

CHARACTERISTICS OF EGFR MUTATIONS IN PATIENTS WITH ADENOCARCINOMA LUNG CANCER UNDERGOING SURGERY AT NATIONAL LUNG HOSPITAL IN 2022

Nguyen Si Khanh, Nguyen Huy Binh, Dang Duy Duc*,
Nguyen Duc Tuyen, Vu Quy Duong, Le Xuan Hieu, Dinh Van Luong

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

Received: 26/02/2024

Revised: 11/03/2024; Accepted: 28/03/2024

ABSTRACT

Background: Lung cancer is increasingly being detected early, and surgical treatment has a very high survival rate of over 5 years. However, there are still some recurrences after surgery, leading to changes in treatment strategies before and after surgery. In addition to chemotherapy, there are also immunotherapy methods and tyrosine kinase inhibitors. In particular, EGFR mutation testing plays an important role in providing treatment strategies before and after surgery.

Objective: Evaluate gene mutation testing in adenocarcinoma lung cancer patients treated surgically at the National Lung Hospital.

Subjects and methods: Lung cancer patients diagnosed by histopathology. In which, EGFR gene mutations were determined using Viennalab's Strip Assay method from biopsy or surgical specimens at the Department of Pathology of the National Lung Hospital.

Results: 40 patients were tested for EGFR gene mutations. Among them, 24/40 patients were EGFR positive. 9 patients are positive on Exon 19, 15 patients are positive on Exon 21

Conclusion: From the above results, it shows that EGFR mutation testing in lung cancer patients and the possibility of surgery is a factor in assessing prognosis and providing treatment possibilities before and after surgery.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR gene mutation,

*Corresponding author
Email address: Dangduyduc225@gmail.com
Phone number: (+84) 979954159
<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1131>



ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN EGFR NHỮNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN ĐƯỢC PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG NĂM 2022

Nguyễn Sĩ Khánh, Nguyễn Huy Bình, Đặng Duy Đức*,
Nguyễn Đức Tuyền, Vũ Quý Dương, Lê Xuân Hiếu, Đinh Văn Lượng

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

Ngày nhận bài: 26/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 11/03/2024; Ngày duyệt đăng: 28/03/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi hiện nay càng ngày càng được phát hiện sớm, điều trị phẫu thuật sớm cho tỷ lệ sống trên 5 năm là rất cao. Tuy nhiên vẫn còn một số tái phát sau phẫu thuật dẫn đến việc thay đổi chiến lược điều trị trước và sau phẫu thuật. Ngoài liệu pháp hoá trị còn có thêm các phương pháp miễn dịch trị liệu và thuốc ức chế tyrosin kinase. Trong đó xét nghiệm đột biến gen EGFR đóng vai trò quan trọng trong việc đưa ra các chiến lược điều trị trước và sau phẫu thuật.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá đột biến gen ở những bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Trong đó xác định đột biến gen EGFR bằng phương pháp Realtime PCR từ các mẫu bệnh phẩm sinh thiết hoặc mẫu mổ tại Khoa giải phẫu bệnh Bệnh viện Phổi Trung ương.

Kết quả: 40 bệnh nhân được làm xét nghiệm đột biến gen EGFR. Trong đó có 24/40 bệnh nhân có EGFR dương tính. 9 BN dương tính trên Exon 19, 15 BN dương tính trên Exon 21.

Kết luận: Từ kết quả trên cho thấy xét nghiệm đột biến EGFR ở những bệnh nhân ung thư phổi còn khả năng phẫu thuật là yếu tố đánh giá được tiên lượng và đưa ra khả năng điều trị trước và sau phẫu thuật.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen EGFR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi biểu mô tuyến là một trong những ung thư nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở Việt Nam và cũng là một trong những ung thư có tỷ lệ di căn xa cao như di căn não, di căn xương... Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên di căn xa vẫn là nguyên nhân gây tàn phế, tử vong và giảm chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư phổi.

Gần 30% bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) có bệnh ở giai đoạn sớm có thể phẫu thuật được [1]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật rất cao: Có tới 50% bệnh nhân bị ung thư phổi tái phát trong vòng 5 năm, điều này dẫn đến các chiến lược điều trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ cần có sự thay đổi [2]. Hiện nay,

ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn IB-IIIa đã được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, điều trị hỗ trợ hóa trị được khuyến cáo. Tuy nhiên, lợi ích sống sót sau 5 năm của hóa trị hỗ trợ vẫn còn hạn chế [3]. Do đó, một số liệu pháp hỗ trợ và tân bổ trợ đã được chứng minh là có hiệu quả cho những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn sớm có chỉ định phẫu thuật, chẳng hạn như liệu pháp miễn dịch và thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI). Ví dụ, thử nghiệm ADAURA mang tính bước ngoặt gần đây đã dẫn đến sự chấp thuận của osimertinib, một TKI thế hệ thứ ba, như một phương pháp điều trị hỗ trợ sau khi cắt bỏ hoàn toàn ở những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn IB-IIIa có EGFR exon 19 bị xóa hoặc đột biến thay thế L858R. [4].

*Tác giả liên hệ

Email: Dangduyduc225@gmail.com

Điện thoại: (+84) 979954159

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1131>

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

Những nghiên cứu gần đây tại Việt Nam cho thấy có một số lượng lớn bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến mang đột biến EGFR và đa phần trong số này là các đột biến đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKI - tyrosin kinase inhibitors). Bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến mang đột biến EGFR dương tính nếu điều trị bước một với TKI thì tỷ lệ đáp ứng cao (55-82%) với thời gian sống trung vị 8,9-13,3 tháng và thời gian sống toàn bộ trung bình là 17,5 tháng gấp 2 lần so với phác đồ thông thường [5]. Do vậy, kết quả xét nghiệm đột biến gen EGFR ở những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn sớm sẽ cung cấp thêm các thông tin giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng chính xác hơn và có phương pháp điều trị phù hợp. Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, tỷ lệ phát hiện sớm và phẫu thuật cho các bệnh nhân ung thư phổi ngày càng tăng. Đây là nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt nếu có các phác đồ phù hợp trong đó có thể sử dụng TKI. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen EGFR ở những bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Phổi Trung ương năm 2022.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu áp dụng thiết kế mô tả loạt bệnh, thực hiện trên tất cả bệnh nhân ung thư phổi có chỉ định và được phẫu thuật cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực (NSLN) cắt thùy phổi, nạo vét hạch tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2022 tới tháng 12/2022. Các bệnh nhân này được chẩn đoán xác định ung thư phổi dựa vào triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng và kết quả mô bệnh học. Các mẫu bệnh phẩm paraffin block (mẫu mổ hoặc mẫu sinh thiết) được sử dụng để

thực hiện xét nghiệm tìm đột biến gen EGFR tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Phổi Trung ương.

Nghiên cứu thực hiện phương pháp chọn mẫu toàn bộ. Theo đó, tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được tiếp cận, giới thiệu về nghiên cứu và mời tham gia. Tổng cộng, đã có 40 bệnh nhân được thu tuyển.

2.2. Nội dung nghiên cứu

Chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn

- Chẩn đoán xác định: Bằng mô bệnh học là ung thư phổi biểu mô tuyến.

- Chẩn đoán giai đoạn: Dựa trên lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, PET/CT, chụp cộng hưởng từ sọ não, xạ hình xương.

- Đặc điểm đột biến gen EGFR: Theo nguyên lý Real-time PCR

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. Nghiên cứu sử dụng phương pháp thống kê y sinh bằng phần mềm SPSS 13.0 để xác định tỷ lệ đột biến gen EGFR, tỷ lệ di căn các cơ quan. Tiếp theo, nghiên cứu sẽ sử dụng thuật toán thống kê logistic để tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen EGFR và đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến trong nhóm nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, tiền sử hút thuốc của bệnh nhân

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình* (TB ± SD) (n=40)		57,05 ± 10,7	
Nhóm tuổi (n=40)	< 60 tuổi	20	50
	≥ 60 tuổi	20	50
Giới tính (n=40)	Nam	17	42,5
	Nữ	23	57,5
Tình trạng hút thuốc lá (n=40)	Có	10	25
	Không	30	75

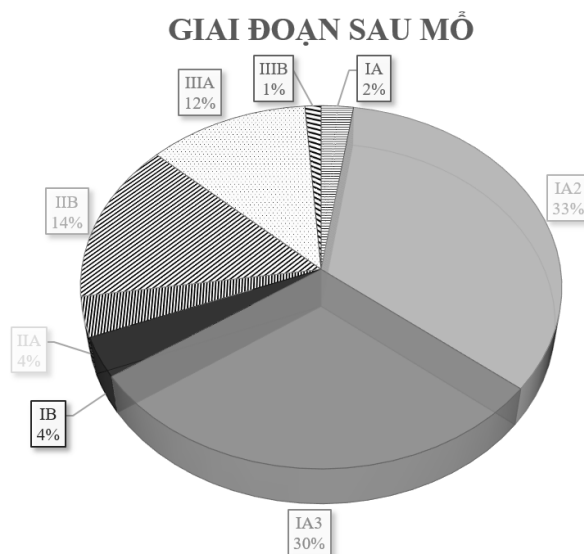
Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 57,05 tuổi, nữ giới chiếm ưu thế hơn so với nam giới (chiếm 57,5%).

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

Bảng 2. Đột biến và typ mô bệnh học

K biểu mô tuyến	Có đột biến	Không có đột biến	Tổng
Typ chế nhầy	1	2	3
Typ không chế nhầy	23	14	37
Tổng cộng	24	16	40

Nhận xét: Trong số có đột biến EGFR thì typ không chế nhầy gặp nhiều hơn typ chế nhầy.

Biểu đồ 1. Phân loại giai đoạn

Nhóm bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn IA chiếm số lượng nhiều nhất

Bảng 3. Tỷ lệ đột biến gen EGFR

Bệnh nhân được làm	Tần số	%
Dương tính	16	40
Âm tính	24	60
Tổng	40	100

Nhận xét: Trong 40 bệnh nhân được làm đột biến gen có phát hiện thấy 24 BN có đột biến EGFR. Tỷ lệ đột biến gen là 60%.

Bảng 4. Đột biến gen và giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Đột biến dương tính	%
IA	28	70
IB	1	2,5
IIA	1	2,5
IIB	5	12,5
IIIA	5	12,5
Tổng	40	100

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến gen chủ yếu ở giai đoạn IA chiếm 70%

Bảng 5. Phân loại đột biến gen

Phân loại	Tần số	%
Exon 19	9	37,5
Exon 21	15	62,5
Tổng	24	100

Tỷ lệ dương tính trên Exon 19 và Exon 21 trong nhóm bệnh nhân làm xét nghiệm đột biến gen lần lượt là 37,5% và 62,5%.

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của các trường hợp nghiên cứu trung bình là 57,05 tuổi. Đây là lứa tuổi chính mắc ung thư phổi tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Như vậy có một nhận xét chung là UTPKTBN gặp chủ yếu ở bệnh nhân trên 50 tuổi và đã hoặc từng hút thuốc lá, trong nghiên cứu này lấy những bệnh nhân có đột biến gen EGFR thì nữ giới chiếm tỷ lệ 57,5% cao hơn nam giới.

Tỷ lệ đột biến gen EGFR: kết quả từ bảng 3 cho thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 60%, cao hơn các nghiên cứu đã được công bố từ trước. Điều này là do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ. Kết quả này tương đương nghiên cứu PIONEER (2012) trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến người Việt Nam là 64,2%. 12 BN trên 40 trường hợp (30%) ở giai đoạn IB-IIIa đáp ứng các tiêu chí xét điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật bằng TKI (L858R hoặc xóa đoạn trên exon 19) [4]. Có 11 trường hợp BN tương đương (27,5%) có đột biến EGFR giai đoạn sớm có tiền sử hút thuốc lá, điều này cho thấy rằng việc lựa chọn làm xét nghiệm đột biến gen ở giai đoạn sớm không nên chỉ dựa vào các đặc điểm lâm sàng như tiền sử hút thuốc lá. Đây cũng là một lý do để xét nghiệm thường quy các đột biến EGFR ung thư phổi giai đoạn sớm cho các bệnh nhân tại Việt Nam.

Liên quan đến tỷ lệ đột biến gen EGFR và các typ mô bệnh học chế nhày và không chế nhày của ung thư biểu mô tuyến rất khác nhau. Bảng 2 cho thấy tỷ lệ đột biến gen chủ yếu gặp ở nhóm ung thư biểu mô tuyến không chế nhày. Trong nhóm có đột biến gen EGFR dương tính thì tỷ lệ ung thư nhày là 1/23 chiếm khoảng 4%, đa số đột biến gen gặp ở nhóm ung thư biểu mô tuyến không chế nhày. Tỷ lệ này cũng tương đương với thông kê báo cáo của các tác giả châu Á khác với tỷ lệ ung thư nhày là 0-5% [5] [6].

Ngoài ra, chúng tôi mô tả về các đặc điểm đột biến EGFR trong những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn sớm. Chúng tôi phát hiện rằng các trường hợp có đột biến EGFR ở giai đoạn sớm chủ yếu là giai đoạn IA khác biệt so với các trường hợp ở giai đoạn muộn về các đặc điểm lâm sàng, di truyền và hình thái. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm đột biến L858R chiếm tỷ lệ

62,5% cao hơn nhóm còn lại. Điều này cũng tương tự như nhóm tác giả nghiên cứu về đặc điểm đột biến gen tại quần thể các nước Tây Âu [8].

Ở các trường hợp có đột biến EGFR ở giai đoạn sớm của chúng tôi, hiện chưa đánh giá được tỷ lệ DFS và OS. Trong hầu hết các trường hợp ung thư phổi sau phẫu thuật, những khối u di căn đã bắt đầu xuất hiện trong vòng 2 năm sau phẫu thuật. Dữ liệu gần đây của các tác giả Trung Quốc cho thấy tỷ lệ tổng sống sót 5 năm là 100% ở bệnh nhân mắc ung thư biểu mô phổi giai đoạn 1A có tổn thương dạng kính mờ được phẫu thuật và tỷ lệ đột biến gen EGFR không phải là yếu tố tiên lượng bệnh [9]. Điều này có thể gợi ý rằng một số khối u có đột biến EGFR là yếu tố dẫn đến việc tiến triển chậm, và các khối u di căn chỉ được xác định sau một thời gian dài theo dõi. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo với dữ liệu sống sót có thể giúp tối ưu hóa thời điểm phẫu thuật và các chiến lược theo dõi của các trường hợp có đột biến EGFR đã được phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi hiện tại chưa tìm thấy sự liên quan giữa đột biến EGFR và các bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá cũng như liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống còn sau phẫu thuật. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi và đánh giá tiếp các yếu tố trên, để từ đó có thể phân loại được thành nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao hay nguy cơ thấp của việc tái phát sau phẫu thuật. Điều này có thể giúp các bác sĩ có thể xác định được đối tượng nào thuộc nhóm nguy cơ cao. Có thể giả định rằng các bệnh nhân 'nguy cơ cao' có thể thu được nhiều lợi ích hơn từ điều trị hỗ trợ TKI so với các bệnh nhân nguy cơ thấp, điều này có thể thay đổi chiến lược điều trị sau phẫu thuật.

Hạn chế chính của nghiên cứu của chúng tôi là kích thước mẫu. Mặc dù chúng tôi đã sàng lọc 40 trường hợp mang đột biến EGFR. Đây là một tập dữ liệu hạn chế, đặc biệt là trong các phân tích sâu. Do đó, phân tích của chúng tôi chưa thể phát hiện ra những sự khác biệt trong các nhóm giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, điều này không hạn chế mục tiêu chính của chúng tôi là xác định tỷ lệ phổ biến của EGFR trong các bệnh nhân giai đoạn sớm.

Tóm lại, tần suất của các đột biến EGFR trong ung thư biểu mô phổi giai đoạn sớm của chúng tôi là 60%, và tỷ lệ phổ biến của các đột biến EGFR đủ điều kiện cho điều trị hỗ trợ ở giai đoạn IB-IIIa, điều này có thể sẽ giúp ích cho các bệnh nhân sau mổ. Vì có thêm lựa chọn điều trị hỗ trợ bằng TKI, đặc biệt là khi lợi ích

đã được chứng minh của osimertinib trong điều trị hỗ trợ [4]. Tuy nhiên, chúng tôi phải nhấn mạnh rằng sàng lọc các đột biến EGFR trong ung thư biểu mô phổi giai đoạn sớm chỉ là một bước đầu tiên. Dữ liệu của chúng tôi góp phần bổ sung vào lượng dữ liệu ngày càng lớn về những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm có đột biến EGFR.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến được phẫu thuật tại Bệnh viện Phổi Trung ương cho thấy: Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến được phẫu thuật là 60%, trong số đó hay gặp hơn là đột biến L858R, typ ung thư biểu mô tuyến không chế nhậy có tỷ lệ đột biến EGFR cao nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Le Chevalier, T. "Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going?." *Annals of Oncology* 21 (2010): vii196-vii198.
- [2] Kratz, Johannes R., et al. "A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies." *The Lancet* 379.9818 (2012): 823-832.
- [3] Pignon, Jean-Pierre, et al. "Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group." *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews* [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2008.
- [4] Wu, Yi-Long, et al. "Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 383.18 (2020): 1711-1723.
- [5] Xu L, Li C, Lu H. Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Transl Cancer Res.* 2019 Dec;8(8):2924-2932
- [6] Cha YJ, Shim HS. Biology of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):508-512.
- [7] Fujimoto D(1), Ueda H, Shimizu R, Kato R, et al (2014). Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 31(5):543-51.
- [8] Hondelink, Liesbeth M., et al. "Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European cohort: Implications for adjuvant therapy." *European Journal of Cancer* 181 (2023): 53-61.
- [9] Li, Ming, et al. "Pan-driver-negatives versus epidermal growth factor receptor mutants for C-stage IA lung adenocarcinoma with ground-glass opacity." *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 28.5 (2022): 320-328.