

NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH SIMULTANEOUS EGFR AND PIK3CA GENE MUTATIONS: PRELIMINARY TREATMENT RESULTS AT NATIONAL LUNG HOSPITAL FROM 2022 TO 2024

Le Tu Linh^{1,2}, Dinh Van Luong^{1,2}, Dang Duy Hieu², Nguyen Doan Trang²,
Nguyen Viet Anh², Do Quang Duy², Nguyen Viet Nhung³,
Pham Quang Anh⁴, Nguyen Thi Trang^{2*}

¹National Lung Hospital - 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

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

⁴Thai Binh Medical University - 373 Ly Bon, Thai Binh, Vietnam

Received: 20/02/2024

Revised: 20/03/2024; Accepted: 19/04/2024

ABSTRACT

Introduction: Targeted therapy treatment in non-small cell lung cancer patients significantly improves survival and quality of life for patients with EGFR mutations. The coexistence of EGFR/PIK3CA mutations is considered a factor affecting the efficacy of EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer (NCSLS).

Methods: The cross-sectional descriptive study was conducted on 6 patients with concurrent EGFR and PIK3CA mutations at the National Lung Hospital.

Results: 6/8 patients (75%) had EGFR Del19 mutations, 2/8 patients had L858R mutation. The mean age of the study group was 63.4 years, with 3 male patients (37,5%) and 5 female patients (62,5%). 4/8 patients (50%) had PIK3CA exon 9 mutations, 2/8 patients (25%) had PIK3CA exon 4 mutation. The remaining 2 patients respectively carried PIK3CA exon 2 and exon 20 mutations. The median progression-free survival (PFS) was 10.2 months and overall response rate (ORR) was 62,5%, with 2/8 patients (25%) becoming resistant and treated with second-line chemotherapy and palliative care. There were no serious adverse effects in these patients.

Conclusion: The use of EGFR-TKIs as first-line treatment was effective in this group of EGFR/PIK3CA co-mutated patients.

Keyword: Non-small cell lung cancer (NCSLS), co-mutation, EGFR, PIK3CA, EGFR TKI, initial treatment.

*Corresponding author

Email address: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Phone number: (+84) 338788736

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1136>



UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỒNG THỜI ĐỘT BIẾN GEN EGFR VÀ PIK3CA: KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2022-2024

Lê Tú Linh^{1,2}, Đinh Văn Lượng^{1,2}, Đặng Duy Hiếu², Nguyễn Đoàn Trang²,
Nguyễn Việt Anh², Đỗ Quang Duy², Nguyễn Việt Nhung³,
Phạm Quang Anh⁴, Nguyễn Thị Trang^{2*}

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

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

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

⁴Đại học Y Thái Bình - 373 Lý Bôn, TP. Thái Bình, tỉnh Thái Bình, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 20/03/2024; Ngày duyệt đăng: 19/04/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị đích ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giúp cải thiện đáng kể thời gian sống còn cũng như chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân có đột biến EGFR. Sự xuất hiện đồng thời đột biến EGFR/PIK3CA được xem là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị thuốc điều trị đích EGFR (EGFR-TKIs) ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN).

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 8 bệnh nhân mang đồng thời đột biến EGFR và PIK3CA tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 6 năm 2023.

Kết quả nghiên cứu: Có 6/8 bệnh nhân (75%) mang đột biến EGFR Del19, 2/8 bệnh nhân (25%) mang L858R. Độ tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 63,4, trong đó 3 bệnh nhân nam (37,5%) và 5 bệnh nhân nữ (62,5%). 4/8 bệnh nhân có đột biến PIK3CA exon 9 (50%), 2/8 bệnh nhân mang đột biến trên exon 4 (25%), 2 bệnh nhân còn lại lần lượt mang đột biến trên exon 2 và exon 20. Trung vị thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) là 10.2 tháng, đáp ứng điều trị (ORR) là 62,5% với 2/8 bệnh nhân (25%) kháng thuốc và được điều trị bước 2 là hóa trị và chăm sóc giảm nhẹ. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào ở các bệnh nhân này.

Kết luận: Sử dụng EGFR - TKI trong điều trị bước đầu đạt hiệu quả trên nhóm bệnh nhân đồng đột biến EGFR/PIK3CA.

Từ khóa: UTPKTBN, đồng đột biến, EGFR, PIK3CA.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Điều trị nhắm trúng đích bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) được xem là phương pháp điều trị tối ưu ở những bệnh nhân có đột biến EGFR dương tính[1]. Trong hơn 1 thập kỷ vừa qua, cùng với tiến bộ của công nghệ giải trình tự gen (NGS) đã giúp nâng cao sự hiểu biết về cơ chế sinh học phân tử, đặc biệt phát hiện các bất thường di truyền ở những bệnh nhân UTPKTBN.

Tuy nhiên, hiện nay tình trạng kháng lại thuốc điều trị thuốc đích EGFR-TKIs diễn ra phổ biến và thường xuyên hơn, thể hiện tính không đồng nhất về phân tử tế bào khối u. Rất nhiều cơ chế kháng thuốc được tìm thấy, một trong số đó là sự xuất hiện đồng thời đột biến gen ảnh hưởng đến hiệu quả thuốc điều trị nhắm trúng đích. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng việc kích hoạt tín hiệu PI3/AKT/mTOR có liên quan đến sự tăng sinh không kiểm soát của khối u. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây tập trung vào giải quyết tình trạng kháng thuốc mắc phải do đột biến PIK3CA trong liệu pháp điều trị

*Tác giả liên hệ

Email: Trangnguyen@hmu.edu.vn

Điện thoại: (+84) 338788736

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1136>

nhắm trúng đích EGFR[2].

Tuy nhiên chưa có phác đồ điều trị cụ thể nào được đưa ra cho những trường hợp này. Hơn nữa, việc xuất hiện đột biến PIK3CA tác động đến kết quả điều trị thuốc EGFR cũng chưa được thể hiện rõ ràng qua các nghiên cứu trước đây. Điều này nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về mối quan hệ giữa đột biến EGFR và PIK3CA tác động đến kết quả điều trị EGFR-TKIs, làm tiền đề cho việc cá thể hoá điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân UTPKTBN. Mục tiêu chính của nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này, đồng thời tiên lượng đáp ứng điều trị ở từng biến thể khác nhau đối với thuốc điều trị EGFR-TKIs.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 8 bệnh nhân mang đồng thời đột biến EGFR và PIK3CA tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 3 năm 2024.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV được thực hiện sinh thiết xuyên thành qua hướng dẫn của cắt lớp vi tính (CLVT) có kết quả mô bệnh học phân loại theo hướng dẫn của WHO 2021.
- Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đột biến gen có đột biến đồng thời EGFR và PIK3CA bằng công nghệ NGS.
- Bệnh nhân được điều trị TKIs và theo dõi đáp ứng điều trị.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân mắc đồng thời 2 loại ung thư trở lên.
- Bệnh nhân không có đầy đủ thông tin nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng báo cáo loạt ca bệnh

Tham số nghiên cứu: Tuổi, giới, lý do nhập viện, triệu chứng, tình trạng hút thuốc lá, tiền sử gia đình, kích thước u, mô bệnh học, thuốc điều trị, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS), đáp ứng điều trị (ORR), tác dụng phụ thuốc điều trị trong nghiên cứu, biến chứng trong quá trình điều trị thuốc.

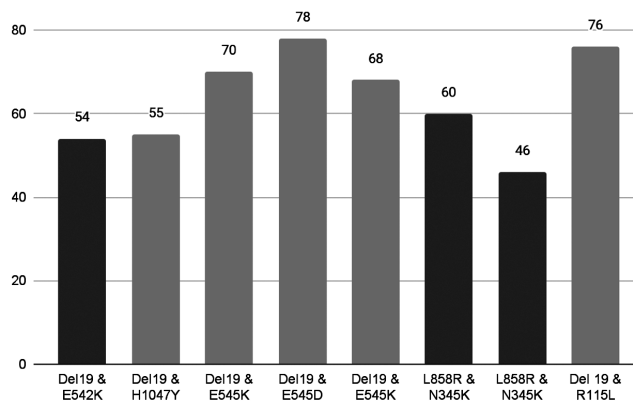
Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân được xác định mắc ung thư phổi thông qua kết quả mô bệnh học lấy mẫu sinh thiết xuyên thành ngực, và xác định đột biến với NGS. Các bệnh nhân phát hiện đột biến EGFR đồng thời với đột biến PIK3CA điều trị với thuốc đích thế hệ 1, 2 như Gefitinib, Erlotinib, và Afatinib (các thuốc đã được FDA cũng như Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt). Quy trình trên được thực hiện đồng nhất ở tất cả các địa điểm nghiên cứu.

Phân tích kết quả: Các tham số nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp thống kê bằng phần mềm SPSS20.0 với các test thống kê y học, các yếu tố liên quan.

2.5. 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

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 8 bệnh nhân mang đồng thời đột biến EGFR và PIK3CA, trong đó bệnh nhân cao tuổi nhất là 78 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 54 tuổi.



Biểu đồ 1. Tuổi và giới tính và đột biến tương ứng của nhóm đối tượng nghiên cứu (màu xanh - nam; màu hồng - nữ)

Nhận xét: Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu bao gồm 3 nam (37,5%) và 5 nữ (62,5%); tuổi trung bình $63,4 \pm 9,4$ (54-78).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm vào viện của nhóm đối tượng nghiên cứu

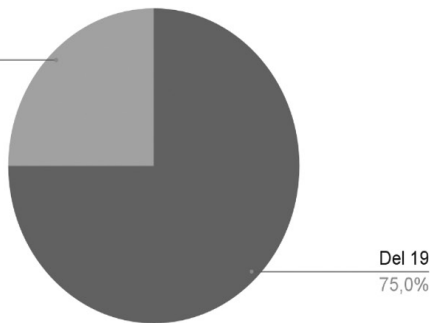
Đặc điểm lâm sàng		Số lượng (n)	Tần suất/tỉ lệ (%)
Triệu chứng lâm sàng	Ho	8	100
	Đau ngực	5	62,5
	Khó thở	2	25
	Mệt mỏi	1	12,5
Đánh giá toàn trạng (PS) theo ECOG	PS 0	6	75
	PS 1	2	25
Tiền sử hút thuốc	Có	3	37,5
	Không	5	62,5
Thể mô bệnh học	Biểu mô tuyến	7	87,5
	Biểu mô tuyến vảy	1	12,5
Giai đoạn lâm sàng theo phân loại 8 (TNM)	IV	8	100
	III	0	0

Có 3 bệnh nhân (37,5%) có tiền sử hút thuốc. Triệu chứng thường gặp lần lượt là ho (100%) và đau ngực (62,5%). 6 bệnh nhân có thang điểm đánh giá toàn trạng ECOG là 0 (75%). Kết quả mô bệnh học bao gồm 7 ca

(87,5%) ung thư biểu mô tuyến và 1 ca (12,5%) ung thư biểu mô tuyến vảy.

Đột biến EGFR

L858R
25,0%



Đột biến PIK3CA

R115L
12,5%

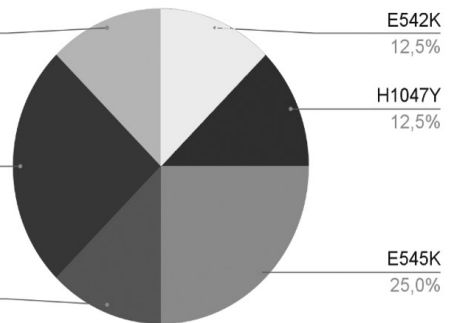
N345K
25,0%

E545D
12,5%

E542K
12,5%

H1047Y
12,5%

E545K
25,0%



Biểu đồ 2. Phân bố vị trí đột biến EGFR và PIK3CA của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đối với đột biến EGFR, 6/8 (75%) bệnh nhân có mặt đột biến Del19 và 2 bệnh nhân (25%) mang đột biến L858R. Đối với đột biến PIK3CA, có 4 đột biến (50%) tại exon 9 gồm E545K, E542K, E545D; 1 đột biến

(12,5%) tại exon 20 là H1057Y, 2 đột biến (25%) tại exon 4 là N345K, và 1 đột biến (12,5%) tại exon 2 là R115L.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của 4 bệnh nhân kháng TKIs tại thời điểm xuất hiện kháng thuốc

Số bệnh nhân kháng TKIs là 4 (n = 4)		Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Tổn thương mới tại thời điểm kháng thuốc	Tăng kích thước u nguyên phát	2	40
	Tràn dịch màng phổi/tim	2	40
	Phát hiện tổn thương mới	1	20
Điều trị bước 2	TKIs thế hệ 3	0	0
	Hóa chất	2	50
	Miễn dịch	0	0
	Chăm sóc giảm nhẹ	2	50

Nhận xét: Có 4/8 bệnh nhân (50%) được phát hiện có tình trạng kháng TKI, trong đó có 2 bệnh nhân (50%) tăng kích thước u nguyên phát và 2 bệnh nhân (50%) có tràn dịch màng phổi/tim. Tất cả bệnh nhân kháng TKIs

được làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen EGFR T790M và thực hiện điều trị bước 2: 2 bệnh nhân (50%) được điều trị hóa chất và 2 bệnh nhân (50%) được chăm sóc giảm nhẹ.

Bảng 3. Kết quả điều trị TKIs bước đầu và các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị

Bệnh nhân	Loại đột biến	Thuốc điều trị đầu tay	Đáp ứng	PFS (tháng)	Biến cố bất lợi	Phân độ biến cố	Điều trị bước 2
1	EGFR Del19 & PIK3CA E542K	Afatinib	PR	16,3	Nổi ban da	Độ 1	Chưa kháng thuốc
2	EGFR Del19 & PIK3CA H1047Y	Gefitinib	PR	11	Nổi ban da Viêm quanh móng	Độ 2	Hoá chất
3	EGFR Del19 & PIK3CA E545K	Erlotinib	PD	9,5	Nổi ban da Tiêu chảy	Độ 1	Chăm sóc giảm nhẹ
4	EGFR Del19 & PIK3CA E545D	Afatinib	PD	7,2	Nổi ban da Viêm quanh móng	Độ 1	Chăm sóc giảm nhẹ
5	EGFR Del19 & PIK3CA E545K	Afatinib	PR	11,9	Nổi ban da	Độ 1	Hoá chất
6	EGFR L858R & PIK3CA N345K	Afatinib	PR	17,6	Nổi ban da Viêm quanh móng	Độ 1	Chưa kháng thuốc
7	EGFR L858R & PIK3CA N345K	Afatinib	SD	3,2	Nổi ban da Nôn buồn nôn	Độ 1	Chưa kháng thuốc
8	EGFR Del 19 & PIK3CA R115L	Afatinib	PR	3,8	Nổi ban da Nôn buồn nôn	Độ 2	Chưa kháng thuốc

Nhận xét: Khi điều trị TKIs bước đầu, số bệnh nhân đáp ứng một phần, đáp ứng ổn định và bệnh tiến triển lần lượt tương ứng là 5 (62,5%), 1 (12,5%) và 2 (25%) bệnh nhân. Trung vị PFS của nhóm bệnh nhân là 10,2 tháng, ORR đạt 83,33%. Trong quá trình điều trị, nổi ban da là biến cố bất lợi phổ biến nhất có mặt ở 8/8 bệnh nhân (100%), 3/8 bệnh nhân (37,5%) có tình trạng viêm quanh móng, 2 bệnh nhân (25%) có tình trạng nôn, buồn nôn và 1 bệnh nhân (12,5%) gặp phải tình trạng tiêu chảy.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo về đặc điểm của 8 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến mang đồng đột biến EGFR/PIK3CA. Đây là tổ hợp đột biến hiếm, chỉ chiếm 3,3% số ca đồng đột biến với EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi ở quần thể người Việt Nam. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng chỉ ra rằng đồng đột biến EGFR/PIK3CA có liên quan đến tình trạng kháng thuốc EGFR TKI trên lâm sàng, cho thấy nhu cầu cần nghiên cứu sâu hơn về nhóm đồng đột biến này[3].

Đột biến PIK3CA xuất hiện phổ biến hơn trong ung thư phổi tế bào vảy (SCC) hơn ung thư phổi biểu mô

tuyến (ADC), có liên quan đến tiền sử hút thuốc và độ tuổi chẩn đoán trung bình là 68 ± 8 . Tuy nhiên, 8 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là ADC và có độ tuổi trung bình thấp hơn là $63,4 \pm 9,4$. Trong đó có 5/8 (62,5%) bệnh nhân là nữ và không hút thuốc. Điều này có thể giải thích do PIK3CA thường đồng đột biến với EGFR và KRAS, trong khi EGFR là đột biến gen phổ biến nhất ở bệnh nhân nữ, không hút thuốc và thể bệnh ADC[4].

Các bệnh nhân đều được xét nghiệm gen bằng giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). Ngày nay, NGS được xem là xét nghiệm gen tối ưu trong việc phát hiện các đột biến của ung thư phổi như EGFR, KRAS, PIK3CA, và BRAF[5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 6/8 bệnh nhân mang đột biến EGFR Del19, trong đó 4 bệnh nhân mang đột biến PIK3CA trên exon 9, 1 bệnh nhân mang đột biến trên exon 20 và 1 bệnh nhân mang đột biến trên exon 2. 2 bệnh nhân còn lại cùng có đồng đột biến EGFR exon 21 L858R với đột biến PIK3CA exon 8. Đột biến EGFR trên exon 19 (Del19) và exon 21 (L858R) là các đột biến thường gặp, chiếm tới 85% trong tất cả các đột biến EGFR. Theo Naixin Liang[6], đột biến PIK3CA exon 9 có xác suất đồng đột biến cao hơn đột biến PIK3CA exon 20, số bệnh nhân đồng đột biến với EGFR Del19 cao hơn EGFR L858R, mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi ủng hộ những khẳng định này. Bên cạnh đó, nghiên cứu chúng tôi phát hiện các bệnh nhân có đồng mắc đột biến PIK3CA trên exon 8 và exon 2, tuy nhiên hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của các exon này lên kết quả điều trị trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN đồng mắc EGFR.

Điều trị EGFR-TKI ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR nhạy cảm đem lại hiệu quả vượt trội trong thời gian gần đây. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên pha III cho thấy trung vị PFS đạt được khoảng 9-11 tháng và đáp ứng điều trị ORR khoảng 60-80%. Tuy nhiên, các thuốc điều trị nhắm trúng đích PIK3CA hiện nay vẫn chưa được phê duyệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều được điều trị ban đầu bằng EGFR TKI với 6 afatinib, 1 gefitinib và 1 erlotinib. Trong 6 bệnh nhân sử dụng afatinib chỉ có 1 bệnh nhân đáp ứng ổn định với PFS là 3,2 tháng, 3 bệnh nhân đáp ứng một phần với PFS cao nhất là 17,6 tháng và 2 bệnh nhân bệnh tiến triển với PFS lần lượt là 7,2 và 11,6 tháng. 2 bệnh nhân điều trị bằng gefitinib và erlotinib đều có bệnh tiến triển với PFS lần lượt là 11 và 9,5 tháng. Trung vị PFS của nhóm bệnh nhân là 10,2 tháng và đáp ứng điều trị ORR đạt 62,5%. Kết quả điều trị ban đầu này cho thấy các bệnh nhân đồng đột biến EGFR/PIK3CA vẫn được hưởng lợi từ EGFR TKI. Các thể đột biến khác nhau của EGFR và PIK3CA có thể liên quan đến hiệu quả điều trị EGFR TKI. Tuy nhiên cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm ra loại EGFR TKI phù hợp trên nhóm bệnh nhân này.

Tuy nhiên, hiện tượng kháng thuốc EGFR TKI là vấn đề quan trọng, một trong những yếu tố đó là tình trạng đồng mắc đột biến EGFR TKI với các đột biến gen khác, chẳng hạn như PIK3CA. Nhiều bằng chứng phân tử cho thấy PIK3CA liên quan đến khả năng kháng thuốc của khối u. PIK3CA là gen mã hóa cho tiểu phần p110 α của phosphatidylinositol 3-kinase, thuộc con đường tín hiệu PI3K/Akt/mTOR, có vai trò quan trọng cho các quá trình sống còn của khối u. Gần đây, nghiên cứu của Mizuki Takahashi phát hiện ra vai trò của đồng đột biến EGFR/PIK3CA với đáp ứng stress của tế bào thông qua hoạt hóa ATF4 và GCN2 chống lại sự cạn kiệt acid amin[7]. Thực tế nghiên cứu phân tích tổng hợp của Jie-Ying Chen cho thấy đột biến PIK3CA liên quan đến OS (HR = 1,83), PFS (HR = 1,79) ngắn hơn và ORR kém hơn ở bệnh nhân điều trị bằng EGFR TKI[8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2/8 bệnh nhân (25%) xuất hiện kháng thuốc, tuy nhiên chưa xuất hiện di căn mới. Các bệnh nhân này không sử dụng osimertinib do không có đột biến EGFR T790M, 2 bệnh nhân (50%) được chỉ định hóa trị và 2 bệnh nhân (50%) được chăm sóc giảm nhẹ.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều gặp tác dụng phụ của EGFR TKI là nổi ban da (100%). Trong đó có 3 bệnh nhân có viêm quanh móng (37,5%), 2 bệnh nhân (25%) nôn và buồn nôn, 1 bệnh nhân (12,5%) có tiêu chảy. Chỉ có 2 bệnh nhân (25%) báo cáo gặp AE độ 2, 4 bệnh nhân còn lại (75%) đều có AE độ 1. Đây đều là các tác dụng phụ phổ biến của EGFR TKI có thể dung nạp được và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Báo cáo loạt ca bệnh của chúng tôi có một số điểm hạn chế. Thứ nhất, do đồng đột biến EGFR/PIK3CA hiếm gặp, nên cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Thứ hai, các bệnh nhân tại thời điểm kháng thuốc chỉ xét nghiệm xác định EGFR T790M nhưng không được xét nghiệm đầy đủ để tìm thêm các đột biến mới phát sinh. Do đó, không thể đánh giá chính xác được ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng EGFR TKI trên bệnh nhân là do các đột biến mới mắc phải hay do đột biến PIK3CA sẵn có.

Qua nghiên cứu trên, chúng tôi kiến nghị sử dụng NGS để xét nghiệm ở các bệnh nhân ung thư phổi để phân tích các đột biến cho điều trị đích. Nhóm bệnh nhân đồng đột biến EGFR/PIK3CA trong nghiên cứu đáp ứng tốt với EGFR TKI. Chúng tôi đề xuất sử dụng EGFR TKI trong điều trị bước đầu ở nhóm bệnh nhân này, và tiếp tục mở rộng nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng của PIK3CA trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi đồng mắc EGFR/PIK3CA.

5. KẾT LUẬN

Đột biến EGFR/PIK3CA là đột biến hiếm ở các bệnh nhân UTPKTBN tiến xa và có liên quan đến tình trạng kháng lại EGFR TKI. Tuy nhiên, loạt ca bệnh của chúng tôi gợi ý rằng nhóm bệnh nhân đột biến EGFR/PIK3CA vẫn được hưởng lợi từ điều trị bước đầu bằng EGFR TKI, mặc dù cần có nhiều nghiên cứu hơn để tìm hiểu rõ vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. S. Ettinger et al., Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN, vol. 20, no. 5, pp. 497–530, May 2022, doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
- [2] X. Liu, W. Mei, P. Zhang et al., PIK3CA mutation as an acquired resistance driver to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: Clinical challenges and opportunities, *Pharmacol. Res.*, vol. 202, p. 107123, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.phrs.2024.107123.
- [3] S.-G. Wu, Y.-L. Chang, C.-J. Yu et al., The Role of PIK3CA Mutations among Lung Adenocarcinoma Patients with Primary and Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibition, *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 35249, Oct. 2016, doi: 10.1038/srep35249.
- [4] M. Scheffler et al., PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): Genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies, *Oncotarget*, vol. 6, no. 2, pp. 1315–1326, Jan. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.2834.
- [5] C. Jing et al., Next-generation sequencing-based detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her-2 and TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer, *Mol. Med. Rep.*, vol. 18, no. 2, pp. 2191–2197, Aug. 2018, doi: 10.3892/mmr.2018.9210.
- [6] Liang N., Liu Y., Liu L. et al., Co-mutation of PIK3CA and Other Oncogenes in Patients with Non-small Cell Lung Cancer, *协和医学杂志*, vol. 6, no. 3, pp. 186–190, May 2015, doi: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.03.005.
- [7] “Activating mutations in EGFR and PI3K promote ATF4 induction for NSCLC cell survival during amino acid deprivation - PubMed.” Accessed: Apr. 01, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37025861/>
- [8] J.-Y. Chen et al., Predictive value of K-ras and PIK3CA in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs: A systemic review and meta-analysis, *Cancer Biol. Med.*, vol. 12, no. 2, pp. 126–139, Jun. 2015, doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0021.

