

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 THUỐC ỨCH CHẾ TYROSINE KINASE THẾ HỆ 1, 2 VÀ 3 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN MANG ĐỘT BIẾN PHỨC HỢP EGFR

Đỗ Mai Linh¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Hoàng Bảo Ngọc¹

¹Khoa Nội 1, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) mang đột biến phức hợp EGFR thường chiếm tỷ lệ thấp và có đáp ứng kém với các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) so với các đột biến thường gặp.

Đối tượng, phương pháp: Mô tả hồi cứu 78 BN UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến phức hợp EGFR.

Kết quả: 13/78 trường hợp mang đột biến EGFR del19 và 20ins (16,7%). Các đột biến phức hợp còn lại chiếm tỷ lệ dưới 10%. Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh của thuốc TKIs thế hệ 1 là 25,6% và 29,4%; với TKIs thế hệ 2 là 35,9% và 44,9%; với TKI thế hệ 3 là 16,7% và 20,5%.

Kết luận: TKIs thế hệ 2 có tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh cao ở một số BN mang đột biến phức hợp EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, thuốc ức chế tyrosine kinase.

ABSTRACT

TREATMENT OUTCOMES OF FIRST, SECOND AND THIRD GENERATION EGFR - TYROSINE KINASE INHIBITORS IN ADVANCED NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING COMPOUND EGFR MUTATIONS

Do Mai Linh¹, Do Hung Kien¹, Hoang Bao Ngoc¹

Background: Advanced non-small cell lung (NSCLC) patients with compound EGFR mutations often have a poor response to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) compared to common EGFR mutations.

Methods: A retrospective study of 78 patients at stage IV NSCLC with compound EGFR mutations.

Results: 13/78 cases carried EGFR del19 and insertion 20 mutations (16.7%). The remaining double mutations accounted for less than 10%. The response and disease control rates of 1st generation TKIs were 25.6% and 29.4%; of 2nd generation TKIs were 35.9% and 44.9%; of 3rd generation TKIs were 16.7% and 20.5%.

Conclusions: 2nd generation TKIs have good response and disease control rates in some patients with compound EGFR mutations.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR mutations, tyrosine kinase inhibitors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và Việt Nam [1]. Theo phân loại mô bệnh học, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN)

chiếm tỷ lệ khoảng 80 - 85% các trường hợp. Trong đó, khoảng 30 - 40% bệnh nhân (BN) Việt Nam mang đột biến EGFR. Các đột biến này thường xảy ra ở exon từ 18 đến 21 của gen EGFR. Qua nhiều thập kỷ, các thế hệ thuốc EGFR-TKIs đã chứng

Ngày nhận bài: 15/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 03/8/2025. Chấp thuận đăng: 17/8/2025

Tác giả liên hệ: Đỗ Mai Linh. Email: dr.linhdo@gmail.com. ĐT: 0988610997

Đánh giá kết quả điều trị bước 1 thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

minh được hiệu quả vượt trội so với hóa trị truyền thống trong điều trị bước 1 BN UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR qua các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu đời thực trên toàn cầu [2, 3]. Hai loại đột biến thường gặp và nhạy cảm với EGFR-TKIs là đột biến mất đoạn trên exon19 và đột biến thay thế trên exon 21 L8585R, chiếm phần lớn các trường hợp. Tuy vậy, một bộ phận người bệnh mang đột biến phức hợp EGFR cũng được ghi nhận qua các nghiên cứu với tỷ lệ dưới 10% [4 - 8]. Những trường hợp này được mô tả có tỷ lệ đáp ứng kém hơn và nguy cơ kháng thuốc cao hơn so với những BN mang đột biến EGFR thường gặp. Cho tới nay, chưa có nhiều đánh giá tại Việt Nam về kết quả điều trị của nhóm này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN UTPKTBN giai đoạn muộn mang đột biến phức hợp EGFR và đánh giá tỷ lệ đáp ứng của các thuốc TKIs thế hệ 1, 2 và 3 trên nhóm BN nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến phức hợp EGFR được điều trị bước 1 bằng các thuốc EGFR-TKIs thế hệ 1, 2 và 3 tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTPKTBN và chẩn đoán giai đoạn muộn theo AJCC phiên bản 8th; Có đột biến phức hợp EGFR bằng giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên bệnh phẩm mẫu mô hoặc mẫu máu; Điều trị

bước 1 bằng thuốc EGFR-TKIs thế hệ 1, 2, 3; Có ít nhất một tổn thương đích đo được để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST; Chức năng các cơ quan trong giới hạn cho phép; Có hồ sơ lưu trữ và thông tin bệnh án đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đáp ứng được một trong những tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu, tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2025. Phương pháp chọn mẫu thuận tiện, thu nhận 78 bệnh nhân.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Bước 1: Lựa chọn BN phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu. Bước 2: Ghi nhận các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị theo phác đồ. Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị của thuốc.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

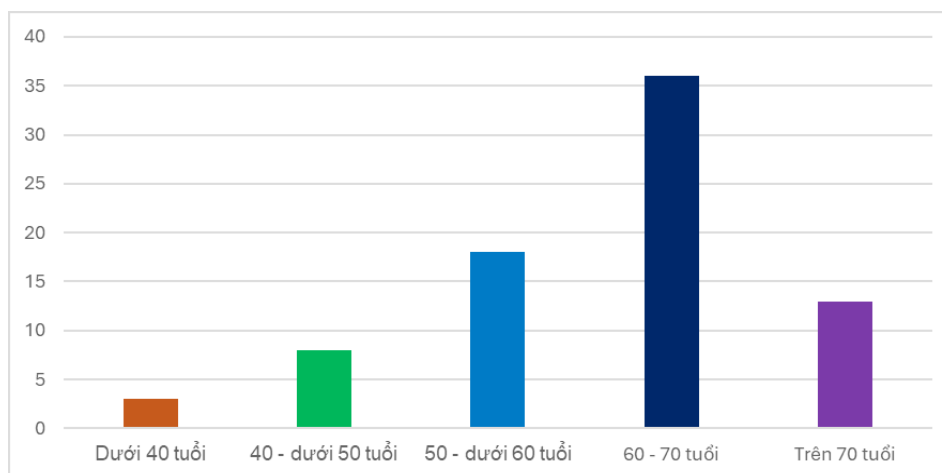
Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo đạo đức nghiên cứu trong Y học, được thực hiện vì mục đích khoa học. Thông tin của người bệnh được bảo mật. Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện K số 1400/BVK-HĐĐĐ ngày 28/4/2025.

III. KẾT QUẢ

Nhóm tuổi từ 50 - 70 chiếm tỷ lệ cao nhất (Biểu đồ 1). 13/78 BN mang đột biến EGFR del19 và 20ins (16,7%). Các đột biến phức hợp còn lại chiếm tỷ lệ dưới 10%. Đột biến L858R xuất hiện ở 20,5% trường hợp (Bảng 1).



Biểu đồ 1: Phân bố tuổi

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	50	64,1
	Nữ	28	35,9
Chỉ số toàn trạng PS	0	25	32,1
	1	50	64,1
	2	3	3,8
Vị trí di căn thường gặp	Phổi đối bên	28	35,9
	Màng phổi	27	34,6
	Não	31	39,7
	Xương	31	39,7
	Gan	11	14,1
	Thượng thận	13	16,7
Loại đột biến phức hợp	del19 + ins20	13	16,7
	del19 + A750P	7	9,0
	S768I + G719X	7	9,0
	del19 + L858R	4	5,1
	L858R + ins20	4	5,1
	L858R + T790M	4	5,1
	G719S + S768I	3	3,8
	G719X + L861Q	3	3,8
	L858R + S768I	2	2,6
	L858R + V834L	2	2,6
	L858R + A871G	2	2,6
	del19 + L858R + G719X	2	2,6
	del19 + T790M	2	2,6
	G719C + S768I	2	2,6
	del19 + G719X	1	1,3
	del19 + R776H	1	1,3
	del19 + G719A	1	1,3
	del19 + A755D	1	1,3
	L858R + S811F	1	1,3
	L858R + R776H	1	1,3

Đánh giá kết quả điều trị bước 1 thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

	Yếu tố	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Loại đột biến phức hợp	L858R + A289T	1	1,3
	L858R + D761Y	1	1,3
	L858R + S761I	1	1,3
	L858R + L833V	1	1,3
	L858R + E709Q	1	1,3
	L858R + R766S	1	1,3
	L858R + L861Q	1	1,3
	G719S + L861Q	1	1,3
	L861Q + T790M	1	1,3
	L861Q + ins20	1	1,3
	G719A + L861Q	1	1,3
	G719A + S768I	1	1,3
	S768I + G719X + ins20	1	1,3
	L861P + G719R	1	1,3
	D761N + D855N	1	1,3

Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh của TKIs thế hệ 1 là 25,6% và 29,4%; với TKIs thế hệ 2 là 35,9% và 44,9%; với TKI thế hệ 3 là 16,7% và 20,5% (Bảng 2).

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng với EGFR-TKIs các thế hệ

Đáp ứng điều trị	Loại TKIs			Tổng
	Thế hệ 1	Thế hệ 2	Thế hệ 3	
Hoàn toàn	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,6%)
Một phần	20 (25,6%)	27 (34,6%)	12 (15,4%)	59 (75,6%)
Bệnh ổn định	3 (3,8%)	7 (9%)	3 (3,8%)	13 (16,7%)
Bệnh tiến triển	1 (1,3%)	3 (3,8%)	0	4 (5,1%)
Tổng	24 (30,8%)	38 (48,7%)	16 (20,5%)	78 (100%)

IV. BÀN LUẬN

Nhóm tuổi thường gặp nhất trong nghiên cứu này của chúng tôi từ 50-70 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,7. Phần lớn các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS từ 0 đến 1. Vị trí di căn hay gặp gồm não (39,7%), xương (39,7%) và phổi đối bên (35,9%). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu, cho thấy mức độ ác tính của UTPKTBN đặc biệt là nguy cơ di căn thần kinh

trung ương cao, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống và hiệu quả điều trị. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thái Hòa (tuổi trung vị 56,2; nam/nữ = 16/13; PS 0 – 1 chiếm 86 %) cho thấy cấu trúc tuổi và tình trạng toàn thân tương đồng, nhưng nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ di căn não cao hơn (39,7 % so với 24,1 %), cũng cố nhận định về nguy cơ xâm lấn thần kinh trung ương ở các đột biến EGFR phức hợp [9].

Đánh giá kết quả điều trị bước 1 thuốc ức chế Tyrosine Kinase...

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, đột biến phức hợp thường gặp là đột biến mất đoạn exon 19 kết hợp đột biến chèn đoạn exon 20ins (chiếm 16,7%), tương đồng với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen phức hợp theo nghiên cứu tổng quan hệ thống của John (từ 4 - 26%) [4]; tiếp đến là đột biến del19 và A750P (9%), đột biến S768I và G719X (9%). Các tổ hợp đột biến còn lại dao động từ 1,3 - 5,1%. Theo Susumu Kobayashi và cộng sự, tỷ lệ này là 14% [10]. Cũng theo tác giả này, đột biến L858R thường được báo cáo là một phần của các trường hợp mang đột biến phức hợp EGFR. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi, L858R xuất hiện trong 20,5% các trường hợp, cũng là yếu tố làm giảm hiệu quả khi điều trị với các EGFR-TKIs do dự báo nguy cơ kháng thuốc sớm.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, phần lớn các BN được điều trị bằng TKIs thế hệ 2 afatinib (chiếm 48,7%). Tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh của afatinib cao nhất, lần lượt là 35,9% và 44,9%; với TKIs thế hệ 1 là 25,6% và 29,4%; TKI thế hệ 3 là 16,7% và 20,5%. Kết quả này phù hợp với những bằng chứng trước đây về khả năng ức chế đa dạng các đột biến hiếm của afatinib, nhờ cơ chế bất hoạt không thuận nghịch thụ thể EGFR. Qua nhiều thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu đời thực, EGFR-TKI thế hệ 2 afatinib được chứng minh là thuốc điều trị giúp đem lại hiệu quả cao đối với các đột biến hiếm và đột biến phức hợp. Hiệu quả điều trị của afatinib nhất quán với nghiên cứu của Shen với PFS ở nhóm điều trị bằng afatinib kéo dài gấp ba lần nhóm gefitinib / erlotinib (11,0 vs 3,6 tháng) [7], cũng như nghiên cứu của James C. Yang (ORR 71,1 %; PFS 10,7 tháng) [11]. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng 35,9 % của chúng tôi thấp hơn đáng kể vì 16,7 % quần thể mang tổ hợp del19 + ins20 hoặc T790M đã bị loại khỏi nghiên cứu của Yang. Ngược lại, tác giả Klughammer B. và cộng sự báo cáo ORR 48 - 60 % với erlotinib ở đột biến hiếm [6], cao hơn gấp đôi kết quả thế hệ 1 của chúng tôi; điều này nhấn mạnh gánh nặng đột biến phức hợp trong quần thể BN Việt Nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với báo cáo của Nguyễn Thị Thái Hòa và cộng sự, khi thu nhận 29 bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến EGFR hiếm hoặc phức hợp (G719X, S768I, L861Q), tỷ lệ đáp ứng được ghi nhận lần lượt là 41,7% với TKIs thế hệ 1 và 82,3% với TKIs

thế hệ 2; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7% và 88,2% [9]. Điều này là một minh chứng cho thấy hiệu quả vượt trội của TKI thế hệ 2 so với thế hệ 1 trên nhóm đột biến hiếm, phù hợp với quan sát về PFS trung bình dài hơn và ORR cao hơn ở nhóm dùng afatinib trong nghiên cứu LUX-Lung.

Thuốc TKI thế hệ 3 osimertinib trong nghiên cứu này của chúng tôi chỉ đem lại tỷ lệ đáp ứng là 16,7%. Phân tích trên 1025 ca của tác giả Zhao cho thấy các đột biến phức hợp, đặc biệt khi kết hợp với ins20 có liên quan đến kết cục PFS ngắn và nguy cơ kháng thuốc sớm [5]. Điều này có thể lý giải do mối liên quan đến sự hiện diện của các đột biến phức hợp xuất hiện đồng thời trên gen EGFR, làm giảm hiệu quả của osimertinib. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng osimertinib ít hiệu quả trên các đột biến không phải T790M, đặc biệt khi kết hợp với đột biến phức tạp khác.

Các đột biến phức hợp EGFR thường bao gồm một đột biến “driver” (ví dụ del19 hoặc L858R) kèm theo một hoặc nhiều đột biến “modifier” hiếm gặp (G719X, S768I, L861Q,...). Sự kết hợp này tạo nên những thay đổi lập thể tại vùng gần ATP của tyrosine-kinase, làm giảm ái lực liên kết đối với các TKIs thế hệ 1 (gefitinib, erlotinib) nhưng vẫn ưu thế với TKIs thế hệ 2 (afatinib) nhờ cơ chế liên kết cộng hóa trị bền vững. Ngoài ra, tính không đồng nhất di truyền thúc đẩy chọn lọc dòng dưới áp lực thuốc, góp phần giải thích hiệu quả hạn chế của TKIs thế hệ 3 (osimertinib) trong quần thể không mang đột biến T790M kèm theo. Các phân tích cấu trúc tinh thể của Zhao [5] và mô hình in-silico của Yang [11] đã làm sáng tỏ sự khác biệt năng lượng liên kết này.

Nghiên cứu này của chúng tôi cũng gặp một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ (78 BN) có thể làm giảm độ mạnh của phép thống kê, đặc biệt với các đột biến hiếm khi tỷ lệ xuất hiện quá thấp. Thiết kế nghiên cứu là hồi cứu, chưa tìm hiểu được về nguyên nhân gây đề kháng, chưa phân tích sâu về các phương pháp điều trị phối hợp.

Hiện nay, bằng việc ứng dụng NGS trong chẩn đoán, ngày càng nhiều người bệnh mang đột biến phức hợp EGFR được phát hiện. Tuy vậy, việc điều trị nhóm BN này vẫn gặp nhiều thách thức. TKIs thế hệ 2 có tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh cao hơn ở một số trường hợp mang đột biến phức hợp EGFR.

V. KẾT LUẬN

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn mang đột biến phức hợp EGFR vẫn còn nhiều thách thức, do tính đa dạng và phức tạp của kiểu gen ảnh hưởng đến đáp ứng thuốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy lựa chọn thuốc ức chế tyrosine kinase phù hợp với đặc điểm đột biến có thể cải thiện hiệu quả kiểm soát bệnh. Việc cá thể hóa phác đồ dựa trên phân tích gen và theo dõi sát đáp ứng là hướng đi cần thiết để tối ưu hóa kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

Xung đột lợi ích

Nghiên cứu không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả và nhà xuất bản nào khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021; 71(3): 209-249.
2. Kim T-H, Choi J-H, Ahn MS, Lee HW, Kang SY, Choi YW, et al. Differential efficacy of tyrosine kinase inhibitors according to the types of EGFR mutations and agents in non-small cell lung cancer: a real-world study. 2024; 24(1): 70.
3. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). 2013; 24(1): 54-59.
4. John T, Taylor A, Wang H, Eichinger C, Freeman C, Ahn M-JJCE. Uncommon EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A systematic literature review of prevalence and clinical outcomes. 2022; 76: 102080.
5. Zhao W, Song A, Xu Y, Wu Q, Liu C, Yin JC, et al. Rare mutation-dominant compound EGFR-positive NSCLC is associated with enriched kinase domain-resided variants of uncertain significance and poor clinical outcomes. 2023; 21(1): 73.
6. Klughammer B, Brugger W, Cappuzzo F, Ciuleanu T, Mok T, Reck M, et al. Examining treatment outcomes with Erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer whose Tumors Harbor uncommon EGFR mutations. 2016; 11(4): 545-555.
7. Shen Y-C, Tseng G-C, Tu C-Y, Chen W-C, Liao W-C, Chen W-C, et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. 2017; 110: 56-62.
8. Borgeaud M, Parikh K, Banna GL, Kim F, Olivier T, Le X, et al. Unveiling the landscape of uncommon EGFR mutations in NSCLC-A systematic review. 2024; 19(7): 973-983.
9. Nguyễn TTHJTcYhVN. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR hiếm bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 1 và 2. 2021; 501(2).
10. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, Nakayama S, Yamaguchi N, Goldstein MA, et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2013; 8(1): 118-122.
11. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases. 2020; 15(5): 803-815.