

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 BẰNG OSIMERTINIB Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI MẮC UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Đinh Thị Lan Anh¹, Lê Thị Yến^{1,2,3}, Nguyễn Hoàng Anh²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và độc tính của osimertinib bước 1 ở bệnh nhân (BN) cao tuổi mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn có đột biến EGFR. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 51 BN ≥ 65 tuổi mắc UTPKTBN, giai đoạn IIIC - IV, điều trị bước 1 bằng osimertinib tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 - 5/2025. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 82,4% và kiểm soát bệnh đạt 96,1%. Ở nhóm di căn não, ORR đạt 76,2% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 100%. Trung vị sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) lần lượt là 26,7 tháng và 46,8 tháng; tỷ lệ PFS và OS tại thời điểm 3 năm tương ứng là 45,4% và 76,9%. Không ghi nhận yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS trong phân tích đa biến. Độc tính chủ yếu độ 1 - 2, không ghi nhận độc tính độ 3 - 4; 1 trường hợp viêm phổi kẽ độ 1. **Kết luận:** Osimertinib bước 1 cho thấy hiệu quả cao và dung nạp tốt ở BN cao tuổi UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR.

Từ khóa: Osimertinib; Người cao tuổi; Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Đột biến EGFR.

TREATMENT OUTCOMES OF FIRST-LINE OSIMERTINIB IN ELDERLY PATIENTS WITH ADVANCED EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of first-line osimertinib in elderly patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** This retrospective-prospective descriptive study included 51 patients aged ≥ 65 years with stage IIIC-IV NSCLC harboring EGFR mutations, treated with

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Yến (leyenbv@gmail.com)

Ngày nhận bài: 18/4/2016

Ngày được chấp nhận đăng: 23/6/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i8.2086>

first-line osimertinib at K Hospital from May 2019 to May 2025. **Results:** The objective response rate (ORR) was 82.4%, and the disease control rate (DCR) was 96.1%. Among patients with brain metastases, ORR was 76.2%, and DCR was 100%. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 26.7 and 46.8 months, respectively. The 3-year survival rates were 45.4% for PFS and 76.9% for OS. No independent prognostic factors for OS were identified in multivariable analysis. Adverse events were mainly grade 1 - 2, with no grade 3 - 4 toxicities observed; one case of grade 1 interstitial lung disease was reported. **Conclusion:** First-line osimertinib demonstrated high efficacy and good tolerability in elderly patients with EGFR-mutant advanced NSCLC.

Keywords: Osimertinib; Elderly patients; Lung cancer; EGFR mutation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu, trong đó, UTPKTBN chiếm khoảng 80% [1]. Với xu hướng già hóa dân số hiện nay, tỷ lệ BN cao tuổi mắc bệnh ngày càng tăng, với khoảng 70% các ca mới được chẩn đoán ở độ tuổi ≥ 65 [2]. Ở BN có đột biến EGFR, một đặc điểm sinh học thường gặp, chiếm khoảng 40 - 60% tại châu Á, các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) được xem là lựa chọn nền tảng điều trị [3]. Từ năm 2019, dựa trên kết quả thử nghiệm pha 3 FLAURA, osimertinib đã trở thành tiêu chuẩn điều trị bước 1 cho UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR, với thời gian OS đạt 38,6 tháng, vượt trội so với các thuốc TKI thế hệ 1 và 2 [4]. Năm 2023, thử nghiệm FLAURA2 cho thấy phối hợp osimertinib với hóa chất giúp cải thiện thêm thời gian PFS nhưng đồng thời làm tăng đáng kể các độc tính $\geq$ độ 3 [5].

Ở BN cao tuổi, việc kết hợp hóa chất với osimertinib là một thách thức do sự hiện diện của các bệnh lý kèm theo, chức năng cơ quan suy giảm và thể trạng kém hơn, dẫn đến khó dung nạp điều trị. Tại Việt Nam, phác đồ phối hợp theo FLAURA2 áp dụng còn hạn chế, trong khi đơn trị liệu osimertinib vẫn được sử dụng phổ biến trong thực hành. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy phác đồ điều trị osimertinib trên BN cao tuổi vẫn có thể gây một số độc tính đáng chú ý như viêm phổi kẽ hoặc độc tính tim mạch, có thể dẫn đến giảm liều hoặc ngừng điều trị [6]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều dữ liệu về điều trị osimertinib trên nhóm BN cao tuổi. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá hiệu quả điều trị và độc tính của osimertinib trong điều trị bước 1 ở BN cao tuổi (≥ 65 tuổi) UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 51 BN cao tuổi mắc UTPKTBN được điều trị bước 1 bằng osimertinib tại Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 5/2019 - 5/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ≥ 65 tuổi, chẩn đoán xác định UTPKTBN, giai đoạn IIIC - IV (AJCC, 2017), có đột biến EGFR, điều trị bước 1 bằng osimertinib; có tổn thương đích theo RECIST 1.1; có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN bỏ điều trị không vì lý do chuyên môn; mắc ung thư khác; mắc các bệnh lý nặng đe dọa tử vong (suy tim, suy thận, suy gan nặng...)

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu*: Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp thuận tiện, bao gồm toàn bộ BN đáp ứng tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu, tổng số là 51 BN.

* *Các biến số nghiên cứu*:

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Tuổi, giới tính, chỉ số toàn trạng, tiền sử hút thuốc, bệnh phổi hợp, giai đoạn bệnh, vị trí di căn, loại đột biến EGFR.

Kết quả điều trị: Đáp ứng điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST

1.1 bằng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ mỗi 3 tháng hoặc sớm hơn nếu có dấu hiệu lâm sàng gợi ý tiến triển bệnh rõ; tỷ lệ đáp ứng khách quan, tỷ lệ kiểm soát bệnh; thời gian PFS, OS.

Độc tính liên quan điều trị: Phân độ theo CTCAE 5.0, gồm độc tính huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) và ngoài huyết học (tiêu chảy, ban da, viêm quanh móng, kéo dài khoảng QT hiệu chỉnh (QTc), viêm phổi kẽ, tăng men gan, tăng creatinine...).

* *Các bước tiến hành*: Thu thập dữ liệu từ bệnh án và theo dõi trong điều trị.

* *Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu*: Osimertinib 80mg, uống 1 lần/ngày.

* *Xử lý số liệu*: Dữ liệu được xử lý bằng SPSS 22.0 theo các thuật toán thống kê. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Chọn ngưỡng $p < 0,25$ trong phân tích đơn biến đưa vào mô hình Cox đa biến nhằm hạn chế các yếu tố có ý nghĩa tiềm tàng theo khuyến cáo của Hosmer và Lemeshow.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học và theo các quy định của Bệnh viện K. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 51 BN, thời gian theo dõi trung vị là 40,9 tháng.

Bảng 1. Các đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

Đặc điểm	Giá trị, n (%) / $\bar{X}$ (Min - Max)
Tuổi (năm)	70,4 (65 - 85)
Nhóm tuổi	
65 - 69	26 (51,0)
≥ 70	25 (49,0)
Giới tính	
Nam	25 (49,0)
Nữ	26 (51,0)
Hút thuốc lá	
Có	21 (41,2)
Không	30 (58,8)
Chỉ số toàn trạng theo ECOG	
0 - 1	43 (84,3)
≥ 2	8 (15,7)
Bệnh phổi hợp	
Có	24 (47,1)
Không	27 (52,9)
Mô bệnh học	
Carcinoma tuyến	49 (96,1)
UTPKTBN, NOS	2 (3,9)
Loại đột biến EGFR	
DEL19	27 (52,9)
L858R	17 (33,3)
Đột biến hiếm/kép	7 (13,8)
Giai đoạn	
IIIC	3 (5,9)
IV	48 (94,1)
Số cơ quan di căn	
0 - 2	32 (62,7)
≥ 3	19 (37,3)
Di căn não	
Có	21 (41,2)
Không	30 (58,8)
Xạ não phổi hợp từ đầu (n = 21)	
Có	8 (38,1)
Không	13 (61,9)

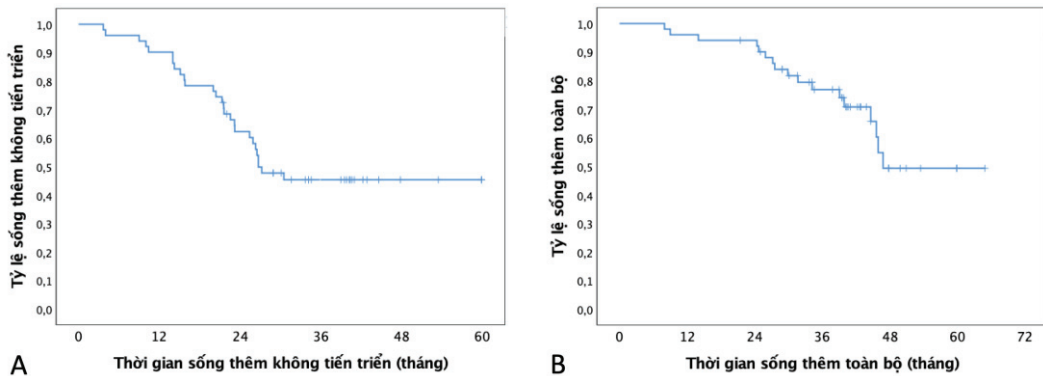
(NOS: Not otherwise specified - Không phân loại, đặc hiệu khác)

Tuổi trung bình của BN là 70,4, phân bố gần tương đương giữa hai nhóm tuổi (65 - 69 và ≥ 70 tuổi) và giữa hai giới. Phần lớn BN có toàn trạng ECOG 0 - 1 và 47,1% BN có bệnh phổi hợp. Tỷ lệ hút thuốc là 41,2%. Đột biến thường gặp là DEL19 (52,9%) và L858R (33,3%). Di căn não ban đầu là 41,2%, tỷ lệ xạ não phổi hợp là 38,1%.

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan.

Mức độ đáp ứng	Chung, n (%)	Tại não, n (%)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	1 (2,0)	10 (47,6)
Đáp ứng một phần (PR)	41 (80,4)	6 (28,6)
Bệnh ổn định (SD)	7 (13,7)	5 (23,8)
Bệnh tiến triển (PD)	2 (3,9)	0 (0)
Đáp ứng khách quan (ORR = CR + PR)	42 (82,4)	16 (76,2)
Kiểm soát bệnh (DCR = CR + PR + SD)	49 (96,1)	21 (100)
Tổng	51 (100)	21 (100)

Đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (80,4%); tỷ lệ tiến triển thấp (3,9%). Ở nhóm di căn não, ORR đạt 76,2%, không có tiến triển tại não.



Biểu đồ 1. Thời gian PFS (A) và OS (B).

Bảng 3. Thời gian PFS và OS tại các thời điểm.

Chỉ số	PFS	OS
Trung vị (tháng)	26,7	46,8
Tỷ lệ 2 năm (%)	62,3	94,1
Tỷ lệ 3 năm (%)	45,4	76,9
Số biến cố (ca)	27	17

Tại thời điểm phân tích, có 27 ca tiến triển và 17 ca tử vong; trung vị PFS và OS lần lượt là 26,7 tháng và 46,8 tháng. Tại thời điểm 2 năm và 3 năm, tỷ lệ PFS là 62,3% và 45,4% trong khi tỷ lệ OS tương ứng là 94,1% và 76,9%.

Bảng 4. Thời gian PFS và OS theo yếu tố tiên lượng.

Yếu tố tiên lượng	Số BN n (%)	Trung vị PFS (tháng)	p	Trung vị OS (tháng)	p
Tuổi					
65 - 69	26 (51)	NR	0,51	NR	0,21
≥ 70	25 (49)	26,3		45,6	
Giới tính					
Nam	25 (49)	26,3	0,05	45,9	0,29
Nữ	26 (51)	NR		NR	
Hút thuốc lá					
Có	21 (41,2)	25,9	0,08	NR	0,67
Không	30 (58,8)	NR		45,9	
Chỉ số toàn trạng					
0 - 1	43 (84,3)	26,9	0,96	NR	0,23
≥ 2	8 (15,7)	26,7		45,6	
Bệnh phổi hợp					
Có	24 (47,1)	21,5	0,21	44,6	0,10
Không	27 (52,9)	NR		NR	
Đột biến EGFR					
DEL19 hoặc L858R	44 (86,2)	30,5	0,13	NR	0,02
Đột biến hiếm/kép	7 (13,8)	15,7		39,1	
Số cơ quan di căn					
0 - 2	32 (62,7)	NR	0,09	NR	0,03
≥ 3	19 (37,3)	23,1		45,6	
Di căn não					
Có	21 (41,2)	26,9	0,39	NR	0,66
Không	30 (58,8)	30,5		45,9	

(NR: Not reached - Chưa đạt được)

Loại đột biến EGFR và số cơ quan di căn liên quan có ý nghĩa thống kê với OS trong phân tích đơn biến. Không ghi nhận yếu tố liên quan với PFS.

Chúng tôi đưa các yếu tố có $p < 0,25$ trong phân tích đơn biến với OS vào mô hình Cox đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập, kết quả như sau:

Bảng 5. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng thời gian OS.

Yếu tố	p	HR	95%CI
Tuổi (65 - 69/ $\geq$ 70)	0,79	1,16	0,39 - 3,46
Chỉ số toàn trạng (0 - 1/ $\geq$ 2)	0,53	1,43	0,46 - 4,39
Bệnh phổi hợp (có/không)	0,11	0,24	0,07 - 1,17
Đột biến EGFR (DEL19 hoặc L858R/hiếm, kép)	0,51	1,54	0,44 - 5,35
Số lượng cơ quan di căn (0 - 2/ $\geq$ 3)	0,06	2,65	0,95 - 7,43

Không ghi nhận yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê với OS.

Bảng 6. Các độc tính của thuốc.

Độc tính	Tất cả các độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	n (%)				
Ngứa da	9 (17,6)	7 (13,7)	2 (3,9)	0	0
Khô da	10 (19,6)	6 (11,8)	4 (7,8)	0	0
Ban da	10 (19,6)	9 (17,6)	1 (2,0)	0	0
Viêm quanh móng	8 (15,7)	2 (3,9)	6 (11,8)	0	0
Viêm miệng	4 (7,8)	4 (7,8)	0	0	0
Tiêu chảy	12 (23,5)	11 (21,5)	1 (2,0)	0	0
Buồn nôn	6 (11,7)	4 (7,8)	2 (3,9)	0	0
Giảm bạch cầu	5 (9,8)	4 (7,8)	1 (2,0)	0	0
Giảm tiểu cầu	4 (7,8)	3 (5,8)	1 (2,0)	0	0
Thiếu máu	4 (7,8)	3 (5,8)	1 (2,0)	0	0
Tăng men gan	7 (13,7)	5 (9,8)	2 (3,9)	0	0
Tăng creatinine	9 (17,6)	8 (15,7)	1 (2,0)	0	0
Viêm phổi kẽ	1 (2,0)	1 (2,0)	0	0	0

Độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình (độ 1 - 2), thường gặp nhất là tiêu chảy (23,5%), khô da và ban da (19,6%). Không ghi nhận độc tính độ 3 - 4. Có một trường hợp viêm phổi kẽ độ 1 (2,0%).

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng của quần thể BN trong nghiên cứu tương đồng với các dữ liệu thực tế ở châu Á. Tuổi trung bình là 70,4, phản ánh xu hướng già hóa dân số. Chiếm ưu thế là carcinoma tuyến (96,1%) và các đột biến thường gặp như DEL19, L858R. Đây là đặc điểm sinh học quan trọng dự đoán đáp ứng tốt với các thuốc TKI [7]. Mặc dù phần lớn BN (84,3%) có tình trạng toàn thân tốt với ECOG 0 - 1 trong khi 47,1% BN có bệnh phổi hợp, cho thấy vai trò phù hợp của osimertinib đơn trị ở nhóm này. Tỷ lệ di căn não tương đối cao (41,2%) cũng nhấn mạnh lợi thế của osimertinib nhờ khả năng thâm nhập hàng rào máu não và kiểm soát nội sọ tốt hơn so với các thuốc TKI thế hệ trước [4, 6].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ ORR đạt 82,4% và tỷ lệ DCR đạt 96,1%. Kết quả này tương đương với thử nghiệm FLAURA (ORR khoảng 80%) [4] cũng như các dữ liệu đời thực từ nghiên cứu HOT2002 trên BN $\geq$ 75 tuổi tại Nhật Bản (ORR: 75,2%) và nghiên cứu đa trung tâm FLOWER tại châu Âu (ORR: 73% và DCR: 96%) [6, 9]. Hiệu quả trên hệ thần kinh trung ương trong nghiên cứu của chúng tôi cũng được ghi nhận. Mặc dù chỉ có 38,1% nhóm di căn não được xạ não từ đầu, ORR đạt 76,2% và DCR đạt 100%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn

đạt 47,6%, không ghi nhận tiến triển nội sọ trong thời gian theo dõi. Kết quả này cho thấy osimertinib có hiệu quả đáng kể trên tổn thương thần kinh trung ương trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn nhỏ, nghiên cứu chưa tiến hành phân tích so sánh theo chiến lược điều trị tại não, vai trò hoãn xạ não cần được đánh giá thêm trong các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn. So với phân tích dưới nhóm di căn não trong FLAURA có ORR khoảng 66%, kết quả này cho thấy khả năng kiểm soát tổn thương nội sọ của osimertinib trong nghiên cứu tương đối khả quan.

Về thời gian sống thêm, trung vị PFS và OS lần lượt đạt 26,7 và 46,8 tháng. Trong thử nghiệm FLAURA, PFS và OS trung vị lần lượt là 18,9 và 38,6 tháng; trong nghiên cứu HOT2002 trên BN $\geq$ 75 tuổi và FLOWER ghi nhận PFS lần lượt là 19,4 tháng và 18,9 tháng [4, 6, 9]. So với các số liệu này, kết quả của chúng tôi có xu hướng cao hơn. Sự khác biệt có thể liên quan đến đặc điểm BN nghiên cứu: Tỷ lệ đột biến DEL19 cao, gánh nặng bệnh thấp (62,7% di căn $\leq$ 2 cơ quan) và đa số có ECOG 0 - 1 (84,3%), là các yếu tố liên quan đến tiên lượng tốt hơn. Tỷ lệ OS tại thời điểm 3 năm đạt 76,9%, cao hơn so với khoảng 54% trong FLAURA [4]. Trong phân tích đơn biến, loại đột biến EGFR có xu hướng

liên quan đến OS với lợi ích cao hơn ở nhóm đột biến thường gặp, phù hợp với các dữ liệu từ FLAURA và các nghiên cứu trước đó [3, 4, 8]. Tuy nhiên, phân tích Cox đa biến không ghi nhận yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS, tương tự kết quả nghiên cứu HOT2002 trên BN $\geq$ 75 tuổi tại Nhật Bản [6].

Nghiên cứu này không ghi nhận độc tính độ 3 - 4, cho thấy khả năng dung nạp tốt ở người cao tuổi. So với tỷ lệ biến cố độ $\geq$ 3 trong thử nghiệm FLAURA là 42% và nghiên cứu HOT2002 là 41,7%, kết quả này gợi ý độ an toàn thuận lợi hơn [4, 6]. Các độc tính thường gặp nhất là tiêu chảy (23,5%) và độc tính da (19,6%), với tỷ lệ thấp hơn so với thử nghiệm FLAURA (lần lượt là 60% và 59%). Chúng tôi ghi nhận một ca viêm phổi kẽ độ 1, được ngừng điều trị và theo dõi. Nhìn chung, độc tính chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1 - 2). Do một phần dữ liệu được thu thập hồi cứu, một số triệu chứng cơ năng hoặc độc tính thoáng qua có thể chưa được ghi nhận đầy đủ như trong các thử nghiệm lâm sàng. Bên cạnh đó, đa số BN trong nhóm nghiên cứu có tình trạng toàn thân tốt (84,3% có ECOG 0 - 1) và được đánh giá kỹ chức năng cơ quan trước điều trị, điều này có thể góp phần làm giảm tỷ lệ độc tính nặng ghi nhận được. Các nghiên cứu gần đây như FLAURA2 cho thấy phối hợp hóa chất

làm tăng đáng kể độc tính độ 3 trở lên, cho thấy osimertinib đơn trị liệu vẫn là lựa chọn phù hợp ở nhóm BN cao tuổi [4]. Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế: Cỡ mẫu chưa đủ lớn và nghiên cứu đơn trung tâm làm ảnh hưởng đến khả năng khái quát; thiết kế thu thập dữ liệu một phần hồi cứu dẫn đến chưa đánh giá đầy đủ một số thông tin, đặc biệt là các độc tính ít gặp.

KẾT LUẬN

Điều trị osimertinib bước 1 cho thấy hiệu quả cao và dung nạp tốt ở BN cao tuổi mắc UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR, là lựa chọn phù hợp trong thực hành lâm sàng.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả cảm ơn các BN đã tham gia nghiên cứu; cảm ơn Bệnh viện K đã tạo điều kiện hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hardavella G, Frille A, Chalela R, et al. How will lung cancer screening and lung nodule management change the diagnostic and surgical lung cancer landscape? *Eur Respir Rev.* 2024; 33(172):230232. DOI: 10.1183/16000617.0232-2023.
2. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin*

Oncol. 2018; 45(4):220-225. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.08.007.

3. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol.* 2013; 24(9):2371-2376. DOI: 10.1093/annonc/mdt205.

4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2):113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.

5. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023; 389(21):1935-1948. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434.

6. Yamamoto G, Asahina H, Honjo O, et al. First-line osimertinib in elderly patients with epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small

cell lung cancer: A retrospective multicenter study (HOT2002). *Sci Rep.* 2021; 11(1):23140. DOI:10.1038/s41598-021-02561-z.

7. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011; 29(15):2066-2070. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6181.

8. Chen T, Zhou F, Jiang W, et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2019; 11(6). DOI: 10.21037/jtd.2019.06.24.

9. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, et al. First-line osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: Outcome and safety in the real world: FLOWER study. *Oncologist.* 2022; 27(2):87-e115. DOI: 10.1002/onco.13951.