

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BƯỚC MỘT BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR CHÈN ĐOẠN EXON 20

Trần Thị Hậu[✉], Đào Minh Thế

Bệnh viện K

Đột biến thụ thể tăng trưởng biểu bì (EGFR) chèn đoạn exon 20 đứng hàng thứ ba trong tổng số các đột biến EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh có tiên lượng xấu và thường kháng lại thuốc kháng tyrosine kinase (TKIs), do vậy điều trị tiêu chuẩn cho bệnh giai đoạn IV vẫn là điều trị hóa chất bộ đôi có platinum. Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 31 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR chèn đoạn exon 20 được điều trị hóa chất bộ đôi có platinum từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2023 tại Bệnh viện K nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hóa chất bước một của nhóm bệnh nhân trên. Nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,13 tuổi; nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1; phần lớn bệnh nhân có hút thuốc lá chiếm 67,7%, phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng là PS = 1 chiếm 77,4%. Ho kéo dài là lý do vào viện thường gặp nhất, sau đó là đau ngực, ho ra máu chiếm tỷ lệ thấp nhất. Khối u T4 chiếm tỷ lệ cao nhất 48,4%; di căn hạch N2-3 chiếm 71%. Xương là vị trí di căn thường gặp nhất chiếm 38,7%, tiếp theo là di căn phổi, màng phổi, thượng thận và não. Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 93,5%. Phác đồ hóa chất thường dùng nhất là pemetrexed-carboplatin chiếm 51,6%. Tỷ lệ đáp ứng hóa chất là 25,8%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng. Nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR chèn đoạn exon 20 hay gặp trên đối tượng nam giới, trẻ tuổi và có di căn xương, bệnh có tiên lượng xấu với tỷ lệ đáp ứng hóa chất bước một và trung vị sống thêm toàn bộ thấp.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR, đột biến chèn đoạn exon 20.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do các bệnh ung thư. ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 85% trong tổng số bệnh nhân mắc ung thư phổi, với nhiều biến đổi di truyền đóng góp vào sự không đồng nhất của bệnh và đáp ứng điều trị.¹ Trong đó, đột biến gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) thường được xác định và có hiệu quả điều trị nổi bật, với tỷ lệ gặp 10 - 20% đối với chủng tộc người da trắng, và 40 - 60% đối với chủng tộc châu Á.¹

Tác giả liên hệ: Trần Thị Hậu

Bệnh viện K

Email: tranhauhmu@gmail.com

Ngày nhận: 28/07/2023

Ngày được chấp nhận: 21/08/2023

Có tới 90% bệnh nhân mang đột biến EGFR là đột biến mất đoạn exon 19 hoặc đột biến điểm L858R ở exon 21. Đột biến EGFR chèn đoạn exon 20 đứng thứ ba và chiếm khoảng 4 - 12% trong tổng số đột biến EGFR, đặc trưng bởi việc chèn và sao chép trong khung gần chuỗi xoắn C của domain EGFR kinase. Nhìn chung, đột biến chèn đoạn exon 20 không đồng nhất về mặt phân tử, với trên 100 biến thể được xác định bằng giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing - NGS).²

Trong khi các đột biến EGFR exon 19 và 21 đã được nghiên cứu một cách hệ thống cùng với phương pháp điều trị bằng các thuốc TKIs, đột biến chèn đoạn exon 20 vẫn còn là nhóm

ít được nghiên cứu kĩ lưỡng do cấu trúc phức tạp của đột biến và các lựa chọn điều trị còn hạn chế. Khác với các đột biến *EGFR* thường gặp, chèn đoạn exon 20 có tiên lượng xấu và thường kháng nguyên phát với các thuốc TKIs và không đáp ứng với điều trị miễn dịch.³ Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của TKIs thế hệ 1 cho tỷ lệ đáp ứng thấp 8% và trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 2 tháng.⁴102 (10% Kể cả các thuốc TKIs thế hệ 3 cũng cho hiệu quả thấp với tỷ lệ đáp ứng 28% và trung vị PFS là 6,8 tháng.⁵ Do sự đáp ứng kém với thuốc miễn dịch và thuốc đích, hiện nay điều trị hóa chất bộ đôi có platinum vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến chèn đoạn *EGFR* exon 20. Tuy nhiên, kể cả khi điều trị với hóa chất bộ đôi, hiệu quả của điều trị vẫn rất kém với tỷ lệ đáp ứng thấp và thời gian sống thêm ngắn.⁶

Hiện nay, tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1) Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến *EGFR* chèn đoạn exon 20.

2) Kết quả điều trị hóa chất bước một nhóm bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến chèn đoạn *EGFR* exon 20 được điều trị hóa chất bộ đôi có platinum bước một tại Bệnh viện K từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV theo AJCC phiên bản 8.

- Có đột biến *EGFR* vị trí chèn đoạn exon 20, không có các đột biến khác kèm theo, được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS (Next generation sequencing) hoặc Real-time PCR thực hiện trên máy Cobas *EGFR* mutation test v2.

- Có các tổn thương có thể đo lường được bằng chẩn đoán hình ảnh: MRI, CT-scanner.

- Được điều trị hóa chất bộ đôi có platinum ít nhất 2 chu kỳ, tối đa 6 chu kỳ hóa chất.

- Không kể giới tính, tuổi > 18 tuổi, chỉ số toàn trạng PS = 0, 1.

- Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị: bạch cầu (BC) ≥ 4 (G/l); tiểu cầu (TC) ≥ 100 (G/l); HST ≥ 100 (g/l); AST, ALT ≤ 2 lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường; creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường.

- Bệnh nhân có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ hai.

- Các trường hợp chống chỉ định với thuốc như suy gan, suy thận hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.

- Bệnh nhân có di căn não chưa được kiểm soát ổn định.

- Bệnh nhân đã được điều trị trước đó.

- Bệnh nhân từ chối hợp tác hoặc không theo dõi được.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang hồi cứu.

Thời gian địa điểm nghiên cứu

Từ 01/2019 đến 06/2023 tại Bệnh viện K.

Mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, lấy được 31 bệnh nhân vào nghiên cứu.

Nội dung/chỉ số nghiên cứu:

+ Bệnh nhân được ghi nhận thông tin đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bao gồm: tuổi, giới, lý do vào viện, tình trạng hút thuốc, chỉ số toàn trạng, đặc điểm khối u, tình trạng di căn hạch và các vị trí di căn, loại mô bệnh học và kỹ thuật xét nghiệm gen *EGFR*.

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là lệ phần trăm bệnh nhân có đáp ứng một phần hoặc đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định. Thời gian sống bệnh không tiến triển là khoảng thời gian từ lúc tham gia nghiên cứu đến khi bệnh tiến triển hoặc chết vì bất cứ nguyên nhân gì.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

+ Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Bước 2: Bệnh nhân được thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng.

+ Bước 3: Điều trị hóa chất phác đồ: pemetrexed 500 mg/m² da - carboplatin AUC 5, chu kỳ 3 tuần. hoặc paclitaxel 200 - 225 mg/m²

da - carboplatin AUC 6, chu kỳ 3 tuần.

+ Bước 4: Đánh giá kết quả điều trị: đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009), ước lượng sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Thống kê mô tả: tỷ lệ phần trăm, trung bình, độ lệch chuẩn, ước lượng sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật.

III. KẾT QUẢ**1. Đặc điểm lâm sàng****Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm (%)
Tuổi		
Tuổi trung bình: 59,13 tuổi (33 - 78 tuổi)		
< 65 tuổi	22	71
≥ 65 tuổi	9	29
Giới		
Nam	21	67,7
Nữ	10	32,3

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm (%)
Tình trạng hút thuốc		
Có hút thuốc	20	64,5
Không hút thuốc	11	35,5
Chỉ số toàn trạng		
0	7	22,6
1	24	77,4
Lý do vào viện		
Ho kéo dài	23	74,2
Ho ra máu	5	16,1
Đau ngực	17	54,8
Khó thở	15	48,4
Lý do khác	13	41,9

Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 59,13, tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1.

Phần lớn bệnh nhân có hút thuốc chiếm 64,5%.

Chỉ số toàn trạng bằng 1 gặp nhiều nhất

chiếm 77,4%.

Ho kéo dài là lý do vào viện thường gặp nhất, sau đó là đau ngực, ho ra máu chiếm tỷ lệ thấp nhất.

2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm
Khối u		
T1	5	16,1
T2	8	25,8
T3	3	9,7
T4	15	48,4
Tình trạng di căn hạch		
N0	4	12,9
N1	5	16,1
N2	11	35,5
N3	11	35,5

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm
Tình trạng di căn		
Di căn não	7	22,6
Di căn gan	3	9,7
Di căn xương	12	38,7
Di căn thượng thận	7	22,6
Di căn phổi	9	29
Di căn màng phổi	8	25,8
Loại mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	29	93,5
Ung thư biểu mô không tế bào nhỏ	2	6,5
Kỹ thuật xét nghiệm		
PCR	14	45,2
NGS	17	54,8
Phác đồ hóa chất		
Paclitaxel-carboplatin	15	48,4
Pemetrexed-carboplatin	16	51,6

U T4 chiếm 48,4%, di căn hạch mức độ N2-3 chiếm tỷ lệ cao 71%.

Xương là vị trí di căn thường gặp nhất chiếm 38,7%. Di căn não chiếm 22,6%. Di căn gan chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,7%.

Ung thư biểu mô tuyến là loại mô bệnh học thường gặp nhất chiếm 93,5%.

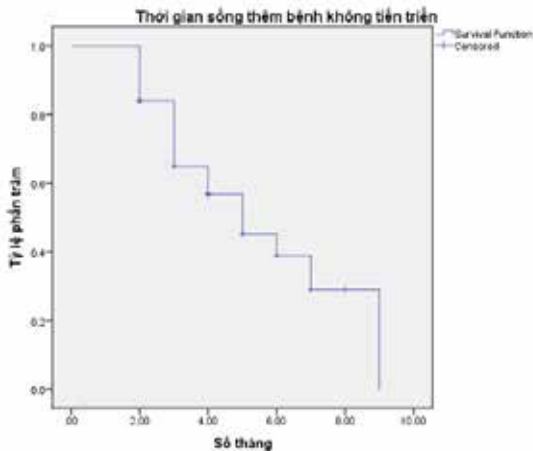
Phác đồ hóa chất dùng nhiều nhất là pemetrexed-carboplatin chiếm 51,6%.

3. Kết quả điều trị

Bảng 3. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm (%)
Hoàn toàn	0	0
Một phần	8	25,8
Ổn định	12	38,7
Tiến triển	11	35,5
Tổng	31	100

Tỷ lệ đáp ứng bệnh là 25,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 64,5%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của nghiên cứu là 59,13 tuổi, nhóm bệnh nhân ở lứa tuổi < 65 tuổi chiếm đa số với 71%, chủ yếu là giới nam, với tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1. Số bệnh nhân có hút thuốc trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao 67,7%. Khi so sánh với nghiên cứu của Morita cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60 tuổi tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên nghiên cứu của Morita số bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao 78,3%, tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 34,8% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.⁷ Cũng trong nghiên cứu này tác giả đã so sánh với nhóm bệnh nhân có đột biến *EGFR* thường gặp exon 19 hoặc L858R, ghi nhận tuổi trung bình của nhóm có đột biến thường gặp là 66 tuổi cao hơn so với nhóm exon 20, nữ giới cũng chiếm tỷ lệ cao trên 60%.⁷ Khi so sánh với nghiên cứu của Arcila cho tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 66 tuổi, nữ giới gặp nhiều gấp hai lần nam giới, gần 50% bệnh nhân có hút thuốc.⁸ Cũng trong nghiên cứu này, khi so sánh với các đột biến *EGFR* thường gặp không

ghi nhận sự khác biệt về đặc điểm tuổi, giới hay tình trạng hút thuốc.⁸ Một nghiên cứu khác của Sompallae cho tuổi trung bình là 63 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là một.⁹ Rõ ràng là các nghiên cứu cho thấy chèn đoạn exon 20 thường gặp ở nữ giới và không có tiền sử hút thuốc là và không có sự khác biệt về lứa tuổi khi so sánh với nhóm bệnh nhân có đột biến thường gặp.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, ho và đau ngực là triệu chứng thường gặp nhất khiến bệnh nhân phải đến viện. Kết quả cũng phù hợp với các nghiên cứu khác. Các triệu chứng của bệnh ung thư phổi thường mơ hồ, dễ nhầm với các bệnh lý khác như viêm phổi, lao phổi... dẫn tới bệnh thường được chẩn đoán muộn, ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh. Một số bệnh nhân đến khám bệnh không có triệu chứng tại phổi mà có các triệu chứng khác liên quan đến tình trạng di căn như đau đầu, liệt do di căn não, hoặc đau xương do di căn xương, những triệu chứng này không đặc hiệu của bệnh ung thư phổi, dễ nhầm với bệnh lý các cơ quan khác, do đó thời gian chẩn đoán bệnh thường kéo dài làm ảnh hưởng đến điều trị và tiên lượng của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận xương là vị trí thường gặp nhất, tiếp theo là phổi, màng phổi và não. Khi nghiên cứu trên 15 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến chèn đoạn exon 20, Ramakrishna nhận thấy ung thư biểu mô tuyến là loại mô bệnh học thường gặp nhất, trong đó thành phần trội nang chiếm đa số 64%, các loại ít gặp hơn là tuyến nhú và trội thành phần nhày.⁹ Nghiên cứu của Yang trên nhóm bệnh nhân Trung Quốc cho thấy ung thư biểu mô tuyến là mô bệnh học thường gặp nhất chiếm 92,9%; nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ di căn não là 20,9%, xương là 40,3%, khi so sánh với nhóm bệnh nhân có đột biến *EGFR* thường gặp, di căn não trên nhóm chèn đoạn exon 20 chiếm tỷ lệ cao hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê.¹⁰ Tương tự, nghiên cứu của Morita ghi nhận tỷ lệ di căn xương là 21,6% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn ngoài lồng ngực là 52,2%, di căn não chiếm tỷ lệ thấp 13%.⁷ Khi so sánh với nhóm bệnh có đột biến *EGFR* vị trí khác, các nghiên cứu khác ghi nhận xương là vị trí thường gặp nhất chiếm 44,9%, di căn não chiếm 26,7%.⁷ Khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi, rõ ràng là nhóm bệnh nhân chèn đoạn exon 20 không cho thấy di căn não chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm *EGFR* thường gặp, kết quả cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giải trình tự gen thế hệ mới - NGS là kỹ thuật được sử dụng nhiều hơn so với PCR khi thực hiện test tìm đột biến. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phát hiện đột biến chèn đoạn exon 20 đã tăng lên đáng kể khi thực hiện bằng kỹ thuật NGS.¹¹ Nghiên cứu của Ignatius so sánh nhóm bệnh nhân sử dụng kỹ thuật PCR máy Guardant360 cho thấy khi sử dụng kỹ thuật xét nghiệm PCR có thể bỏ sót 40% các trường hợp bệnh nhân có đột biến chèn đoạn exon 20.¹² Ngoài ra NGS còn giúp phát hiện nhiều đột biến phụ trong phân nhóm exon 20 giúp cho việc phân loại bệnh nhân tốt hơn trong tương lai.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 25,8%, trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng. Khi so sánh với nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc, tỷ lệ đáp ứng của phác đồ hóa chất là 19,2%, trung vị PFS trên nhóm bệnh nhân chèn đoạn exon 20 cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,4 tháng, nghiên cứu cũng so sánh nhóm bệnh nhân được điều trị thuốc TKIs ngay từ đầu có trung vị sống thêm toàn bộ thấp hơn là 2,9 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.⁶ Nghiên cứu của Wang trên nhóm bệnh nhân chèn đoạn exon 20 cũng ghi nhận trung vị PFS là 7,6 tháng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh với nhóm bệnh nhân được điều trị TKIs cũng ghi nhận trung vị PFS thấp hơn trên nhóm bệnh nhân

điều trị ngay từ đầu với thuốc TKIs. Rõ ràng là thuốc kháng TKIs không mang lại hiệu quả cao trên nhóm bệnh nhân chèn đoạn exon 20, do đó hóa chất bộ đôi có platinum vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho nhóm bệnh nhân này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có gần một nửa số bệnh nhân được điều trị hóa chất pemetrexed. Về loại hóa chất điều trị, nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc cho thấy điều trị hóa chất có pemetrexed giúp kéo dài thời gian sống thêm hơn so với bệnh nhân không được điều trị với pemetrexed.¹³

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 31 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến *EGFR* chèn đoạn exon 20 được điều trị hóa chất bộ đôi có platinum bước một tại Bệnh viện K từ tháng 01/2019 đến tháng 06/2023 chúng tôi rút ra kết luận như sau:

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,13 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1; phần lớn bệnh nhân có hút thuốc chiếm tỷ lệ 67,7%; chỉ số toàn trạng là 1 chiếm đa số 77,4%, ho, đau ngực là triệu chứng thường gặp nhất khiến bệnh nhân phải đến viện. Khối u T4 chiếm tỷ lệ cao nhất 48,7%; di căn hạch mức độ N2-3 chiếm tỷ lệ 71%; Xương là vị trí di căn thường gặp nhất, di căn não chiếm 22,6%. Ung thư biểu mô tuyến là loại mô bệnh học thường gặp nhất chiếm 93,5%.

Phác đồ hóa chất thường dùng nhất là pemetrexed-carboplatin chiếm 51,6%. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ hóa chất là 25,8%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Midha A, Dearden S, McCormack R. *EGFR* mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity

(mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015; 5(9): 2892-2911.

2. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(10): 1560-1568. doi:10.1016/j.jtho.2018.06.019.

3. Hou J, Li H, Ma S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomarker Research.* 2022; 10(1): 21. doi:10.1186/s40364-022-00372-6.

4. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol.* 2014; 25(1): 126-131. doi:10.1093/annonc/mdt418.

5. Zwierenga F, van Veggel B, Hendriks LEL, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: Results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial. *Lung Cancer.* 2022; 170:133-140. doi:10.1016/j.lungcan.2022.06.012.

6. Yang G, Li J, Xu H, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. *Lung Cancer.* 2020; 145: 186-194. doi:10.1016/j.lungcan.2020.03.014.

7. Morita C, Yoshida T, Shirasawa M, et al. Clinical characteristics of advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertions. *Sci Rep.* 2021; 11: 18762. doi:10.1038/s41598-021-98275-3.

8. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Mol Cancer Ther.* 2013; 12(2): 220-229. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0620.

9. Sompallae RR, Dundar B, Guseva NV, Bossler AD, Ma D. EGFR and ERBB2 exon 20 insertion/duplication in advanced non-small cell lung cancer: genomic profiling and clinicopathologic features. *Frontiers in Oncology.* 2023; 13. Accessed August 17, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1163485>.

10. Yang S, Wang Y, Zhao C, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 kinase domain mutations. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(2): 753-765. doi:10.21037/tlcr-20-559.

11. Lin HM, Yin Y, Crossland V, Wu Y, Ou SHI. EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. *JTO Clin Res Rep.* 2022; 3(3): 100285. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100285.

12. Ou SHI, Hong JL, Christopoulos P, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023; 18(6): 744-754. doi:10.1016/j.jtho.2023.01.086.

13. Xu CW, Wang WX, Wang D, et al. Pemetrexed-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertion mutation: a multicenter study. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(5): 1853-1861. doi:10.21037/tlcr-20-382.

Summary

THE CLINICAL, SUBCLINICAL, AND THE EFFICACY OF FIRST-LINE CHEMOTHERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS HARBORING EGFR EXON 20 INSERTIONS

Epidermal growth factor receptor mutation exon 20 insertion ranks third in all non-small cell lung cancer harboring *EGFR* mutation. The disease has a poor prognosis and is often resistant to tyrosine kinase inhibitors drugs, so the standard treatment is still platinum-based chemotherapy. This is a cross-sectional descriptive study of 31 patients with stage IV non-small cell lung cancer harboring *EGFR* exon 20 insertions treated with first-line platinum-based chemotherapy from January 2019 to June 2023 at K Hospital; we report clinical and subclinical features and the efficacy of first-line chemotherapy for the aforementioned patients. The study showed the mean age was 59.14, predominantly males; the male/female ratio was 2.1/1. Most patients were former smokers (67.7%) and their performance status (PS) 1 was 77.4%. Prolonged cough was the most common reason for hospitalization, followed by chest pain. Hemoptysis was the lowest rate. T4 was the highest rate at 48.4%. Lymph nodes metastatic N2-3 was 71%. Bone was the most propensity site for metastatic, followed by contralateral lung, pleural, brain, and adrenal gland metastasis. Adenocarcinoma was the predominant histology at 93.5%. Pemetrexed-carboplatin was the most commonly used, accounting for 51.6%, and the overall response to chemotherapy was 25.8%. Median progression-free survival was five months. The study revealed that stage IV non-small cell lung cancer patients harboring *EGFR* exon 20 insertions was commonly seen in young males with bone metastasis; the disease has a poor prognosis with the overall response rate and progression-free survival were relatively low.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR, exon 20 insertion.