

## CLINICAL FEATURES, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF TARGET TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH DOUBLE MUTATIONS OF THE EGFR GENE PERIOD 2019-2023

Le Tu Linh<sup>1,2</sup>, Dinh Van Luong<sup>1,2</sup>, Le Van Quang<sup>2,4</sup>, Nguyen Hoang Anh<sup>2</sup>,  
Le Ngoc Minh Thu<sup>2</sup>, Hoang Huy Anh<sup>2</sup>, Nguyen Dieu My<sup>2</sup>, Nguyen Viet Nhung<sup>3</sup>,  
Nguyen Thi Trang<sup>2\*</sup>, Duong Huu Hieu<sup>1</sup>, Duong Thanh Bo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Lung Hospital - 463 Hoang Hoa Tham Ward, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

<sup>3</sup>University of Medicine and Pharmacy - Hanoi National University - 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>4</sup>K Hospital - 43 Quan Su Ward, Hang Bong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received: 20/02/2024

Revised: 06/03/2024; Accepted: 25/03/2024

### ABSTRACT

**Background:** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) administered as initial therapy enhance the quality of life for individuals diagnosed with EGFR mutation-sensitive non-small cell lung cancer (NSCLC). Our investigation focused on evaluating treatment outcomes among patients with EGFR-mutant NSCLC who exhibit concurrent gene alterations, aiming to ascertain their predictive significance regarding response to EGFR-TKIs treatment.

**Materials and Methods:** A retrospective cohort study was conducted the next gene sequencing (NGS) data from January 2019 to Jun 2023. All patients were categorized into two groups: One comprising individuals with a single EGFR mutation (group 1), and the other consisting of patients with concurrent EGFR mutations (group 2).

**Results:** 109 patients with EGFR mutation showed 72 patients had partial responses (66,1%), one had complete response (0,9%) and 17 patients had stable disease (15,6%); 19 patients had progressive disease (17,4%). The ORR was 67% and DCR was 82,6%. The PFS in the group with single EGFR mutation and concurrent gene alterations group were 15.03 months (CI 95%: 13.17-16.89) and 11.00 months (CI 95%: 9.95-12.05) ( $p=0.001$ ). Among the 43 patients with concomitant mutations, patients with ALK mutation had the longest PFS (13.43 months), followed by other PIK3CA (11.00 months) and the lowest PFS was MET application (4.77 months).

**Conclusion:** This study has demonstrated the concurrent gene alterations in some patients with EGFR mutations, which leads to reduced outcome of EGFR-TKIs. Patients carrying KRAS, BRAF, ROS1, or MET mutations are considered to have less predictive value for positive treatment outcomes.

**Keywords:** Epidermal growth factor receptor (EGFR), concomitant genes, treatment outcome.

---

\*Corresponding author

Email address: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Phone number: (+84) 338788736

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1134>

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHẢM TRÚNG ĐÍCH BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN KÉP GEN EGFR GIAI ĐOẠN 2019-2023

Lê Tú Linh<sup>1,2</sup>, Đinh Văn Lượng<sup>1,2</sup>, Lê Văn Quảng<sup>2,4</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>2</sup>, Lê Ngọc Minh Thu<sup>2</sup>, Hoàng Huy Anh<sup>2</sup>, Nguyễn Diệu My<sup>2</sup>, Nguyễn Việt Nhung<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Trang<sup>2\*</sup>, Dương Hữu Hiếu<sup>1</sup>, Dương Danh Bộ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 P. Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Y dược-ĐH Quốc Gia Hà Nội - 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>4</sup>Bệnh viện K - 43 P. Quán Sứ, Hàng Bông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 06/03/2024; Ngày duyệt đăng: 25/03/2024

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Điều trị nhắm trúng đích cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTP-KTBN) có đột biến EGFR giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào việc đánh giá kết quả điều trị ở những bệnh nhân mắc UTPKTBN có đồng đột biến gen EGFR, từ đó tiên lượng đáp ứng điều trị với thuốc EGFR-TKIs.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu được tiến hành dựa trên bộ dữ liệu giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2023. Tất cả bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: Nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR đơn độc (nhóm 1), và nhóm bệnh nhân có đồng đột biến EGFR (nhóm 2).

**Kết quả:** Trong số 109 bệnh nhân có đột biến EGFR, 72 bệnh nhân đáp ứng một phần (66,1%), 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (0,9%) và 17 bệnh nhân bệnh ổn định (15,6%); 19 bệnh nhân có bệnh tiến triển (17,4%). ORR là 67,0% và DCR là 82,6%. PFS ở nhóm có đột biến EGFR đơn độc và nhóm có đồng đột biến EGFR tương ứng là 15,03 tháng (CI 95%: 13,17-16,89) và 11,00 tháng (CI 95%: 9,95-12,05) ( $p=0,001$ ). Trong số 43 bệnh nhân có đồng đột biến, nhóm mắc thêm đột biến ALK có PFS dài nhất (13,43 tháng), theo sau là nhóm mắc thêm đột biến PIK3CA (11,00 tháng), PFS ở nhóm có thêm đột biến MET thấp nhất (4,77 tháng).

**Kết luận:** Kết quả điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân có đồng đột biến thấp hơn so với bệnh nhân đơn đột biến EGFR. NGS nên thực hiện thường quy ở các bệnh nhân để xác định tình trạng đột biến gen trước khi điều trị đích.

**Từ khóa:** Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, EGFR, đồng đột biến, kết quả điều trị.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) xuất hiện ở khoảng 40-50% bệnh nhân Đông Á mắc ung thư phổi biểu mô tuyến. Bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR giai đoạn tiến triển đã được chứng

minh cải thiện đáng kể khả năng sống sót khi điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase EGFR (EGFR-TKIs) như Erlotinib, Gefitinib hoặc Afatinib so với hóa trị tiêu chuẩn<sup>2,3</sup>. Kết quả điều trị cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân sử dụng các loại thuốc TKIs thế hệ 1,2 khác nhau trong nhóm EGFR-TKIs. Đáng chú ý

\*Tác giả liên hệ

Email: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Điện thoại: (+84) 338788736

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1134>

hơn là những bệnh nhân có đột biến mất đoạn exon 19 hoặc exon 21 có thời gian sống thêm không bệnh (PFS) khoảng 9-13 tháng và tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) nằm trong khoảng 60-70% [1].

Mặc dù có nhiều kết quả khả quan trong quá trình điều trị bằng EGFR-TKIs, song vẫn tồn tại những thách thức như hiện tượng kháng thuốc nguyên phát, đặc biệt ở người Đông Á. Hiện tượng kháng thuốc này đưa ra một số tình huống lâm sàng phức tạp, đòi hỏi thay đổi cách nhìn truyền thống về tình trạng đột biến dẫn đường đơn độc. Các báo cáo gần đây nhấn mạnh tầm quan trọng của các đồng đột biến khác góp phần trong cơ chế kháng thuốc, từ đó giải thích được sự khác biệt trong đáp ứng thuốc của từng bệnh nhân. Các đồng đột biến như khuếch đại HER2, khuếch đại MET, đột biến PIK3CA và đột biến KRAS được coi như những yếu tố tiềm ẩn gây ra tình trạng kháng thuốc nguyên phát trong quá trình điều trị bằng EGFR-TKIs [2][3].

Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của điều trị EGFR-TKIs ở bệnh nhân UTPKTBN có đồng đột biến vẫn chưa được biết đến rộng rãi, các hướng dẫn điều trị hiện nay chưa đưa ra các khuyến nghị cụ thể trong điều trị. Hiện nay sự thiếu hụt về kiến thức này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết của cái nhìn toàn diện về mối quan hệ giữa đồng đột biến gen cụ thể và hiệu quả điều trị bằng EGFR-TKIs. Bởi vì, không chỉ giúp nâng cao khả năng dự đoán kết quả lâm sàng mà còn giúp điều chỉnh chiến lược điều trị tối ưu cho bệnh nhân có đồng đột biến, làm tiền đề cho các phương pháp cá thể hoá điều trị hiệu quả. Mục tiêu chính của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị EGFR-TKIs ở nhóm bệnh nhân này, đồng thời xác định ý nghĩa tiên đoán của các yếu tố đó đối với đáp ứng điều trị EGFR-TKIs của bệnh nhân.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu được thực hiện ở hai Bệnh viện lớn bao gồm Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K Trung ương từ tháng 1 năm 2019 tới tháng 6 năm 2023. Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTPKTBN mang đột biến EGFR mất đoạn exon 19 hoặc đột biến EGFR thay thế 21L85R exon 21.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: (I) đột biến EGFR nhạy cảm với thuốc điều trị đích phát hiện thông qua giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) lấy mẫu từ sinh thiết mô hoặc sinh thiết lỏng; (II) bệnh nhân mắc UTPKTBN được điều trị ban đầu với Gefitinib, Erlotinib, or Afatinib; (III) đáp ứng điều trị được đánh giá sau ít nhất 2 tháng theo dõi.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: (I) bệnh nhân có từ 2 loại ung thư trở lên; (II) không đầy đủ dữ liệu nghiên cứu.

### 2.2. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được xác định mắc ung thư phổi thông qua kết quả mô bệnh học lấy mẫu sinh thiết xuyên thành ngực, và xác định đột biến với NGS. Các bệnh nhân phát hiện đột biến EGFR đơn độc và đồng đột biến EGFR được điều trị với thuốc đích thế hệ 1, 2 như Gefitinib, Erlotinib, và Afatinib (các thuốc đã được FDA cũng như Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt).

#### Các tham số nghiên cứu

Biến đầu ra chính của nghiên cứu là xác suất sống thêm không tiến triển (PFS), xác suất sống thêm toàn bộ (OS). Biến giải thích được ghi nhận bao gồm: Tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, lý do vào viện, triệu chứng lâm sàng, kích thước khối u, mô bệnh học, gia đình, thuốc điều trị, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tác dụng phụ của phác đồ nghiên cứu.

#### Theo dõi, đánh giá kết quả điều trị

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được theo dõi định kỳ các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng 1 tháng/lần, đánh giá tổn thương trên phim CLVT theo tiêu chuẩn RECIST 1.1[4] mỗi 3 tháng/lần.

### 2.3. Phân tích thống kê

Số liệu được thu thập, nhập và mã hoá bằng phần mềm Exel 2010. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê y học, các yếu tố liên quan.

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu được thực hiện theo tuyên ngôn Helsinki và được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội (số 912/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN). Các số liệu được đồng ý thu thập từ Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K Trung ương.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và kết quả giải trình tự gen

Trong quá trình nghiên cứu từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2023, 109 bệnh nhân được lựa chọn và chia thành 2 nhóm. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu được thể hiện qua các bảng sau:

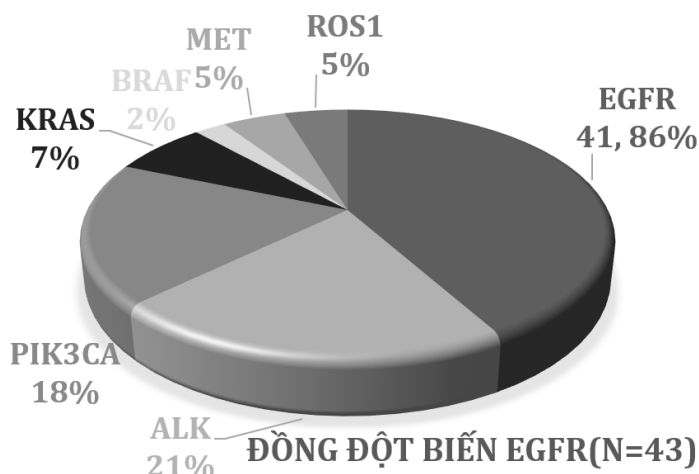
► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

**Bảng 1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân mắc đơn đột biến EGFR và đồng đột biến**

Đặc điểm	Đơn đột biến EGFR (n=66) n (%)	Đồng đột biến (n=43) n (%)	p
<b>Giới</b>			0,02*
Nam	23 (34,8)	25 (58,1)	
Nữ	43 (65,2)	18 (41,9)	
<b>Nhóm tuổi</b>			0,70
<60	29 (43,9)	17 (39,5)	
≥60	37 (56,1)	26 (60,5)	
<b>Tình trạng hút thuốc</b>			0,03*
Không hút thuốc	19 (28,8)	22 (51,2)	
Đã/đang hút thuốc	47 (71,2)	21 (48,8)	
<b>Mô bệnh học</b>			0,40
Biểu mô tuyến	66 (100,0)	42 (97,7)	
Khác	0 (0,0)	1 (2,3)	
<b>Giai đoạn khi điều trị EGFR- TKI</b>			0,74
IIIB	5 (7,6)	4 (9,3)	
IV	61 (92,4)	39 (90,7)	
<b>Loại đột biến EGFR</b>			0,03*
Mất đoạn exon 19	51 (77,3)	24 (55,8)	
Exon 21 L858R	15 (22,7)	17 (39,5)	
Mất đoạn exon 19 & Exon 21 L858R	0 (0,0)	2 (4,7)	
<b>Đánh giá toàn trạng theo PS khi điều trị TKIs</b>			0,56
0-1	65 (98,5)	41 (95,3)	
2-3	1 (1,5)	2 (4,7)	

\*có ý nghĩa thống kê:  $p < 0,05$

Nhận xét: Có 66 bệnh nhân được chẩn đoán có chỉ có đột biến EGFR và 43 bệnh nhân có đồng đột biến. Bệnh nhân nam có đồng đột biến EGFR chiếm 58,1%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm đột biến EGFR đơn độc là 34,8%.



**Biểu đồ 1. Các loại và số lượng đồng đột biến trong nhóm nghiên cứu**

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀

Nhận xét: Đột biến gen ALK và PIK3CA là các đột biến (lần lượt chiếm 21% và 18%), tiếp đến là đột biến kèm theo phổ biến trong nhóm bệnh nhân đồng đột biến (lần lượt chiếm 7,0%), đột biến ROS1 và đột biến MET (5%).

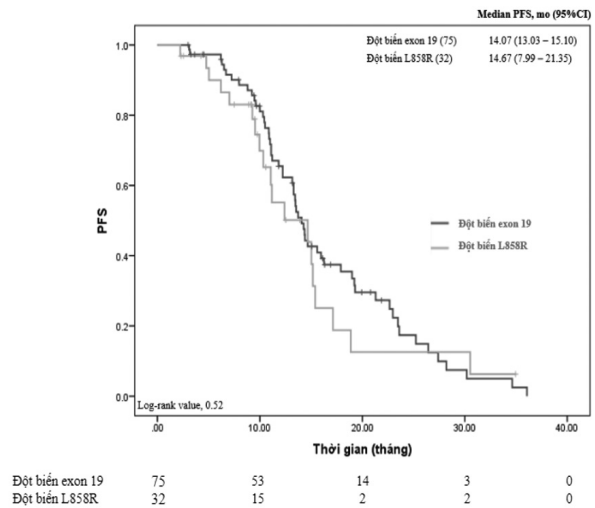
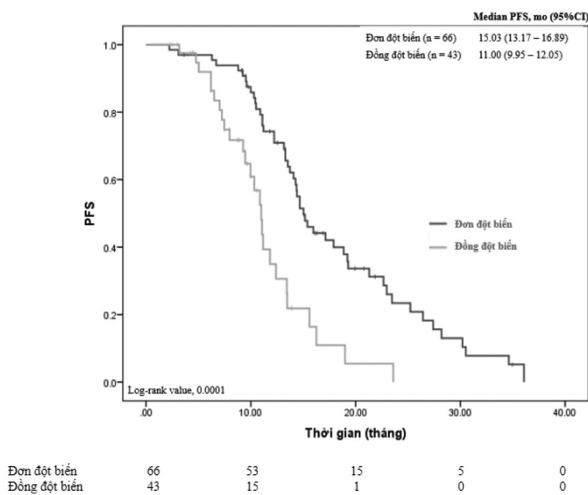
3.2. Phân tích hiệu quả điều trị

**Bảng 2. So sánh hiệu quả điều trị của EGFR-TKI ở nhóm đơn đột biến EGFR và đồng đột biến**

Đáp ứng	Đơn đột biến EGFR (n = 66) n%	Đồng đột biến (n = 43) n%	p
CR	1 (1,5)	0 (0,0)	
PR	43 (65,2)	29 (67,4)	
SD	9 (13,6)	8 (18,6)	
PD	13 (19,7)	6 (14,0)	
ORR (%)	66,7	67,4	1,00
DCR (%)	80,3	86,0	0,61
Trung vị PFS (tháng)	15,03	11,00	0,001*
Trung vị OS (tháng)	NA	39,2	0,131

\*có ý nghĩa thống kê: 0.05

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) của nhóm nghiên cứu là 67,0%, trong khi đó Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 82,6%.

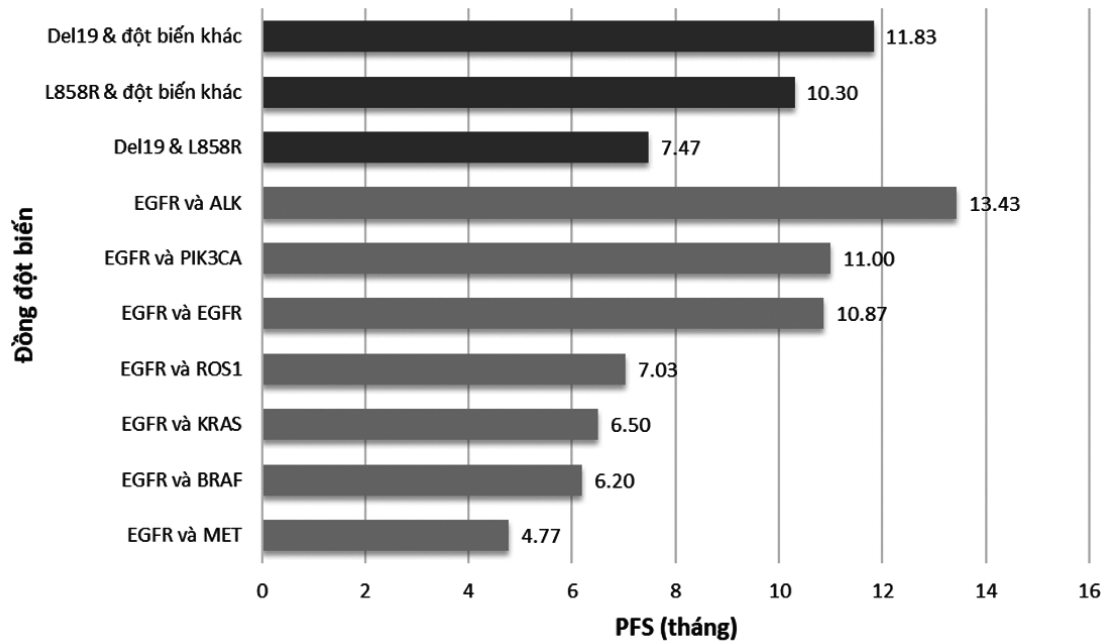


PFS ở 2 nhóm nghiên cứu

Biểu đồ 2. PFS của nhóm đơn đột biến và đồng đột biến

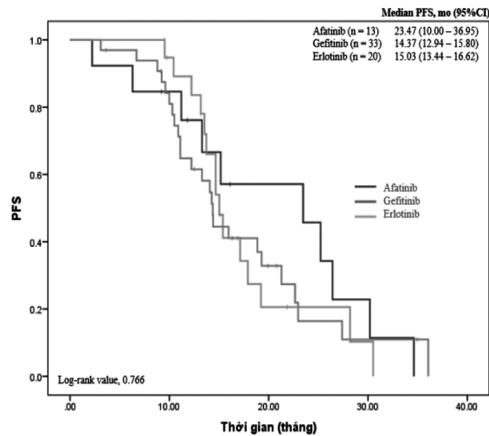
PFS ở nhóm L858R và Del19

► CHUYÊN ĐỀ BỆNH KHÔNG NHIỄM TRÙNG ◀



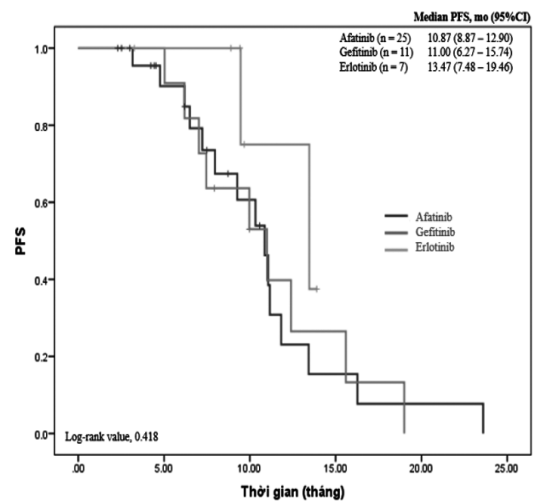
Biểu đồ 3. Kết quả điều trị ở nhóm mắc đồng đột biến gen

Nhận xét: Đồng đột biến PIK3CA và ALK cho kết quả thời gian sống sót trung bình của nhóm mang hai đột biến này tương ứng là 11,00 tháng và 13,43 tháng.



Afatinib	13	10	5	2	0
Gefitinib	33	26	7	2	0
Erlotinib	20	17	3	1	0

Đơn đột biến EGFR



Afatinib	25	17	9	2	1	0
Gefitinib	11	11	4	2	0	0
Erlotinib	7	6	2	2	0	0

Đồng đột biến EGFR

Biểu đồ 4. PFS theo các loại thuốc TKI trên bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm đơn đột biến và đồng đột biến khi điều trị bằng các loại TKIs: Erlotinib, Gefitinib và Afatinib.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu và kết quả giải trình tự gen

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện đột biến gen ở nhóm đơn đột biến EGFR thường xảy ra ở nữ giới (65,2%), đây là điều được khẳng định thông qua các nghiên cứu trên thế giới về tần suất xuất hiện đột biến



gen EGFR. Tuy nhiên trong nhóm đồng đột biến, tỷ lệ đột biến EGFR ở nam giới cao hơn so với nữ giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,02$ ). Mặt khác, tỷ lệ không hút thuốc lá ở nhóm có đồng đột biến cũng cao hơn so với nhóm đơn đột biến EGFR. Sự khác biệt trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu định hướng đến nhóm đối tượng bệnh nhân nam giới, chưa từng hút thuốc có nguy cơ có đồng đột biến EGFR hơn là đột biến EGFR đơn độc [5].

Trước đây, việc phát hiện các đột biến trong UTPKTBN được cho là xảy ra tương đối riêng lẻ, thế nên mối tương quan tiềm tàng giữa hai hoặc nhiều đột biến hướng ung thư vẫn chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng. Hơn nữa, sự hiện diện của một bộ gen được giải mã toàn diện trong kết quả phân tích đã phát hiện một số lượng đáng kể các đột biến đồng thời với EGFR trong UTPKTBN. Trong nhóm bệnh nhân đồng đột biến ( $n=43$ ) tỷ lệ xuất hiện đồng đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp nhất là ALK, PIK3CA. Những loại đột biến này được công bố tỷ lệ xuất hiện đồng thời với đột biến EGFR từ 2-4% tùy thuộc từng nghiên cứu [6]–[8]. Ngoài ra còn những đột biến khác cũng có thể gặp trong thực hành lâm sàng như KRAS, BRAF, ROS1, MET. Hầu hết các đột biến này đã được nghiên cứu và có thuốc điều trị nhắm trúng đích, tuy nhiên chưa có khuyến cáo cụ thể cho những trường hợp bệnh nhân có đồng thời 2 đột biến EGFR và những đột biến này. Tuy nhiên các nghiên cứu hiện nay cũng chỉ ra việc sử dụng thuốc EGFR-TKIs có ảnh hưởng đến kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này. Một lần nữa khẳng định vai trò của NGS là hết sức quan trọng trong việc xác định đột biến gen trước khi điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân UTPKTBN.

#### 4.2. Kết quả điều trị

Dữ liệu của nhóm nghiên cứu cho thấy tần suất đồng đột biến giữa EGFR và các đột biến chủ đạo khác (ALK, ROS1, RET, PIK3CA, BRAF, KRAS, NRAS, BRAF) trong UTPKTBN dẫn đến kết quả PFS kém hơn trong quá trình điều trị TKI so với trong nhóm đơn đột biến EGFR, trong khi tỉ lệ ORR tương tự với nhóm đơn đột biến EGFR và nhóm đồng đột biến (Bảng 2). Nhóm nghiên cứu cũng phát hiện đồng đột biến của 19Del và L858R liên quan đến kết quả điều trị kém. Với bất kỳ trạng thái đồng đột biến nào, các bệnh nhân có đột biến 19Del đều có khả năng phản ứng đáng kể hơn với TKI so với các bệnh nhân L858R. Dữ liệu hiện tại cũng cho thấy hiệu quả điều trị liên quan đến đột biến Del19 gần như tương đương so với đột biến L858R. Phân tích dưới nhóm chúng tôi thấy rằng không có sự khác biệt khi điều trị các loại TKIs: Afatinib, Erlotinib và Gefitinib ở cả 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Điều này phù hợp với nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh trước đó. Theo Liang và cộng sự, thay vì các đột biến đi kèm, một số yếu tố bẩm sinh có thể có thể là nguyên nhân cho sự khác nhau về độ nhạy của 19Del và L858R

đối với EGFR-TKI trên từng cá thể. Tuy nhiên, cơ chế cụ thể cho sự không đồng nhất này vẫn chưa được chắc chắn [9].

Phát hiện này cho thấy sự xuất hiện của các đồng đột biến có thể ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp điều trị nhắm trúng đích, qua đó thiết lập các chỉ số tiên lượng quan trọng cho phản ứng điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng không phải tất cả các bệnh nhân có các đồng đột biến đều gặp phải kết quả điều trị không mong muốn. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) quan sát được ở các bệnh nhân có đồng thời đột biến EGFR với các đột biến ALK và PIK3CA tương tự như các kết quả từ các nghiên cứu chi tập trung vào bệnh nhân có đột biến EGFR gần đây. Trong số những đột biến này, nhóm nghiên cứu thấy rằng ALK, PIK3CA là các đột biến được cho là có kết quả phản ứng với thuốc đích tốt hơn. Điều trị TKI EGFR đầu tay đã cải thiện đáng kể PFS hơn so với việc sử dụng liệu pháp ALK-TKI. Trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu, 9 bệnh nhân có đồng biến EGFR/ALK đã đạt được PFS trung vị khi được điều trị bằng TKI EGFR.

Mặt khác, nhóm bệnh nhân có các đột biến như MET, KRAS, BRAF và ROS1 lại có kết quả điều trị không như mong đợi. Khuếch đại MET và KRAS cũng củng cố thêm các cơ chế kháng thuốc EGFR-TKI. Tỷ lệ khuếch đại MET cơ bản ở bệnh nhân có đột biến EGFR cũng gần như rất ít (3,2%) [10]. Các báo cáo trước đây cho thấy những bệnh nhân này có thể phản ứng với các chất ức chế MET và crizotinib. Đột biến đồng thời liên quan đến BRAF V600E cũng chưa xuất hiện thường xuyên. Tuy nhiên, việc xác định phương pháp điều trị đích tối ưu cho những bệnh nhân đồng đột biến này vẫn chưa chắc chắn do số lượng ca bệnh hạn chế, chủ yếu được ghi nhận trong các báo cáo ca bệnh lâm sàng [11]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có đột biến EGFR kèm theo khuếch đại đồng thời của MET, KRAS và BRAF đã thể hiện kết quả điều trị kém [12, 13]. Trong tương lai, việc xây dựng chiến lược điều trị hiệu quả cho đồng đột biến KRAS, MET và BRAF trong ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR sẽ đòi hỏi các phương pháp sàng lọc phân tử phức tạp hơn và các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế cẩn thận. Do đó, nhóm nghiên cứu đề xuất rằng hóa trị liệu vẫn là phác đồ chuẩn trong điều trị cho bệnh nhân có đột biến KRAS và MET.

Một hạn chế trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu liên quan đến kích thước mẫu nhỏ của các gen đồng thời. Hơn nữa, việc có nhiều loại EGFR TKI để điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển với đột biến EGFR làm tăng độ phức tạp trong việc đánh giá chính xác hiệu quả của các loại thuốc đích. Tần suất đột biến gen và sự thiếu dữ liệu (như được ghi nhận trong các hồ sơ có sẵn) có thể đã ảnh hưởng đến kết quả, mặc dù bị hạn chế bởi thông tin nghiên cứu gốc hạn chế được tích hợp trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm tác giả đề xuất tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu

nhien (RCT) để đánh giá chính xác tác động của đột biến gen đối với hiệu quả của điều trị TKI. Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) nên được áp dụng cho tất cả bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV để hiểu và hướng dẫn điều trị ung thư phổi trở nên chính xác hơn.

Đây là nghiên cứu đầu tiên tập trung vào giá trị tiên lượng của đột biến EGFR và các đột biến dẫn đường khác liên quan đến việc điều trị EGFR-TKI tại Việt Nam. Kết quả thu được từ nghiên cứu này mang ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Bằng cách làm sáng tỏ kết quả điều trị giữa bệnh nhân có đồng đột biến, chúng tôi đã cung cấp cho các bác sĩ thông tin chi tiết hơn, từ đó tạo điều kiện cho việc triển khai các liệu pháp hiệu quả hơn, được thiết kế đặc biệt cho nhóm bệnh nhân này.

## 5. KẾT LUẬN

Điều trị nhắm trúng đích bệnh nhân UTPKTNB có đồng đột biến EGFR tiên lượng kém hơn bệnh nhân chỉ có đột biến EGFR đơn thuần. Bệnh nhân cần được xác định đột biến gen một cách toàn diện bằng công nghệ NGS trước khi điều trị nhắm trúng đích để có 1 cái nhìn tổng quát, đưa ra phương hướng điều trị phù hợp trên từng bệnh nhân.

## LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn những bệnh nhân cung cấp bệnh phẩm cho nghiên cứu này từ Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K. Nghiên cứu được thực hiện trong khuôn khổ đề tài cấp Nhà nước “Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo và công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới trong phát hiện đột biến liên quan đến sự đáp ứng của thuốc điều trị một số loại ung thư phổ biến tại Việt Nam” thuộc chương trình KC-4.0/19-25, Bộ Khoa học và Công nghệ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. Jakopovic, A. Thomas, S. Balasubramaniam et al., Targeting the Epigenome in Lung Cancer: Expanding Approaches to Epigenetic Therapy, *Front. Oncol.*, vol. 3, p. 261, Oct. 2013,
- [2] Y. Zhao et al., Clinical Management of Non-Small Cell Lung Cancer with Concomitant EGFR Mutations and ALK Rearrangements: Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Crizotinib, *Target. Oncol.*, vol. 14, no. 2, pp. 169–178, Apr. 2019, doi: 10.1007/s11523-019-00628-6.
- [3] S. Li et al., Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: A comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts, *Br. J. Cancer*, vol. 110, no. 11, pp. 2812–2820, May 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.210.
- [4] L. Beer et al., Comparison of RECIST, iRECIST, and PERCIST for the Evaluation of Response to PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, *Clin. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 7, pp. 535–543, Jul. 2019,
- [5] S. Sato et al., Impact of Concurrent Genomic Alterations Detected by Comprehensive Genomic Sequencing on Clinical Outcomes in East-Asian Patients with EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma, *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 1005, Jan. 2018, doi: 10.1038/s41598-017-18560-y.
- [6] J. Fan et al., Concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement in multifocal lung adenocarcinoma: A case report, *Diagn. Pathol.*, vol. 15, no. 1, p. 42, May 2020, doi: 10.1186/s13000-020-00969-1.
- [7] N.-N. Lou et al., Clinical outcomes of advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutation, ALK rearrangement and EGFR/ALK co-alterations, *Oncotarget*, vol. 7, no. 40, pp. 65185–65195, Oct. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.11218.
- [8] S. Li et al., Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: A comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts, *Br. J. Cancer*, vol. 110, no. 11, pp. 2812–2820, May 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.210.
- [9] H. Liang et al., Concomitant Mutations in EGFR 19Del/L858R Mutation and Their Association with Response to EGFR-TKIs in NSCLC Patients, *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 8653–8662, 2020,
- [10] J. A. Engelman et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling, *Science*, vol. 316, no. 5827, pp. 1039–1043, May 2007, doi: 10.1126/science.1141478.
- [11] M. Sun et al., Combined targeting of EGFR and BRAF triggers regression of osimertinib resistance by using osimertinib and vemurafenib concurrently in a patient with heterogeneity between different lesions, *Thorac. Cancer*, vol. 13, no. 3, pp. 514–516, Feb. 2022, doi: 10.1111/1759-7714.14295.
- [12] M. Chen et al., Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, *EBioMedicine*, vol. 42, pp. 304–310, Apr. 2019,
- [13] M. Chevallier, P. Tsantoulis, A. Addeo et al., Influence of Concurrent Mutations on Overall Survival in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer, *Cancer Genomics Proteomics*, vol. 17, no. 5, pp. 597–603, 2020,