



Original Article

# Characteristics of *EGFR* Mutations in Plasma Samples in Non-Small Cell Lung Cancer Patients after Treatment with 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> Generation of TKI at Bach Mai Hospital

Nguyen Thuan Loi<sup>1</sup>, Pham Cam Phuong<sup>1,\*</sup>, Do Dinh Hung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Nuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital,  
78 Giai Phong, Dong Da, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 02 September 2021

Revised 13 September 2021; Accepted 13 September 2021

**Abstract:** This study aims to describe *EGFR* mutation status detected in plasma samples and analyze some related factors in non-small cell lung cancer patients after treatment with the generation I and II Tyrosine Kinase inhibitors at Bach Mai Hospital. Patients and methods: A retrospective descriptive study on 75 patients with non-small cell lung cancer tested for *EGFR* mutations in plasma after treatment with 1st or 2nd *EGFR*-TKIs in 2019-2020. Results: *EGFR* mutations were detected in 97.3% plasma samples; the T790M mutation accounted for 37.3% and is accompanied by a sensitive mutation TKI; The T790M mutations ratio after treatment was higher than before treatment with TKIs ( $p < 0.001$ ); the median total duration of *EGFR*-TKI treatment was significantly longer in patients with T790M mutation than in those without (16.8 months vs 12.5 months,  $p = 0.005$ ); the T790M mutation ratio was higher in patients with a deletion on exon 19 than in L858R mutation on exon 21 ( $p = 0.028$ ), in Erlotinib treatment group higher than in Gefitinib and Afatinib treatment group (51.4% vs. with 20.0% and 33.3%,  $p = 0.039$ ). Conclusions: *EGFR* mutation plasma test helps to monitor disease progression and detect resistance mutations T790M in NSCLC patients after TKI generation I and II.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, *EGFR* mutations, T790M mutations, TKIs.

\* Corresponding author.

E-mail address: [camphuongmd@yahoo.com](mailto:camphuongmd@yahoo.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4368>

# Đặc điểm đột biến gen *EGFR* trong mẫu huyết tương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau điều trị TKI thế hệ I, II tại Bệnh viện Bạch Mai

Nguyễn Thuận Lợi<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>1,\*</sup>, Đỗ Đình Hùng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai,  
78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 02 tháng 9 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 13 tháng 9 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 13 tháng 9 năm 2021

**Tóm tắt:** Mục tiêu của nghiên cứu: mô tả tình trạng đột biến *EGFR* mẫu huyết tương và phân tích một số yếu tố liên quan ở những bệnh nhân tiến triển sau điều trị TKIs. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 75 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tiến triển được làm xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương sau điều trị TKI thế hệ I, II tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2020. Kết quả nghiên cứu: 97,3% mẫu có đột biến *EGFR*; đột biến T790M chiếm 37,3% và đi kèm 1 đột biến nhạy TKI khác; tỷ lệ đột biến T790M sau điều trị cao hơn so với trước điều trị TKIs ( $p < 0,001$ ); tổng thời gian điều trị *EGFR*-TKI trung bình dài hơn ở bệnh nhân có đột biến T790M so với những bệnh nhân không có đột biến này (16,8 tháng so với 12,5 tháng,  $p = 0,005$ ); tỷ lệ đột biến T790M cao hơn ở những bệnh nhân có đột biến xóa đoạn trên exon 19 so với đột biến L858R trên exon 21 ( $p = 0,028$ ), ở nhóm điều trị Erlotinib cao hơn nhóm điều trị Gefitinib và Afatinib (51,4% so với 20,0% và 33,3%,  $p = 0,039$ ). Kết luận: Xét nghiệm *EGFR* huyết tương giúp theo dõi tiến triển của bệnh và phát hiện đột biến kháng thuốc T790M ở các bệnh nhân UTPKTBN sau điều trị TKI thế hệ I và II.

**Từ khóa:** UTPKTBN, đột biến gen *EGFR*, đột biến T790M, TKIs.

## 1. Mở đầu

Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất về tỷ lệ mắc cũng như là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng thứ 2 ở cả 2 giới về tỷ lệ mắc và tử vong sau ung thư gan [1]. Có tới 85% bệnh nhân ung thư phổi thuộc nhóm UTPKTBN. Có nhiều phương pháp điều trị, trong đó điều trị đích bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase hiện nay được ưu tiên lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân có đột biến

thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (*EGFR*) do có thể trì hoãn bệnh tiến triển và cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân [2].

Các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen *EGFR* thường gặp đột biến xóa đoạn trên exon 19 và đột biến điểm L858R trên exon 21. Đây là các đột biến có tỷ lệ đáp ứng cao với thuốc ức chế *EGFR* tyrosine kinase thế hệ I và II. Tuy nhiên hầu hết các bệnh nhân sẽ có tiến triển bệnh sau trung bình từ 9 tới 13 tháng điều trị TKIs do xuất hiện đột biến kháng thuốc. Trong đó khoảng 50% các bệnh nhân tiến triển bệnh sau điều trị do

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: camphuongmd@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4368>

xuất hiện đột biến *EGFR* kháng thuốc thứ phát T790M trên exon 20 [3, 4].

Các bệnh nhân có tiến triển sau điều trị TKIs theo khuyến cáo được sinh thiết lại mẫu mô để làm xét nghiệm đột biến gen *EGFR* [5]. Tuy nhiên phương pháp xét nghiệm đột biến *EGFR* bằng mẫu mô trong nhiều trường hợp không khả thi [6]. Trong khi phương pháp phát hiện đột biến gen *EGFR* bằng cách sử dụng ctDNA (circulating tumor DNA) có trong huyết tương của bệnh nhân UTPKTBN có nhiều ưu điểm và dễ dàng thực hiện, tốn ít chi phí hơn so với sinh thiết mô khối u, thuận tiện trong quá trình theo dõi tiến triển bệnh và phát hiện sớm đột biến kháng thuốc T790M [6, 7]. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN sau điều trị TKIs [8, 9-11], trong khi tại Việt Nam các nghiên cứu đột biến *EGFR* huyết tương trên đối tượng sau điều trị TKI chưa phổ biến. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đặc điểm đột biến gen *EGFR* trong mẫu huyết tương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau điều trị bằng thuốc ức chế Tyrosine Kinase thế hệ I và II tại Bệnh viện Bạch Mai”.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Tiêu chí tuyển chọn bệnh nhân: 75 bệnh nhân UTPKTBN tiến triển sau điều trị TKI thế hệ I, II

(theo tiêu chuẩn mRECIST hoặc lâm sàng không đáp ứng thuốc) và có chỉ định xét nghiệm đột biến gen *EGFR* huyết tương, tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch mai từ tháng 9/2019 đến tháng 12/2020.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu

Mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện

Các biến số, chỉ số trong nghiên cứu: các biến số thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, xét nghiệm mô bệnh học, giai đoạn bệnh, thuốc điều trị TKIs, thời gian điều trị); các biến số về xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương (có đột biến hay không, vị trí đột biến).

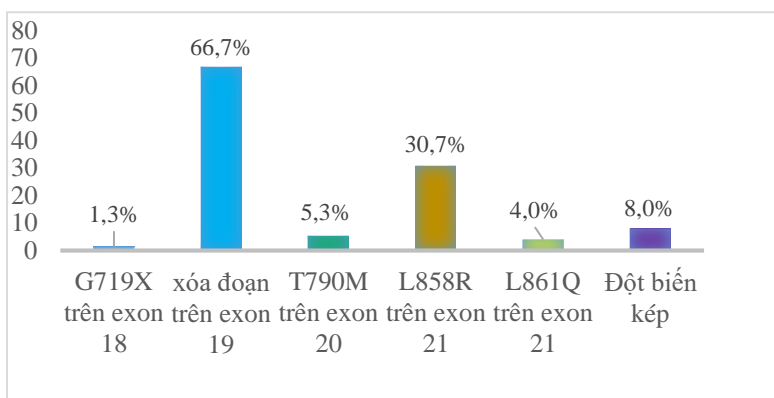
Phân tích kết quả đột biến gen *EGFR*: tách chiết DNA, phát hiện và phân tích kết quả đột biến *EGFR* mẫu huyết tương bằng kỹ thuật real-time PCR.

Phân tích thống kê: dữ liệu được thu thập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 với các test thống kê y học.

## 3. Kết quả nghiên cứu

### 3.1. Kết quả đột biến gen *EGFR*

Đặc điểm đột biến gen *EGFR* trước điều trị TKI thế hệ I, II

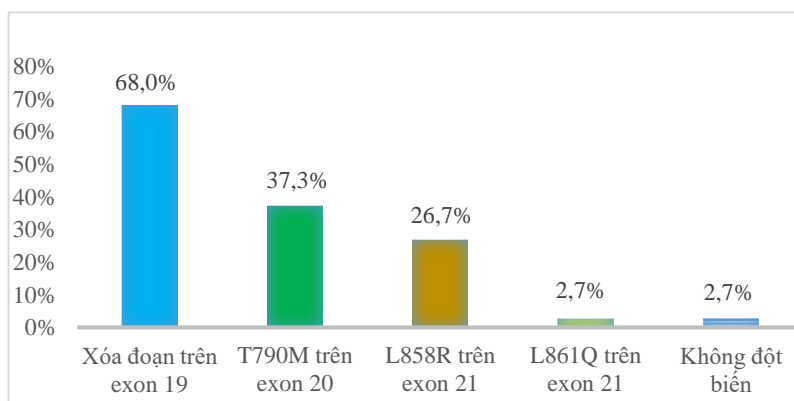


Hình 1. Đặc điểm đột biến gen *EGFR* trước điều trị TKIs.

Nhận xét: trước khi điều trị TKI thế hệ I, II, đột biến gen *EGFR* trên exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%), số bệnh nhân có đột biến T790M

trên exon 20 là 4 chiếm 5,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến kép chiếm 8,0%.

Đặc điểm đột biến gen *EGFR* sau điều trị TKI thế hệ I, II.



Hình 2. Đặc điểm đột biến gen *EGFR* sau điều trị TKIs.

Nhận xét: sau khi điều trị TKIs và làm xét nghiệm *EGFR* huyết tương, số bệnh nhân có đột biến trên exon 19 chiếm 68,0%, đột biến trên exon 21 chiếm 29,3%. Tỷ lệ bệnh nhân không phát hiện đột biến chiếm 2,7%.

Tỷ lệ bệnh nhân chỉ chứa 1 đột biến là 45 (chiếm 60,0%), đột biến kép có T790M kèm theo chiếm 37,3%.

### 3.2. Mối liên quan giữa đột biến T790M với đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Mối liên quan giữa đột biến T790M với đặc điểm bệnh nhân

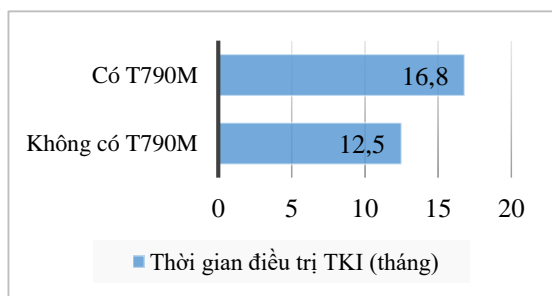
Đặc điểm	Số bệnh nhân	Đột biến <i>EGFR</i> -T790M		p
		n	%	
Nhóm tuổi	<60	21	12	0,085
	≥60	54	16	
Giới tính	Nữ	44	15	0,653
	Nam	31	13	
Hút thuốc	Đã từng hút thuốc	22	9	0,881
	Không hút thuốc	53	19	
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	69	25	0,665
	Ung thư biểu mô vảy	6	3	
Giai đoạn bệnh	IIIA	3	1	0,612
	IIIB	12	3	
	IV	60	24	
Điều trị TKIs	Trước điều trị	75	4	<0,001
	Sau điều trị	75	28	

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M sau khi điều trị TKIs ở nhóm tuổi <60 cao hơn so với nhóm tuổi ≥60 tuổi (57,1% so với 29,6%,  $p = 0,085$ ); ở nam giới cao hơn nữ giới (41,9% so với 34,1%,  $p = 0,653$ ); ở nhóm hút thuốc cao hơn nhóm không hút thuốc (40,9% so với 35,8%,  $p = 0,881$ ).

Tỷ lệ đột biến gen *EGFR*-T790M sau điều trị TKIs ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy cao hơn bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và giai đoạn IV cao hơn các giai đoạn khác, không có bệnh nhân nào ở giai đoạn I và II. Nhưng không có ý nghĩa thống kê về sự khác biệt các tỷ lệ này.

Tỷ lệ đột biến T790M sau điều trị TKI thế hệ I, II cao hơn so với trước khi điều trị TKIs ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. Mối liên quan giữa đột biến T790M với thời gian điều trị TKI thế hệ I, II



Hình 3. Mối liên quan giữa đột biến T790M với thời gian điều trị TKIs.

Nhận xét: trung bình thời gian điều trị TKIs trong nhóm không xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M là 12,5 tháng ( $SD = 6,3$ ), ít hơn trong nhóm có xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M sau điều trị (trung bình là 16,8 tháng và  $SD = 5,6$ ). Kiểm định t có  $p = 0,005$  cho thấy có ý nghĩa thống kê về sự khác nhau giữa 2 nhóm xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M.

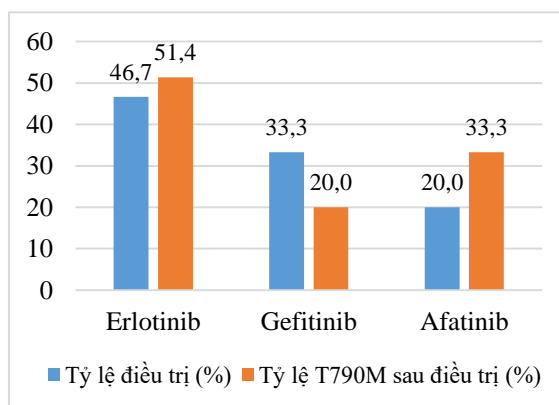
### 3.4. Mối liên quan giữa đột biến T790M với kiểu đột biến gen *EGFR* trước điều trị TKIs

Nhận xét: sau điều trị TKI thế hệ I, II, tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M ở nhóm xóa đoạn trên exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến điểm trên exon 21 (46,0% so với 20,0%),  $p = 0,028$ .

Bảng 2. Mối liên quan giữa đột biến T790M với kiểu đột biến gen *EGFR* trước điều trị TKIs

Đột biến trước điều trị	n	Đột biến gen <i>EGFR</i> -T790M		p
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Xóa đoạn trên exon 19	50	23	46,0	0,028
Đột biến điểm trên exon 21	25	5	20,0	

### 3.5. Mối liên quan giữa đột biến T790M với loại thuốc TKI thế hệ I, II



Hình 4. Mối liên quan giữa đột biến T790M với loại thuốc TKIs.

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M sau điều trị Erlotinib cao nhất (chiếm 51,4%) so với 2 thuốc điều trị còn lại Gefitinib và Afatinib (20,0% và 33,3%). Với  $p = 0,039$  thì sự xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M có liên quan tới thuốc TKI thế hệ I, II bệnh nhân từng điều trị.

## 4. Bàn luận

### 4.1. Kết quả phân tích đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương

Theo kết quả của nghiên cứu của chúng tôi, trước khi điều trị TKIs, trong số 75 bệnh nhân có đột biến *EGFR* thì đột biến mất đoạn trên exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%), tiếp đến là đột

biến điểm L858R trên exon 21 (chiếm 30,7%), đều liên quan đến sự đáp ứng tốt với TKIs, phù hợp với lựa chọn điều trị TKI thế hệ I, II về sau. Các đột biến trên exon 18 (G719X) và L861Q trên exon 21 chiếm tỷ lệ thấp (lần lượt là 1,3% và 4,0%). Số bệnh nhân có đột biến *EGFR*-T790M trên exon 20 là 4 chiếm 5,3% và thường kết hợp với 1 đột biến nhạy TKIs khác mặc dù chưa được điều trị TKI trước đó. Tỷ lệ bệnh nhân có 2 đột biến chiếm 8%. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Wenfeng Fang và cộng sự (2019, n= 1095), bệnh nhân UTPKTBN có đột biến *EGFR*-T790M trên exon 20 chiếm 4,8% [12]. Trong nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương và cộng sự (2020, n= 351) cho kết quả có đột biến mất đoạn exon 19 (48,6%), đột biến điểm trên exon 21 (41,6%), đột biến điểm trên exon 18 (4,9%) và đột biến kháng thuốc T790M trên exon 20 (4,9%) [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5,3% tổng số bệnh nhân UTPKTBN có đột biến T790M trên exon 20 là đột biến kháng thuốc nhưng vẫn được điều trị TKI thế hệ I và II. Điều này có thể do số bệnh nhân này vẫn có đồng thời cả đột biến nhạy cảm với thuốc TKIs và một phần do lựa chọn của bệnh nhân và một số yếu tố khách quan khác.

Sau khi điều trị TKIs, các bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm gen *EGFR* huyết tương cho kết quả số bệnh nhân có đột biến xóa đoạn trên exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất với 68% số đột biến, đột biến điểm L858R trên exon 21 chiếm 26,7%, đột biến điểm L861Q trên exon 21 chiếm 2,7%, đột biến điểm T790M trên exon 20 chiếm 37,3%. Có 2,7% trong 75 bệnh nhân sau điều trị không phát hiện đột biến gen *EGFR*. Trong đó tỷ lệ bệnh nhân chỉ chứa 1 đột biến là 45 (chiếm 60%), đột biến kép có T790M kèm theo chiếm 37,3%. Theo nghiên cứu của Ryo Ko (2016) đối với sinh thiết mẫu mô thì 90,2 % bệnh nhân vẫn có đột biến gen *EGFR*, 34,4% xuất hiện đột biến T790M [9]. Theo nghiên cứu của Shaodong Hong và cộng sự năm 2018 với n = 58 trên bệnh nhân chứa đột biến *EGFR* điều trị TKI thế hệ I, II thì có 14% bệnh nhân chứa đột biến kép có T790M [14]. Trong nghiên cứu của tác giả Kazuhiro Usui thực hiện năm 2019 tại Nhật Bản cho tỷ lệ đột biến T790M sau điều trị TKI thế hệ

I, II là 18,3% trong mẫu huyết tương [6]. Một nghiên cứu khác của tác giả MarziaDel Re thực hiện tại Ý (2020) trên 83 bệnh nhân sau điều trị TKI thế hệ I, II thì phát hiện 56,6% đột biến T790M trong mẫu huyết tương [8]. Có thể thấy rằng ở các bệnh nhân tiến triển sau điều trị TKI thế hệ I, II thì có sự khác nhau về tỷ lệ xuất hiện đột biến kháng thuốc T790M trong các nghiên cứu tại Châu Á và Châu Âu và có sự khác nhau giữa các nước trong khu vực. Tỷ lệ phát hiện đột biến T790M ở những bệnh nhân sau điều trị TKI thế hệ I, II cũng khác nhau giữa xét nghiệm mẫu mô và mẫu huyết tương.

Tỷ lệ đột biến kép chứa T790M tăng so với trước điều trị TKIs (37,3% so với 5,3%,  $p < 0,001$ ) do quá trình điều trị thuốc TKIs thế hệ I, II làm tăng tỷ lệ xuất hiện đột biến kháng thuốc trên gen *EGFR*. Nguyên nhân kháng thuốc do đột biến T790M chiếm trên 30% các nguyên nhân khác. Đối với 2,7% tổng số bệnh nhân không phát hiện đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương có thể do nguyên nhân kháng thuốc khác như chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến không tế bào nhỏ sang dạng ung thư biểu mô tế bào nhỏ hoặc nồng độ ctDNA trong mẫu huyết tương quá thấp dẫn tới không phát hiện được đột biến *EGFR*. Ngoài ra có thể do sai sót khi lấy mẫu huyết tương. Đối với những bệnh nhân này cần làm lại xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương lại hoặc sinh thiết mẫu mô làm xét nghiệm gen. Kết quả đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương cho kết quả gần tương tự với các nghiên cứu khác với xét nghiệm *EGFR* mẫu mô. Vì thế xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu huyết tương có thể thay thế được xét nghiệm mẫu mô khi việc lấy mẫu mô không khả thi.

#### 4.2. Một số yếu tố liên quan tới tình trạng đột biến T790M

Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M sau khi điều trị TKIs ở nhóm tuổi <60 cao hơn so với nhóm tuổi ≥60 tuổi (57,1% so với 29,6%) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả cho thấy cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *EGFR*-T790M khi làm xét nghiệm đột biến gen

*EGFR* trên mẫu huyết tương sau khi điều trị TKIs theo giới tính hay theo tiền sử có hoặc không hút thuốc lá. Các kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ryo Ko (2016, n=61) tỷ lệ bệnh nhân UTPKTBN sau điều trị TKIs xuất hiện đột biến T790M ở nhóm tuổi  $\geq 75$  là 33% , nhóm tuổi  $< 74$  là 35% và không có ý nghĩa thống kê,  $p=0,9292$ , đột biến *EGFR*-T790M ở nam là 32% và nữ giới là 41% và  $p=0,4904$ , ở nhóm hút thuốc (41%) và không hút thuốc (32%) với  $p=0,4904$  đều không có ý nghĩa thống kê [10]. Do đó có thể thấy, tỷ lệ đột biến T790M tuy gặp nhiều ở độ tuổi  $< 60$  nhưng không có mối liên quan tới độ tuổi cũng như liên quan tới giới tính và hút thuốc.

Tỷ lệ đột biến T790M sau điều trị TKIs ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy cao hơn bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (50,0% so với 36,2%) và giai đoạn IV cao hơn các giai đoạn khác (40% giai đoạn IV so với 25% giai đoạn IIIb và 33,3% giai đoạn IIIa). Nhưng không có ý nghĩa thống kê về sự khác biệt các tỷ lệ này ( $p=0,653$  và  $p=0,881$  đều  $> 0,05$ ). Có sự khác nhau giữa mối liên quan đột biến T790M với đặc điểm mô bệnh học trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu nước ngoài [12]. Có sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu trong các nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu nước ngoài là khác nhau, khác nhau về đặc điểm bệnh nhân trong nước và nước ngoài.

Trung bình thời gian điều trị TKIs trong nhóm không xuất hiện đột biến T790M là 12,5 tháng (SD=6,3), ít hơn trong nhóm có xuất hiện đột biến T790M sau điều trị (trung bình là 16,8 tháng và SD=5,6). Kiểm định t có  $p=0,005$  ( $< 0,05$ ) cho thấy có ý nghĩa thống kê về sự khác nhau giữa 2 nhóm xuất hiện đột biến T790M. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy điều trị TKIs làm tăng tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M trên exon 20 (37,3% so với trước điều trị là 5,3%). Kết quả nghiên cứu cũng tương đương với nghiên cứu của Norikazu Matsuo (2016, n=73) cho thấy tổng thời gian điều trị TKI ở bệnh nhân có đột biến T790M dài hơn so với nhóm bệnh nhân không có đột biến T790M (15,3 tháng so với 8,1 tháng,  $p<0,001$ ) [11]. Do vậy thời gian điều trị có liên quan đáng kể tới xuất hiện đột biến T790M.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị TKIs tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M ở nhóm xóa đoạn trên exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến điểm trên exon 21 (46,0% so với 20,0%). Tình trạng đột biến T790M sau điều trị TKIs có liên quan tới tình trạng đột biến gen *EGFR* trước điều trị,  $p=0,028$ . Trong nghiên cứu của Norikazu Matsuo (2016, n=73) và nghiên cứu của Marzia Del Re năm 2020 thực hiện trên 83 bệnh nhân sau điều trị TKI thế hệ I, II cũng cho kết quả tương tự về loại đột biến *EGFR* và điều trị TKIs có liên quan tới xuất hiện đột biến T790M [8, 11].

Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện đột biến T790M sau điều trị Erlotinib cao nhất (chiếm 51,4%) so với 2 thuốc điều trị còn lại Gefitinib và Afatinib (20,0% và 33,3%). Với  $p=0,039$  thì sự xuất hiện đột biến T790M cho thấy có liên quan với thuốc TKIs bệnh nhân từng điều trị. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Marzia Del Re (2020, n=83) [8]. Tuy nhiên có sự khác nhau so với nghiên cứu của tác giả Norikazu Matsuo, tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M sau điều trị Erlotinib là 58%, Gefitinib là 52%, Afatinib là 33% và  $p=0,736$  không có ý nghĩa thống kê [11]. Có sự khác nhau giữa các nghiên cứu là do đặc điểm phác đồ lựa chọn thuốc khác nhau giữa trong và ngoài nước, khác nhau về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu như giới tính, độ tuổi và một số yếu tố khách quan khác.

## 5. Kết luận

Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen *EGFR* trong mẫu huyết tương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển sau điều trị TKI thế hệ I, II tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2019 tới tháng 12/2020 cho thấy:

- Kết quả đột biến gen *EGFR* trên mẫu huyết tương chủ yếu là đột biến xóa đoạn trên exon 19 (68%), đột biến điểm L858R trên exon 21 (26,7%), đột biến điểm T790M trên exon 20 chiếm 37,3%. Có 2,7% không phát hiện đột biến.

- Tỷ lệ đột biến T790M sau điều trị TKIs ở nhóm tuổi  $< 60$  cao hơn ở nhóm tuổi  $\geq 60$ , nam giới cao hơn nữ giới, hút thuốc cao hơn không hút thuốc, ung thư biểu mô vảy cao hơn ung thư

biểu mô tuyến, giai đoạn IV cao hơn các giai đoạn khác. Chưa thấy mối liên quan giữa đột biến T790M sau điều trị TKIs với nhóm tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, mô bệnh học và giai đoạn bệnh.

- Trung bình thời gian điều trị TKIs ở nhóm xuất hiện đột biến T790M cao hơn nhóm không xuất hiện đột biến T790M (16,8 tháng so với 12,5 tháng,  $p=0,005$ ). Tỷ lệ xuất hiện đột biến T790M sau điều trị cao hơn nhiều so trước điều trị (37,3% so với 5,3%,  $p<0,001$ ); ở nhóm đột biến xóa đoạn trên exon 19 cao hơn nhóm đột biến điểm trên exon 21 (46,0% so với 20,0%,  $p=0,028$ ), nhóm điều trị Erlotinib cao hơn điều trị Gefitinib và cao hơn Afatinib (51,4% so với 20,0% và 33,3%,  $p=0,039$ ).

#### Tài liệu tham khảo

- [1] H. Sung et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers In 185 Countries, CA: A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 71, No. 3, 2021, pp. 209-249, <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] N. V. Hieu, Oncology, Medical Publisher, 2015.
- [3] P. N. Ding et al., Plasma Pre-treatment T790M Relative Allelic Frequency in Patients with Advanced EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Predicts Treatment Response to Subsequent-Line Osimertinib, Translational Lung Cancer Research, Vol. 10, No. 4, 2021, pp. 1623-1634, <https://doi.org/10.1186/s40169-020-0269-y>.
- [4] N. Yamamoto et al., Erlotinib Plus Bevacizumab Vs Erlotinib Monotherapy as First-line Treatment for Advanced EGFR Mutation-positive Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer: Survival Follow-up Results of the Randomized JO25567 Study, Lung Cancer, Vol. 151, 2021, pp.20-24, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.020>.
- [5] D. S. Ettinger et al., NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2, 2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines", Journal of the National Comprehensive Cancer Network, Vol. 19, No. 3, 2021, pp. 254-266, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>.
- [6] K. Usui et al., Plasma ctDNA Monitoring During Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Patients With EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer (JP-CLEAR trial), Japanese Journal of Clinical Oncology, Vol. 49, No. 6, 2021, pp. 554-558, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz023>.
- [7] M. Nagasaka et al., Liquid Biopsy for Therapy Monitoring in Early-stage Non-small Cell Lung Cancer, Molecular Cancer, Vol. 20, No. 1, 2021, pp. 82, <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01371-1>.
- [8] M. D. Re et al., Incidence of T790M in Patients with NSCLC Progressed to Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib: A Study on Circulating Cell-free DNA, Clinical Lung Cancer, Vol. 21, No. 3, 2020, pp. 232-237, <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.10.003>.
- [9] S. Jenkins et al., Plasma ctDNA Analysis for Detection of the EGFR T790M Mutation in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer", Journal of Thoracic Oncology, Vol. 12, No. 7, 2017, pp. 1061-1070, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.003>.
- [10] R. Ko et al., Frequency of EGFR T790M Mutation and Multimutational Profiles of Rebiopsy Samples from Non-small Cell Lung Cancer Developing Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Japanese Patients, BMC Cancer, Vol. 16, No. 1, 2016, pp. 864, <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2902-0>.
- [11] N. Matsuo et al., Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients, Scientific Reports, Vol. 6, No. 1, 2016, pp. 36458, <https://doi.org/10.1038/srep36458>.
- [12] W. Fanget al., EGFR Exon 20 Insertion Mutations and Response to Osimertinib in Non-small-cell Lung Cancer, BMC Cancer, Vol. 19, No. 1, 2019, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5820-0>.
- [13] D. T. Hien, P. C. Phuong, Analysis of EGFR Mutations in Paraffin-covered Tissue Samples and some Related Factors from Non-small Cell Lung Cancer Patients Over 60 Years Old, Science and Technology Vietnam, Vol. 62, No. 7, 2020, pp. 1-5
- [14] S. Hong et al., Concomitant Genetic Alterations with Response to Treatment and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-small Cell Lung Cancer, JAMA Oncology, Vol. 4, No. 5, 2018, pp. 739-742, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0049>.