

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN XA KHÁNG ĐIỀU TRỊ VỚI TÁC NHÂN ỨC CHẾ TYROSINE KINASE (TKIs) PHÁT HIỆN CÓ ĐỘT BIẾN T790M THỤ ĐẮC QUA MẪU TÁI SINH THIẾT KHÁC NHAU

Nguyễn Thiện Nhân¹, Nguyễn Ngọc Anh¹, Nguyễn Sơn Lam¹, Nguyễn Ngọc Vũ¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: đột biến EGFR T790M chiếm khoảng 50-60% các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ (KTBN) kháng với liệu pháp nhắm trúng đích TKI và đột biến này cũng là dấu chứng sinh học cho việc tiên lượng và tiên đoán đáp ứng điều trị osimetinib. Tuy nhiên việc lấy mẫu bệnh phẩm để xét nghiệm tìm đột biến này đang là một thách thức. Báo cáo này nhằm bổ sung thêm dữ liệu về tính khả thi trong việc tái sinh thiết qua các tổn thương khác nhau (mô, tế bào học và huyết tương được xem là mẫu bệnh phẩm tái sinh thiết). **Phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo trường hợp lâm sàng. **Kết quả:** 5 bệnh nhân đã được tái sinh thiết từ u thành ngực, u phổi, dịch màng phổi, hạch lympho ngoại biên, huyết tương và các mẫu bệnh phẩm này được phân tích tìm đột biến gen EGFR bằng kỹ thuật Cobas PCR-realttime và đều phát hiện có đột biến T790M mắc phải. **Kết luận:** Việc sử dụng xét nghiệm sinh học phân tử có độ nhạy cao góp phần tăng tính khả thi và tính phù hợp của mẫu mô tái sinh thiết.

Từ khóa: Tái sinh thiết, sinh thiết lỏng, đột biến EGFR T790M thụ đắc.

ABSTRACT

CASES STUDY: ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ACQUIRED RESISTANCE TO EGFR-TKI AND DETECTION OF THE T790M MUTATION FROM DIFFERENT REBIOPSIED SAMPLES

Nguyen Thien Nhan¹, Nguyen Ngoc Anh¹, Nguyen Son Lam¹, Nguyen Ngoc Vu¹.

Background: The epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation T790M is reported in approximately 50-60% of NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors and is a potential prognostic and predictive biomarker for osimetinib treatment. Its assessment can be challenging due to limited tissue availability. We sought to determine the feasibility of tumor rebiopsy from different rebiopsied sites (tissue, cytologic specimen and plasma sampling were defined as rebiopsy). **Methods:** cases report. **Results:** Five patients underwent rebiopsy for thoracic wall lesion, pulmonary lesion, pleural effusion, peripheral lymph node, plasma and these samples were analyzed for EGFR mutation by Cobas PCR-realttime. They identified the T790M acquired mutation. **Conclusion:** Using high sensitivity method, the rebiopsy of NSCLC patients with acquired resistance is feasible and provides sufficient material for mutation analysis.

Key words: Re-biopsy or repeat biopsy, liquid-biopsy, T790M acquired mutation.

1. Khoa Ung bướu - Y học hạt nhân, BV Nhân Dân 115, TP Hồ Chí Minh.

- Ngày nhận bài (Received): 04/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 20/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thiện Nhân
Email: bsnhannguyenc4@gmail.com ; ĐT: 0913789905

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với những trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa, xét nghiệm tìm đột biến gen EGFR sẽ giúp chúng ta có được giải pháp điều trị thích hợp [14]. Các tác nhân ức chế tyrosine kinase (TKIs): gefitinib, erlotinib, hay afatinib được khuyến cáo sử dụng ngay bước đầu khi có đột biến gen EGFR, việc điều trị bằng các hoạt chất này đã cho thấy cải thiện hơn về lợi ích sống còn so với hóa trị bộ đôi Platinum [10], [11]. Tuy nhiên, bất chấp sự đáp ứng ngoạn mục ngay ban đầu của liệu pháp này, hầu hết những bệnh nhân này sẽ có tình trạng bệnh tiến triển trở lại sau 1-2 năm điều trị do tình trạng kháng thuốc mắc phải [10], [12], [15], [16].

Có khoảng 60% các trường hợp kháng thuốc mắc phải sau điều trị liệu pháp nhắm trúng đích là do cơ chế xuất hiện đột biến T790M [13], [20]. Tác nhân điều trị đặc hiệu cho đột biến này xếp vào nhóm thuốc TKI thế hệ 3, Osimertinib (AZD9291) đã được FDA cũng như một số quốc gia châu Á như Nhật Bản chấp thuận cho điều trị ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa thất bại sau điều trị bước 1 liệu pháp nhắm trúng đích TKIs xác định có đột biến T790M, được coi như một liệu pháp điều trị phù hợp [5]. Như vậy những trường hợp kháng thuốc việc tái sinh thiết các tổn thương liên quan đến bệnh tiến triển sẽ giúp chúng ta có thêm thông tin về mô bệnh học, thay đổi về gen cũng như xác định sự xuất hiện của đột biến kháng thuốc T790M để từ đó có hướng điều trị phù hợp hơn cho những BN này [17]. Sinh thiết xuyên phế quản là phương pháp tái sinh thiết phổ biến nhất, tuy nhiên cũng có những yếu tố hạn chế tỉ lệ thành công của tái sinh thiết, chẳng hạn như vị trí tổn thương khó đạt tới, tính xâm nhập của thủ thuật, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân [8,3,4]. Tỉ lệ thành công của tái sinh thiết sau điều trị liệu

pháp nhắm trúng đích EGFR và ALK được ghi nhận trong các báo cáo trước đây từ 73% -95% [1], [2], [3], [7], [8], [9], [18], [19].

Mục tiêu Chúng tôi ghi nhận một số trường hợp tiến triển sau điều trị TKIs như erlotinib và gefitinib và đã tiến hành tái sinh thiết để xác định đột biến kháng thuốc T790M, qua đó có 5 trường hợp tái sinh thiết thành công ở các vị trí khác nhau.

II. BỆNH ÁN

2.1. Bệnh án 01

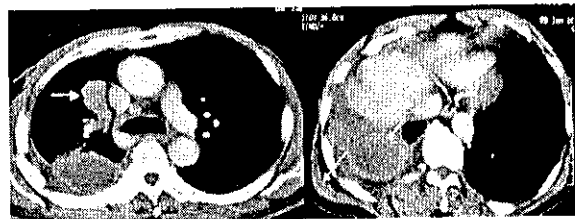
BN nam 73 tuổi, 12/2015 chẩn đoán UTPKTBN tiến xa, biểu mô tuyến ác tính, có đột biến gen EGFR hoạt hóa ở exon 21 L858R. Sau 12 tháng đơn trị liệu bước 1 erlotinib bệnh tiến triển lại trên lâm sàng, CT scan toàn thân ghi nhận tổn thương mới di căn não, di căn thượng thận bên trái, tại phổi xuất hiện tổn thương mới dạng u nằm ở phân thùy S10 bên phải và nhiều nốt di căn 2 phế trường (hình 01a). Kết quả tái sinh thiết tổn thương mới tại phổi: ung thư biểu mô tuyến, xét nghiệm đột biến gen EGFR mẫu bệnh phẩm này cho kết quả: phát hiện đột biến mới T790M ở exon 20, và đột biến trước đó L858R exon 21(hình 01b).

2.2. Bệnh án 02:

BN nam 80 tuổi, 8/2014 chẩn đoán UTPKTBN tiến xa, biểu mô tuyến ác tính kém biệt hóa xâm lấn phế quản, có đột biến gen EGFR exon 19 Deletion. Bệnh tiến triển sau 20 tháng đơn trị liệu erlotinib với triệu chứng: ho nhiều, đau ngực kèm xuất hiện khối chắc ở thành ngực bên phải. CT scan ngực: tổn thương dạng u sát tĩnh mạch chủ trên và tràn dịch màng phổi phải khu trú kèm dày màng phổi, tương ứng với vị trí này phía ngoài thành ngực có tổn thương dày lên (hình bên), chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) tổn thương này, kết quả: tế bào học ác tính loại biểu mô tuyến kèm phát hiện đột biến T790M và đột biến trước đó ở exon 19: Deletion (hình 02).



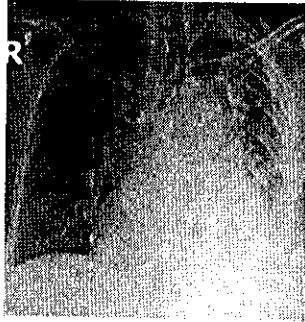
Hình 01a



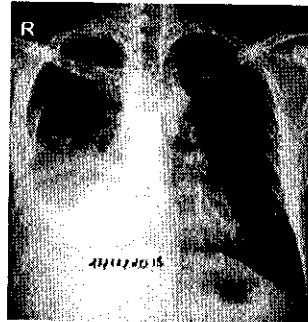
Hình 02a

Bệnh viện Trung ương Huế

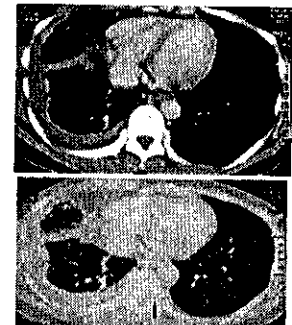
2.3. Bệnh án 03: BN nữ 64 tuổi, tháng 7/2015, chẩn đoán UTPKTBN tiến triển sau phẫu thuật, biểu mô tuyến biệt hóa cao xâm lấn mô phổi, có đột biến gen EGFR hoạt hóa exon 21: L858R. Sau đơn trị liệu erlotinib 18 tháng, bệnh tiến triển lại với triệu chứng: ho nhiều, khó thở, hạch thượng đòn trái cứng



Hình 03a



Hình 04a



Hình 05a

chắc, to dần, X quang phổi thẳng: cho thấy bệnh tiến triển (hình bên). Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) hạch thượng đòn trái cho kết quả tế bào học ác tính loại biểu mô tuyến, phát hiện đột biến gen EGFR mới trên mẫu bệnh phẩm này: exon 20 T790M và đột biến trước đó exon 21: L858R (hình 03b).

2.4. Bệnh án 04: BN nam 51 tuổi, tháng 4/2014 được chẩn đoán UTPKTBN tiến xa, tế bào ác tính loại tuyến trong dịch màng phổi, có biểu hiện đột biến gen EGFR hoạt hóa exon 21: L858R. Sau đơn trị liệu erlotinib 18 tháng, bệnh tiến triển lại với triệu chứng: ho nhiều, khó thở tăng dần do tràn dịch màng phổi phải lượng nhiều (hình 04a), chọc dò màng phổi phải cho kết quả tế bào học ác tính loại tuyến. Qua mẫu bệnh phẩm này phát hiện đột biến EGFR mới ở exon 20: T790M và đột biến cũ trước đó L858R exon 21 (hình 04b).

2.5. Bệnh án 05: BN nam 53 tuổi, 7/2014 chẩn

đoán UTPKTBN biểu mô tuyến ác tính kém biệt hóa xâm lấn màng phổi, tiến triển sau hóa trị bước 1. BN được điều trị bước 2 với erlotinib, do tác dụng phụ nặng nề nên chuyển đổi qua gefitinib. Bệnh ổn định kéo dài 31 tháng, cho đến tháng 2/2017 bệnh nhân có triệu chứng ho nhiều, CT scan ngực có nhiều nốt di căn 2 phế trường (hình 05a). Bệnh nhân được sinh thiết lỏng (Liquid Biopsy), kết quả mẫu huyết thanh cho thấy xuất hiện đột biến EGFR mới ở exon 20: T790M, kèm đột biến cũ ở exon 19 deletion trước đó (hình 05b).

Mẫu mô từ sinh thiết bướu nguyên phát trước điều trị

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin Mẫu bệnh phẩm:

Mã số GPB	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Số nhập viện	Nơi gửi	Chẩn đoán GPB
GPB: 183109	LÊ VIỆT	73	NAM		BS: ĐO QUYÊN BVTW HUẾ	UNG THƯ MÔ TẾ BÀO TUYẾN XÂM LẤN

Start of Run: 21. 7. 12. 2015
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 81441
Test Version: 1.2.0
System: G-C2C2280/5N
MVP ID: 001004623

Run Status: VALID

Run Name: EGFR P1

Controls:

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens:

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
A04 A05 A06	GPB:183109	Nutation Detected	Exon 21 L858R		

Comments:
KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Mẫu mô từ tái-sinh thiết bướu khi bệnh tiến triển

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin Mẫu bệnh phẩm:

Mã số GPB	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Số nhập viện	Nơi gửi	Chẩn đoán GPB
BTN-40116	LÊ VIỆT	74	NAM		BS: THIÊN NHÀN BV 119	CÁC BƯỚC TIẾN XA ĐỘT BIẾN XÂM LẤN Ở NÃO MỀM

Start of Run: 18. 7. 12. 2016
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 81441
Test Version: 1.2.0
System: G-C2C2280/5N
MVP ID: 001005049

Run Status: VALID

Run Name: EGFR P1

Controls:

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens:

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
F01 F02 F03	BTN-40116	Nutation Detected	Exon 21 L858R Exon 20 T790M		

Comments:
KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R + Exon 20 T790M" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Hình 01b

Báo cáo trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa...

Mẫu mô từ sinh thiết bướu nguyên phát trước điều trị

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
BT-3746/14	ĐO VĂN	60	NAM		ĐO: SƠN LAM KHUAT QPS	UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN XA

Start of Run: 05/07/2014
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
C01 C02 C03	BT-3746/14	Mutation Detected	Exon 19 Deletion		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 19 Deletion" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Hình 02b

Mẫu mô từ sinh thiết bướu nguyên phát trước điều trị

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
PT-123/18	LÝ TH	64	NỮ		BS: THIÊN NHÂN KHUAT G4	CÁC KHUẨN TUYẾN KÝ

Start of Run: 20/07/2018
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
F01 F02 F03	PT-123/18	Mutation Detected	Exon 21 L858R		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Hình 03b

III. BÀN LUẬN

Thuật ngữ tái sinh thiết trong báo cáo này ngoài kỹ thuật sinh thiết lại bằng lõi kim tổn thương trong lòng ngực dưới hướng dẫn của CT scan (bệnh án 01), còn bao hàm chọc hút lấy mẫu tế bào (FNA) từ tổn thương di căn như: bướu xâm

Mẫu tế bào học từ dịch màng phổi trước điều trị

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
TB-1363/18	ĐO NGUYỄN	62	NAM		BS: THIÊN NHÂN BV 118	TẾ BÀO HỌC ẮC TÍNH (LOẠI CARCINOMA TUYẾN)

Start of Run: 30/12/2018
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
C01 C02 C03	TB-1363/18	Mutation Detected	Exon 21 L858R		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R" CỦA GEN EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Hình 04b

Mẫu tế bào học từ FNA tổn thương xâm lấn thành ngực

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
TN-44/18	ĐO VĂN	62	NAM		BS: THIÊN NHÂN BV 118	UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TIẾN XA

Start of Run: 27/07/2018
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
C01 C02 C03	TN-44/18	Mutation Detected	Exon 19 Deletion		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 19 Deletion" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Mẫu tế bào học từ FNA hạch thượng đòn di căn tiến triển

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
TB-52/17	LÝ TH	64	NỮ		BS: THIÊN NHÂN BV 118	CÁC KHUẨN TUYẾN KÝ

Start of Run: 24/07/2018
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
O04 C05 C06	TB-52/17	Mutation Detected	Exon 21 L858R + Exon 20 T790M		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R + Exon 20 T790M" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

lấn thành ngực (bệnh án 02), hạch ngoại biên (bệnh án 03), dịch màng phổi (bệnh án 04) và sinh thiết lòng (liquid- biopsy) (bệnh án 05) để tìm đột biến gen EGFR vào thời điểm bệnh tiến triển, phương pháp PCR-realtime Cobas được áp dụng trong báo cáo này.

Mẫu tế bào học từ dịch màng phổi khi bệnh tiến triển

cobas® 4800
cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPS	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Bộ nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPS
TB-1363/18	ĐO NGUYỄN	62	NAM		BS: THIÊN NHÂN BV 118	TẾ BÀO HỌC ẮC TÍNH (LOẠI CARCINOMA TUYẾN)

Start of Run: 30/12/2018
Instrument Name: cobas 4800
Instrument Serial No: 2480 51441
Test Version: 1.2.0
System: 14 C20326579N

DNA Sample Preparation Kit ID #1: ADI10017610071
Lot / Exp Date: W10817 / Jun 2014
EGFR Mutation Test Kit ID #1: BA1100011230004
Lot / Exp Date: W05112 / Apr 2014
Operator: (signature)

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01 A02 A03	Mutant Control	Valid		
B01 B02 B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
F01 F02 F03	TB-1363/18	Mutation Detected	Exon 21 L858R; Exon 20 T790M		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 21 L858R; Exon 20 T790M" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Bệnh viện Trung ương Huế

Mẫu mô từ sinh thiết màng phổi trước điều trị

cobas® 4800

cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin Mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPB	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Số nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPB
PT-1267/13	HUYỀN TIỀN	53	NAM		BS. THIÊN NHÂN KHOA 04	CARCINOMA TẾ BÀO PHẪY HOÀ XÂM LẤN VÀO MÀNG PHỔI

Site/Đi Rục	16.1.02.2017	DNA Sample Preparation Kit ID #1	A019/10617640071
Instrument Name	cobas 4800	Lot / Exp Date	W10817 / Jun 2016
Instrument Serial No.	2 480 81441	EGFR Mutation Test Kit ID #1	SA19001123140011
Test Version	2.2.0	Lot / Exp Date	W00112 / Apr 2016
System	04-C2C235D76H	MVP ID	001004724

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR P1

Controls

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01-A02-A03	Mutant Control	Valid		
D01-B02-B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
104-105-106	PT-1267/13	Negative Detected	Exon 19 Deletion		

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 19 Deletion" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÔ NÀY.

Hình 05b

Việc tái sinh thiết lại u tại thời điểm bệnh tiến triển (bệnh án 01) đúng như qui trình hướng dẫn, tuy nhiên trường hợp tổn thương ở những vị trí khó và nguy hiểm như nằm sát trung thất, cạnh mạch máu lớn (bệnh án 02) thì việc sinh thiết hết sức dè dặt vì vậy tái sinh thiết tổn thương xâm lấn thành ngực ở bệnh nhân này là lựa chọn phù hợp nhất, tương tự như trường hợp tổn thương mới là hạch thượng đòn trái (bệnh án số 03) việc tái sinh thiết sẽ từ vị trí này. Trường hợp bệnh tiến triển lại dưới hình thức tràn dịch màng phổi (TDMP), tái lập dịch nhanh sau chọc hút nhiều lần (bệnh án số 04) không có tổn thương tiến triển như các trường hợp đã đề cập, tế bào học ác tính trong DMP được sử dụng để tìm đột biến EGFR. Ở trường hợp cuối cùng, CT scan ngực (bệnh án số 5) chỉ xuất hiện tổn thương mới dạng nốt nhỏ di căn lan tỏa 2 phổi, không tổn thương dạng u hay hạch trên lâm sàng, tuy kèm TDMP nhưng trường hợp này TDMP khu trú có dày

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arcila, M.E., Oxnard, G.R., Nafa, K. et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin. Cancer Res. 2011; 17:1169–1180.
2. Bosc, C., Ferretti, G.R., Cadranel, J. et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. Target. Oncol. 2015; 10:247–253.

Mẫu máu tĩnh mạch khi bệnh tiến triển

cobas® 4800

cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Thông tin Mẫu bệnh phẩm:

Mã số QPB	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Số nhập viện	NƠI GỬI	Chẩn đoán QPB
HUONG-36	HUYỀN TIỀN	50	NAM		BS. THIÊN NHÂN BV 111	CARCINOMA TẾ BÀO PHẪY HOÀ XÂM LẤN VÀO MÀNG PHỔI

Site/Đi Rục	28.1.02.2017	cDNA Sample Preparation Kit	A019/10617640071
Instrument Name	cobas 4800	Lot / Exp Date	W10817 / Jun 2016
Instrument Serial No.	2 480 81441	EGFR Mutation Test Kit ID #1	SA19001123140011
Test Version	2.2.0	Lot / Exp Date	W00112 / Apr 2016
System	04-C2C235D76H	MVP ID	001004724

RUN STATUS: VALID

RUN NAME: EGFR PLASMA

Controls

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01-A02-A03	Mutant Control	Valid		
D01-B02-B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
C01-C02-C03	HUONG-36	Negative Detected	Exon 19 Deletion	11.39 9.03	

Comments: KẾT QUẢ PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN "Exon 19 Deletion + Exon 20 T790M" CỦA GENE EGFR TRÊN MẪU MÁU NÀY.

dính màng phổi do xơ dính màng phổi chủ động khi hóa trị bước 1 trước đây, nên không thể chọc dò màng phổi. Sinh thiết lỏng (Liquid Biopsy) tìm đột biến EGFR thông qua DNA luân chuyển tuần hoàn do khối u phóng thích vào máu đã được chứng minh và chấp thuận trong thực hành lâm sàng cho UTPKTBN tiến triển sau điều trị TKI thay thế tái sinh thiết truyền thống, như vậy giải pháp cho BN này là sinh thiết lỏng.

IV. KẾT LUẬN

Tái sinh thiết theo phương thức truyền thống đôi khi không khả thi. Qua báo cáo này cho thấy phương pháp PCR-Realtime Cobas không nhất thiết mẫu bệnh phẩm phải lấy từ bướu nguyên phát và là mẫu mô mà chúng ta có thể lấy mẫu bệnh phẩm từ tổn thương thứ phát và ở dạng tế bào học, bên cạnh đó thì sinh thiết lỏng cũng là giải pháp hữu hiệu khi các phương thức sinh thiết khác không khả thi.

5. Jänne, P.A., Yang, J.C., Kim, D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372:1689–1699.
6. Jekunen, A.P. Role of rebiopsy in relapsed non-small cell lung cancer for directing oncology treatments. *J. Oncol.* 2015:809-835.
7. Kawamura, T., Kenmotsu, H., Kazushige, W. et al. Rebiopsy rate for non-small cell lung cancer patients after EGFR-TKI failure in clinical setting: toward the third-generation EGFR-TKI era. (abstr) *J. Clin. Oncol.* 2015:33.
8. Kirita, T., Izumo, K., Matsumoto, Y. et al. Bronchoscopic re-biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancer. *Lung.* 2016; 194:371–378.
9. Kuiper, J.L., Heideman, D.A., Thunnissen, E. et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer.* 2014; 85:19.
10. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362:2380–2388.
11. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y. et al. for the West Japan Oncology group, Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:121–128.
12. Mok, T.S., Wu, Y.-L., Thongprasert, S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
13. Oxnard, G.R., Arcila, M.E., Chmielecki, J. et al. New strategies in overcoming acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17:5530–5537 View in Article.
14. Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304:1497–1500.
15. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
16. Sequist, L.V., Yang, J.C., Yamamoto, N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013:31.
17. Suda, K., Murakami, I., Sakai, K. et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Sci. Rep.* 2015; 5:14447.
18. Sun, J.M., Ahn, M.J., Choi, Y.L. et al. Clinical Implications of T790M mutation in patients with acquired resistance of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer.* 2013;82:294–298.
19. Yoon, H.J., Lee, H.Y., Lee, K.S. et al. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy; adequacy and complications. *Radiology.* 2012; 265:939–948.
20. Yu, H.A., Arcila, M.E., Rekhtman, N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19:2240–2247.