiên cứu. Đã có 31 bệnh nhân được thu tuyển để thu thập số liệu.

2.2. Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành thu thập thông tin chẩn đoán và trước điều trị, cũng như thu thập thông tin trong và sau điều trị thông qua bệnh án bệnh nhân. Bệnh nhân được thực hiện bởi các bác sĩ về đánh giá đáp ứng khách quan, đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ và đánh giá các tác dụng không mong muốn. Tiêu chuẩn sử dụng trong đánh giá độc tính trên các cơ quan khác được áp dụng theo tiêu chuẩn độc tính của NCI phiên bản 2.0.

2.3. Phương pháp phân tích và quản lý số liệu

Số liệu được ghi nhận và nhập vào hệ thống dữ liệu điện tử bằng phần mềm EpiData. Dữ liệu sau đó được rà soát và làm sạch để đảm bảo tính tin cậy và logic của bộ số liệu. Quá trình phân tích sử dụng cách tiếp cận thống kê mô tả. Các chỉ số tần số, tỉ lệ được sử dụng cho biến số định tính. Giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn được sử dụng để báo cáo cho các biến định lượng. Phân tích thời gian sống thêm theo Kaplan – Meier. Ý nghĩa thống kê được kết luận ở ngưỡng 95%.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học & bệnh trạng

Đặc điểm		Đặc điểm	
		n	%
Tuổi	≤ 40	1	3,2
	41-60	11	35,5
	61-80	17	54,8
	> 80	2	6,5
	Tổng	31	100
Giới	Nam	15	48,4
	Nữ	16	51,6
	Tổng số	31	100
Triệu chứng		n	%
Triệu chứng tại cơ quan hô hấp	Ho	25	80,6
	Khó thở	21	67,7
	Đau ngực	26	83,9

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

Đặc điểm		Đặc điểm	
		n	%
Triệu chứng toàn thân	Sốt	2	6,5
	Không triệu chứng	5	16,1
	Chán ăn, gầy sút	26	83,9
Triệu chứng di căn hạch, di căn xa	Hạch ngoại vi	2	6,5
	Cơ quan khác	13	41,9
Đặc điểm		n	%
Vị trí khối u	Thùy trên phải	3	9,7
	Thùy giữa phải	2	6,5
	Thùy dưới phải	7	22,6
	Thùy trên trái	9	29,0
	Thùy dưới trái	8	25,8
	Không xác định	2	6,5
Đặc điểm di căn	Phổi đối bên	11	35,5
	Màng phổi	18	58,1
	Hạch N0	7	22,6
	Hạch N1	2	6,5
	Hạch N2	16	51,6
	Hạch N3	6	19,4
	Não	14	41,2
	Gan	4	12,9
	Xương	11	35,3
Tình trạng đột biến gen EGFR	Đột biến exon 19	19	61,3
	Đột biến exon 21	11	35,5
	Đột biến T790M	1	3,2

Nhận xét: Tuổi trung bình là: 63,42 tuổi, trong đó trẻ tuổi nhất là 40 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Trong đó chủ yếu là nhóm 41-80 tuổi chiếm 90,3%. Giới: Tỷ lệ nữ/nam, tỉ lệ 1,07/1. Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất tại cơ quan hô hấp là đau ngực với 26 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 83,9%. Triệu chứng toàn thân thì chán ăn, gầy sút là biểu hiện hay gặp nhất.

Vị trí khối u phân bố giữa 2 phổi trong đó có 12 trường hợp bệnh nhân u bên phải và 17 bên trái. Cơ quan di căn phổ biến nhất là màng phổi đối với 18 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 58,1% sau đó lần lượt đến phổi đối bên, não, xương... Phân bố tình trạng đột biến gen đột biến exon 19 chiếm tỉ lệ cao với 61,3%.

3.2. Kết quả điều trị Đáp ứng điều trị

Bảng 2. Đáp ứng điều trị và các phương pháp điều trị phối hợp

		n	%
Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	3	9,7
	Đáp ứng một phần	19	61,3
	Bệnh ổn định	9	29,0
	Bệnh tiến triển	0	0
	Tổng	31	100
Điều trị phối hợp	Xạ trị toàn não	2	6,5
	Xạ phẫu não	1	3,2
	Thuốc chống hủy xương	11	35,5

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng điều trị (ORR) là khá cao với 17 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 70,9% trong đó chủ yếu là đáp ứng 1 phần. Điều trị phối hợp thì nhiều nhất là thuốc chống hủy xương với 11 bệnh nhân.

Bảng 3. Tương quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố

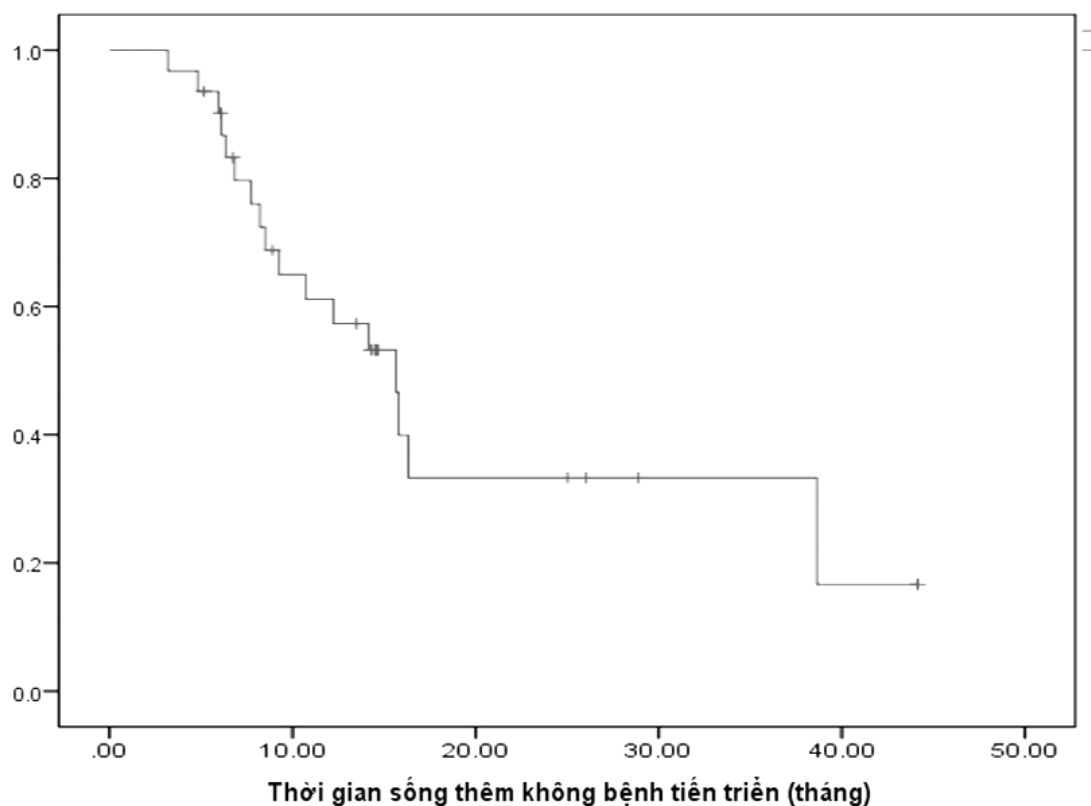
Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Giới	Nam	10	66,7	5	33,3	15	100	0,804
	Nữ	12	75,0	4	25,0	16	100	
Đột biến gen EGFR	Exon 19	14	45,2	5	16,1	19	100	0,687
	Exon 21	7	22,6	4	12,9	11	100	

Nhận xét: Qua việc phân tích tương quan giữa các yếu tố: Giới, loại đột biến gen với việc có hay không đáp ứng điều trị với thuốc Osimertinib cho thấy 2 yếu tố này là khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ.

Bảng 4. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

	Trung bình (tháng)	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
Thời gian sống bệnh không tiến triển	20,79 ± 3,32	15,67	3,19	44,16



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện thời gian PFS của nhóm bệnh nhân điều trị Osimertinib.

Nhận xét: Biểu đồ cho thấy tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và tỷ lệ bệnh nhân theo thời gian. Theo đó PFS trung vị là 15,67 tháng.

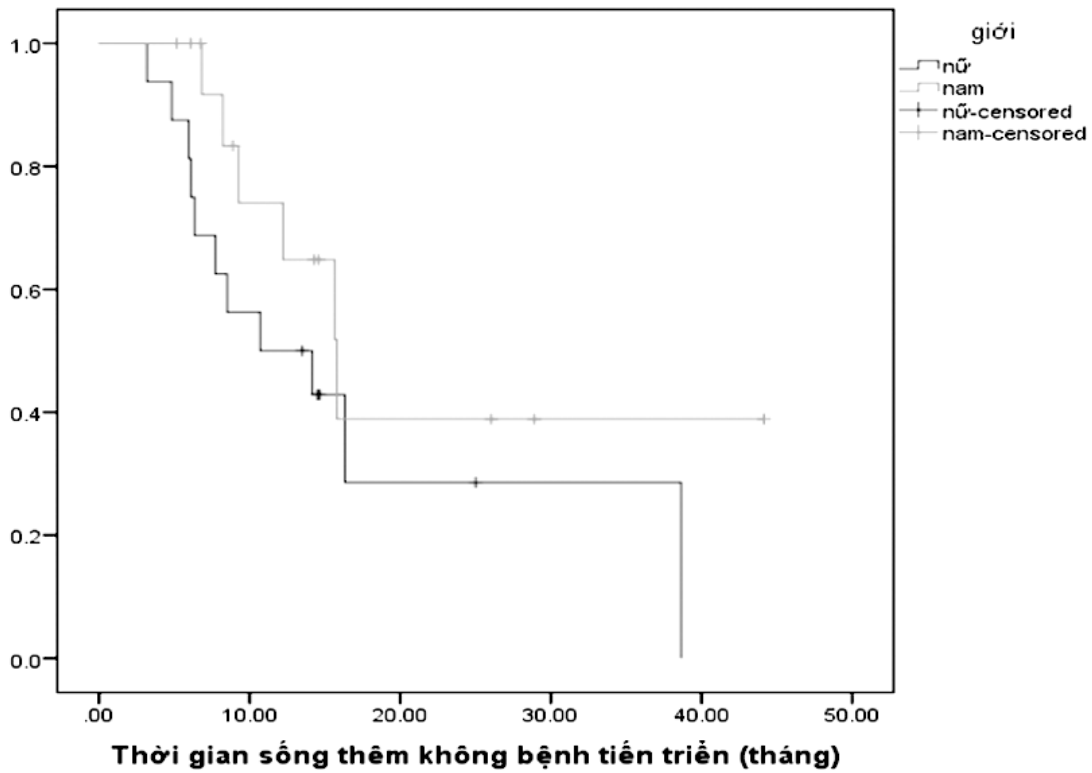
Bảng 5. Tương quan giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển với một số yếu tố.

Đặc điểm		n	PFS (tháng)			p
			Min	Max	Trung vị	
Giới	Nam	15	5,16	44,16	24,50	0,186
	Nữ	16	3,19	38,64	17,72	
Loại đột biến gen	Exon 19	19	4,83	44,16	14,16	0,822
	Exon 21	11	3,19	25,01	15,67	

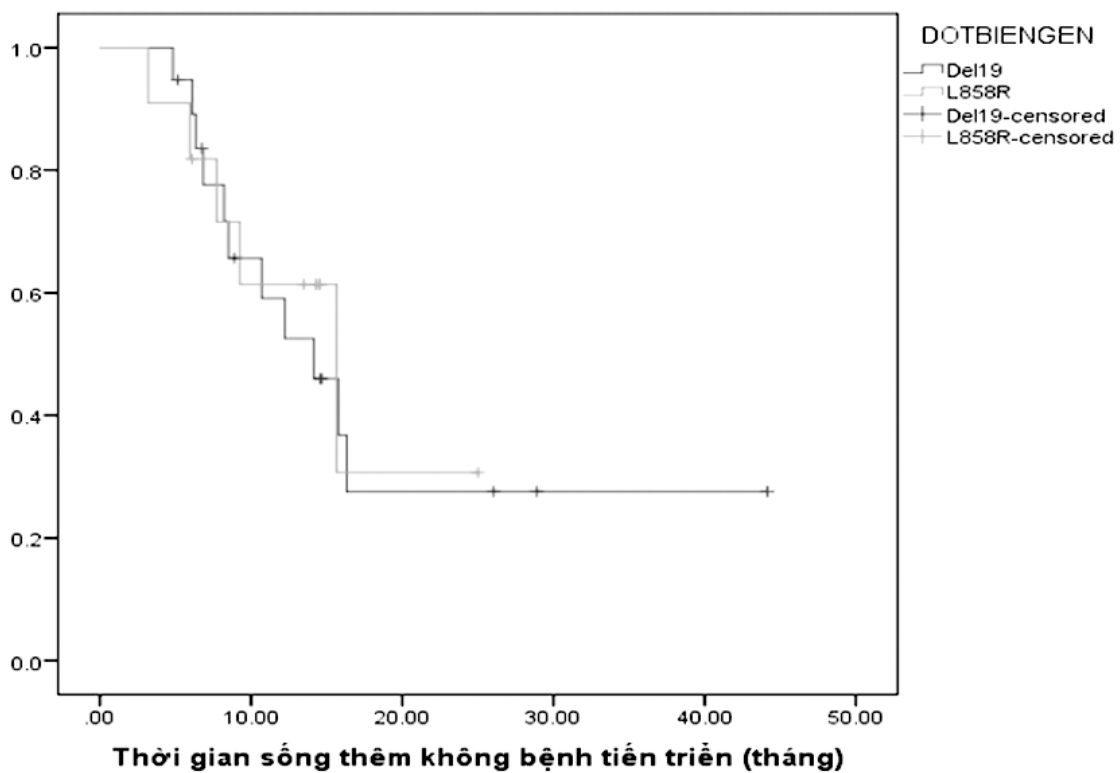
Nhận xét: Phân tích tương quan giữa các yếu tố: Giới, loại đột biến gen với thời gian sống thêm không bệnh tiến triển khi điều trị với thuốc Osimertinib cho thấy:

Giới, Loại đột biến gen là các yếu tố thống kê tạo ra sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀



Biểu đồ Kaplan-Meier đánh giá các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh tiến triển
Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo yếu tố giới



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo đột biến gen



Bảng 6. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	28	90,3	3	9,7	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu	29	93,5	2	6,5	0	0	0	0	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	28	90,3	3	9,7	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	23	74,2	8	25,8	0	0	0	0	0	0
Nổi ban da	16	51,6	14	45,2	1	3,2	0	0	0	0
Khô da	26	83,9	5	16,1	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	26	83,9	5	16,1	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Đánh giá tác dụng không mong muốn: Trên hệ huyết học các tác dụng phụ khá nhẹ nhàng; trên chức năng gan-thận thì gặp nhiều nhất là tăng men gan với 8 bệnh nhân (25,8%) trong đó tất cả đều là độ 1; trên da thì nổi ban là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 48,4%.

4. BÀN LUẬN

Osimertinib là thuốc nhắm trúng đích EGFR thế hệ 3, đã được chứng minh vai trò điều trị với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR dương tính thông qua một loạt nghiên cứu nổi bật: AURA3[1], FLAURA[2] hay ADAURA[3] dựa theo kết quả nghiên cứu này Osimertinib đã được cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép chỉ định sử dụng cho những bệnh nhân có đột biến T790M [4], bước 1 cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR[5] hoặc nhóm bệnh nhân giai đoạn IB-IIIa sau phẫu thuật có đột biến gen EGFR(+)[6]. Hiện nay, Osimertinib cũng là thuốc duy nhất được FDA cấp phép sử dụng cho nhóm bệnh nhân có đột biến gen T790M. Quần thể bệnh nhân nghiên cứu gồm các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR là yếu tố đã được chứng minh giúp tăng đáp ứng với Osimertinib. Tỷ lệ đáp ứng bệnh cao đạt chiếm 70,9%, tỷ lệ này tương tự kết quả nghiên cứu FLAURA với 80% số bệnh nhân nhánh điều trị Osimertinib có đáp ứng. Khi so với các nhóm thuốc TKI thế hệ 1 thì ưu thế lại càng thấy rõ ràng với 1 trường hợp bệnh nhân có đột biến T790M ngay khi bắt đầu điều trị với mức đánh giá đáp ứng được đánh giá là hoàn toàn và cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu thời gian PFS là 38,4 tháng. Phân tích dưới nhóm 2 yếu tố: Loại đột biến gen (L858R trên exon 21 và Del trên exon 19) và giới cho thấy 2 yếu tố này không làm ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng với mức có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Thời gian bệnh không tiến triển trung vị trong nghiên cứu là 15,67 tháng, kết quả này thấp hơn so với kết

quả PFS của nghiên cứu FLAURA là 18,9 tháng nhưng theo chúng tôi lại khá phù hợp: Thứ nhất là ngay trong nghiên cứu FLAURA thì với nhóm dân số châu Á thì PFS trung vị chỉ là 16,5 tháng [7], thứ hai có lẽ là do thời gian nghiên cứu theo dõi của chúng tôi chưa đủ dài và số lượng bệnh nhân còn khiêm tốn nên thời gian PFS trung vị chưa đầy đủ. Khi phân tích dưới nhóm các yếu tố ảnh hưởng đến PFS: Giới, loại đột biến gen (L858R với Del exon 19) thì cho thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu này, tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm tỷ lệ 48,4% nhưng chủ yếu là độ I, ít gây ảnh hưởng đến cuộc sống sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Tác dụng trên hệ huyết học và chức năng gan thì nhiều nhất là tăng men gan với 25,8%, nhưng chỉ là tăng độ I, không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng độ III và IV cũng như không cần can thiệp gì.

Qua những đặc điểm trên khẳng định rõ ràng hơn hiệu quả của thuốc Osimertinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn.

5. KẾT LUẬN

Osimertinib là thuốc kháng Tyrosin kinase cho tỷ lệ đáp ứng cao đồng thời có ý nghĩa kéo dài PFS với bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR giai đoạn muộn, đặc biệt khi so sánh với các thuốc thế hệ 1 thì lợi ích trên các bệnh nhân có đột biến T790M là rất rõ rệt. Ngoài hiệu quả rõ ràng thì đường dùng qua đường uống thuận lợi, an toàn cho người bệnh đồng thời tránh được các độc tính tích lũy, nên điều trị bằng Osimertinib là liệu pháp rất triển vọng cho bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi hoặc có thể trạng kém không cho phép hóa trị toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al., Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 2017, 629–640.
- [2] Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378(2), 2018, 113–125.
- [3] Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. et al., Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383(18), 2020, 1711–1723.
- [4] FDA Approves Tagrisso (osimertinib) for EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tagrisso-osimertinib-egfr-t790m-mutation-positive-non-small-cell-lung-cancer-4297.html>>, accessed: 29/09/2022.
- [5] FDA Approves Tagrisso (osimertinib) as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tagrisso-osimertinib-first-line-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-4727.html>>, accessed: 24/09/2022.
- [6] Tagrisso Approved in the US for the Adjuvant Treatment of Patients with Early-Stage EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.com*, <<https://www.drugs.com/newdrugs/tagrisso-approved-us-adjuvant-patients-early-stage-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-5411.html>>, accessed: 29/09/2022.
- [7] Onoi K., Kaneko Y., Uchino J. Osimertinib in first line setting: For Asian patients. *Transl Lung Cancer Res*, 8(4), 2019.

