

# ĐỘT BIẾN GEN EGFR VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI

Phạm Thị Mai<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Ba<sup>1</sup>, Hồ Hữu Thọ<sup>2</sup>,  
Phạm Thị Hương Quỳnh<sup>2</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân Y 103,

<sup>2</sup>Học viện Quân Y,

<sup>3</sup>Bệnh viện K

*Ung thư phổi là một ung thư phổ biến nhất ở nam giới và phổ biến đứng thứ 3 ở nữ giới. Nghiên cứu tiến cứu, mô tả 149 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi điều trị nội trú tại bệnh viện Quân Y 103 và bệnh viện K3 từ tháng 1/2018 đến 8/2020, Nhằm mục tiêu mô tả một số đặc điểm đột biến gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi. Tỷ lệ đột biến gen EGFR là 39,6%, đột biến nhạy thuốc chiếm 86,44%, đột biến exon 19 là 50,8%, exon 21 là 35,6%, đột biến kép trên cả 2 exon là 5,1%. Tỷ lệ đột biến gen EGFR xảy ra cao hơn ở nhóm bệnh nhân nữ, tiền sử không hút thuốc. Một số triệu chứng ho khan, đau ngực, khó thở hoặc cơ quan di căn xa không ảnh hưởng tới tỷ lệ đột biến gen EGFR.*

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tuyến phổi, đột biến gen EGFR.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng ung thư phổi thường có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao. Ở Mỹ chỉ có từ 12 - 14% bệnh nhân ung thư phổi sống được trên 5 năm sau khi được chẩn đoán.<sup>1</sup>

Xu hướng điều trị ung thư phổi là phối hợp đa mô thức, cá thể hóa trong điều trị. Sự phát triển về sinh học phân tử và các phương pháp điều trị đích trong ung thư phổi đã tạo ra cuộc cách mạng trong điều trị.

Để có thể tiến hành điều trị đích, việc quan trọng nhất là cần xác định các dấu ấn sinh học. Trong ung thư phổi, dấu ấn sinh học được quan tâm nhiều là gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor)

đây là thụ thể bề mặt tế bào có chức năng hoạt hóa tyrosin kinase. Trong khi sự hoạt hóa tyrosin kinase của EGFR được kiểm soát chặt chẽ ở các tế bào bình thường thì gen mã hóa các thụ thể này đã bị khóa trong tế bào ác tính thông qua sự khuếch đại, sự bội lệch quá mức hoặc do đột biến. Những báo cáo khoa học đầu tiên năm 2004 cho thấy sự thành công trong điều trị thuốc kháng tyrosin kinase ở bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR.<sup>2</sup>

Nghiên cứu của Maemondo M, trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn VI cho thấy thuốc ức chế Tyrosin Kinase có tỷ lệ đáp ứng cao hơn hóa chất (73,7% so với 30,7%), thời gian sống còn toàn bộ cao hơn (10,8 so với 5,4).

Đã có rất nhiều nghiên cứu xác định tỷ lệ đột biến EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi. Nghiên cứu PIONEER (2014) xác định tình trạng đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi ở châu Á. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến EGFR tại Trung Quốc: 50,2%; Hong Kong: 41,2%; Ấn Độ: 22,2%; Thái Lan: 53,8%; Việt Nam: 64,2%.<sup>3</sup>

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Mai,

Bệnh viện Quân Y 103

Email: drphamthimai103@gmail.com

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 31/12/2020

Xét nghiệm đột biến gen EGFR trong ung thư phổi có giá trị trong việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, tiên lượng và dự báo thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Tỷ lệ đột biến gen ở các typ tế bào có khác nhau do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu xác định tỷ lệ đột biến gen EGFR và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

149 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi được chẩn đoán xác định dựa trên kết quả mô bệnh học điều trị nội trú ở bệnh viện Quân Y 103, bệnh viện K3 - Tân Triều.

### 2. Phương pháp

Tiến cứu, mô tả cắt ngang

- Thông tin đặc điểm lâm sàng, đột biến gen của bệnh nhân được thu thập theo mẫu thống nhất bằng cách hỏi, khám bệnh, lấy mẫu xét nghiệm.

- Tất cả các mẫu mô được thu thập ở bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi. Mẫu mô được sử dụng là mẫu mô đúc trong khối nền

và cắt lát từ tiêu bản giải phẫu bệnh. Đột biến gen EGFR xét nghiệm theo phương pháp RCR realtime sử dụng khuôn Dnhấn áp làm ở phòng xét nghiệm y học phân tử Học Viện Quân Y.

\* Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu nhỏ nhất phải đạt được cho bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến.

Z là hệ số tin cậy, ở mức xác suất 95%, Z = 1,96

p là tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, p = 0,642 dựa theo kết quả của nghiên cứu PIONEER.<sup>3</sup>

d là độ chính xác kỳ vọng, d = 0,08

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là > 138 bệnh nhân.

### 2. Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học, nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20,0

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã thông qua hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội.

## III. KẾT QUẢ

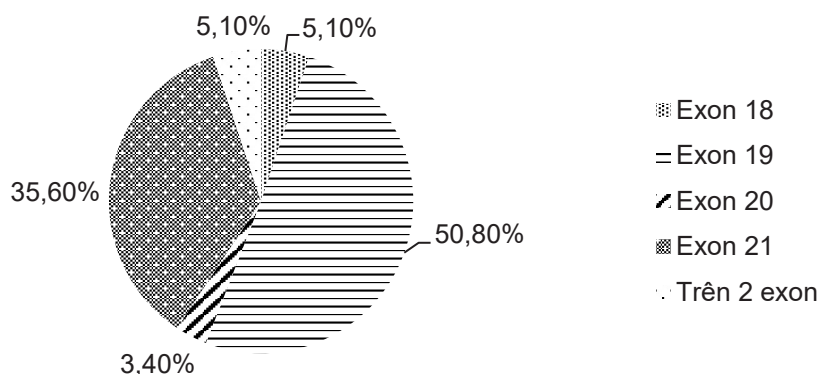
**Bảng 1. Tỷ lệ đột biến gen EGFR**

Gen EGFR	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có đột biến	90	60,4
Không đột biến	59	39,6
Tổng	149	100

**Bảng 2. Tỷ lệ đột biến theo tính đáp ứng thuốc**

Đột biến đã biết	n	Tỷ lệ (%)
Một đột biến nhạy thuốc	51	86,44
Một đột biến kháng thuốc	1	1,69
Một đột biến nhạy thuốc và một kháng thuốc	3	5,08

Đột biến đã biết	n	Tỷ lệ (%)
Một đột biến hiếm	4	6,78
Tổng	59	100%

Biểu đồ 1. Biểu hiện đột biến gen *EGFR*Bảng 3. Liên quan đột biến gen *EGFR* với nhóm tuổi

	Tuổi < 60	Tuổi ≥ 60	Tổng	P	OR
Không đột biến	36 40,7%	54 59,3%	90 100%	0,306	1.410 (0,729 - 2,729)
Có đột biến	29 49,2%	30 50,8%	59 100%		
Tổng	65 43,6%	84 56,4%	149 100%		

Tỷ lệ nhóm tuổi < 60 có đột biến gen cao hơn 1,410 lần so với nhóm tuổi ≥ 60, không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Liên quan đột biến gen *EGFR* với giới tính

	Nam	Nữ	Tổng	P	OR
Không đột biến	76 84,4%	14 15,6%	90 100%	0,009	2,820 (1,287 - 6,178)
Có đột biến	39 66,1%	20 33,9%	59 100%		
Tổng	115 77,2%	34 22,8%	149 100%		

Có mối liên quan giữa giới tính và tình trạng đột biến gen *EGFR* với  $p = 0,009$ . Khả năng có đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân nữ cao hơn gấp 2,82 lần so với bệnh nhân nam.

**Bảng 5. Liên quan đột biến gen với tiền sử hút thuốc**

	Không hút thuốc	Hút thuốc	Tổng	P	OR
Không đột biến	26 28,8%	64 71,2%	90 100%	P < 0,0001	6,718 (3,230 - 13,974)
Có đột biến	43 72,9%	16 27,1%	59 100%		
Tổng	69 46,31%	80 53,69%	149 100%		

Tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc có đột biến *EGFR* cao gấp 6,718 lần bệnh nhân hút thuốc có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 6. Liên quan đột biến gen với số bao - năm hút thuốc**

	≤ 30 bao - năm	> 30 bao năm	Tổng	P	OR
Không đột biến	53 58,89%	37 41,11%	90 100%	P = 0,0007	4,368 (1,858 - 10,267)
Có đột biến	51 86,44%	8 13,56%	59 100%		
Tổng	104 69,8%	45 30%	149 100%		

Nhóm bệnh nhân hút thuốc với số bao - năm ≤ 30 có đột biến *EGFR* cao gấp 4,368 lần bệnh nhân hút thuốc với số bao - năm > 30,

**Bảng 7. Phân tích mô hình logistic ảnh hưởng của triệu chứng lâm sàng tới tình trạng đột biến**

	P	OR	95%CI
Ho khan (n = 64)	0,196	1,332	0,862 - 2,058
Đau ngực (n = 20)	0,925	1,035	0,503 - 2,128
Khó thở (n = 7)	0,924	1,046	0,411 - 2,658

Triệu chứng lâm sàng không liên quan tới tỉ lệ đột biến gen

**Bảng 8. Phân tích mô hình logistic ảnh hưởng của cơ quan di căn tới tình trạng đột biến**

	P	OR	95%CI
Di căn gan (n = 10 )	0,754	1,255	0,301 - 5,231
Di căn não (n = 24 )	0,958	0,976	0,388 - 2,453
Di căn thượng thận (n = 14)	0,766	1,195	0,367 - 3,887
Di căn xương (n = 55 )	0,510	0,843	0,505 - 1,399
Di căn hạch ngoại vi (n = 40 )	0,103	0,508	0,225 - 1,146

Các cơ quan di căn xa của ung thư biểu mô tuyến không ảnh hưởng tới tỉ lệ đột biến gen

#### IV. BÀN LUẬN

Tất cả các đột biến gây hoạt hóa EGFR đều thuộc vùng bám Adenosine Triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosine Kinase, cũng đồng thời là vị trí tương tác của các loại thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR. Các đột biến gen EGFR thuộc bốn exon mã hóa vùng tyrosine Kinase (exon 18 - exon 21) khiến cho protein EGFR luôn trong trạng thái hoạt động không phụ thuộc vào các phối tử, điều đó có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại các thuốc ức chế tyrosin kinase. Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư phổi có mang đột biến *EGFR* nếu được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và thời gian sống không tiến triển bệnh kéo dài hơn so với nhóm bệnh nhân không mang đột biến.<sup>4</sup>

Đột biến gen *EGFR* xảy ra ở giai đoạn rất sớm và có tỷ lệ khá cao trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến châu Á là 51,4%, hay gặp hơn ở bệnh nhân không hút thuốc lá là 60,7%.<sup>3</sup>

Bảng 1 cho thấy tỷ lệ đột biến *EGFR* trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,6%. Tỷ lệ này tương đương với một số nghiên cứu trong nước. Năm 2013, Phạm Lê Anh Tuấn và cộng sự áp dụng kỹ thuật Scorpion ARMS (kỹ thuật khuếch đại alen đột biến), song song với kỹ thuật giải trình tự gen để phát hiện đột biến gen *EGFR* trên 70 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn cuối. Cho tỷ lệ 25/70 bệnh nhân mang đột biến (chiếm 35,7%).<sup>5</sup>

Năm 2014, Hoàng Anh Vũ và cộng sự, bằng kỹ thuật giải trình tự gen trên 332 mẫu mô ung thư phổi không tế bào nhỏ, đã công bố tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 40,7%.<sup>3</sup>

Nghiên cứu của Chatterjee K từ tháng 3

năm 2014 đến tháng 2 năm 2017 trên 106 bệnh nhân ở Kolkata miền Đông Ấn Độ cho thấy tỉ lệ đột biến gen *EGFR* dương tính là 33%, xảy ra phổ biến ở nhóm bệnh nhân nữ, không hút thuốc lá.<sup>6</sup>

Bảng 4 cho có mối liên quan giữa tỷ lệ đột biến *EGFR* với giới tính. Trong nghiên cứu của Girard (2012) cho thấy tỉ lệ nữ có đột biến *EGFR* dương tính cao hơn 1,47 so với nam giới với  $p = 0,009$ . Bảng 5, 6 cho thấy mối liên quan giữa tiền sử hút thuốc, số bao năm với tỉ lệ đột biến gen. Điều này có ý nghĩa dự báo cho các bác sĩ lâm sàng trước khi chỉ định xét nghiệm. Tác giả Girard N. cũng đưa ra bằng chứng rằng, thời gian dừng hút thuốc lá và số bao năm có liên quan tới tỷ lệ đột biến với  $P < 0,001$

Shigematsu H. (2006) cho thấy có 54% những người không bao giờ hút thuốc có đột biến gen *EGFR*, trong khi đó chỉ có 16% những người hút thuốc có đột biến gen *EGFR*. Tần số cao của đột biến gen *EGFR* gặp ở người không bao giờ hút thuốc cũng phù hợp ở các nhóm dân tộc và địa lí khác nhau.<sup>7</sup>

Nghiên cứu IPASS (2011) ở châu Á ghi nhận tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 59,7% trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi.<sup>8</sup>

Biểu đồ 1 cho thấy tỉ lệ đột biến xảy ra chủ yếu ở exon 19 và exon 21 với tỷ lệ là 50,8% và 35,6%. Trong số các dạng đột biến gen *EGFR*, đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R chiếm từ 85 - 90%, được gọi là đột biến hoạt hóa cổ điển.<sup>9</sup>

Các đột biến gen *EGFR* cổ điển thường xảy ra ở những phân nhóm đặc hiệu như các bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, không hút thuốc, những người thuộc chủng tộc Đông Á và thường là nữ giới.<sup>10</sup>

Trong nghiên cứu của Girard N. tỷ lệ đột biến ở exon 19 là 54%, exon 21 là 37%. Các số liệu thống kê cho thấy có sự khác biệt về kết quả đáp ứng thuốc giữa các nhóm bệnh nhân

mang các dạng đột biến gen *EGFR* khác nhau. Những bệnh nhân có đột biến ở exon 19 và 21 thường đáp ứng rất tốt với các thuốc *EGFR* thần kinh.<sup>11</sup>

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ đột biến nhạy thuốc chiếm tới 86,44%. Bệnh nhân có đột biến xóa đoạn trên exon 19 có tỷ lệ đáp ứng thuốc cao hơn và có thời gian sống dài hơn so với bệnh nhân đột biến điểm ở exon 21 khi được điều trị với liệu pháp ức chế tyrosine kinase.<sup>12</sup>

Girard N, Sima C (2012) phân tích mô hình logistic đa biến trên 2392 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi nhận thấy giới tính, tiền sử hút thuốc có giá trị dự báo đột biến *EGFR*. Giai đoạn bệnh và số lượng cơ quan di căn không liên quan tới tình trạng đột biến, do đột biến *EGFR* xuất hiện từ rất sớm trong quá trình phát sinh ung thư phổi.<sup>13</sup>

Ping Zhang, Xin Nie (2017) nghiên cứu hồi cứu 159 bệnh nhân điều trị ở bệnh viện Bắc Kinh thời gian từ 1/2011 đến tháng 12/2016 nhận thấy tình trạng di căn não, tràn dịch màng phổi, di căn hạch lympho không ảnh hưởng tới tỷ lệ đột biến gen *EGFR*.<sup>14</sup>

Bảng 8 cũng cho thấy các cơ quan di căn không có ảnh hưởng tới tỷ lệ đột biến gen *EGFR*.

## V. KẾT LUẬN

Đặc điểm đột biến gen *EGFR* ở cấp độ Dnhãn áp biểu hiện rất đa dạng. Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 39,6%, đột biến nhạy thuốc chiếm 86,44%, đột biến trên exon 19 là 50,8%, có 35,6% đột biến gen *EGFR* trên exon 21, đột biến kép trên cả 2 exon là 5,1%. Đột biến gen *EGFR* liên quan tới giới tính và tiền sử hút, không thấy có mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR* với các triệu chứng lâm sàng và cơ quan di căn xa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68 (6): p. 394 - 424.

2. Lynch, T.J., et al., Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non - small - cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004. 350 (21): p. 2129 - 39.

3. Shi, Y., et al., A prospective, molecular epidemiology study of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 2014. 9 (2): p. 154 - 62.

4. Jackman, D.M., et al., Impact of epidermal growth factor receptor and *KRAS* mutations on clinical outcomes in previously untreated non - small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res*, 2009. 15 (16): p. 5267 - 73.

5. Nguyễn Thị Lan Anh., Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen *EGFR* và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến, in Nội hô hấp. 2017, Học Viện Quân Y

6. Chatterjee, K., A. Ray, and B. Chattopadhyay, Incidence and characteristics of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) mutation in non - small - cell lung cancer (Adenocarcinoma histology): A report of 106 patients from Kolkata. *Indian J Cancer*, 2017. 54 (1): p. 305 - 307.

7. Shigematsu, H. and A.F. Gazdar, Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, 2006. 118 (2): p. 257 - 62.

8. Fukuoka, M., et al., Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open - label, first - line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in

clinically selected patients with advanced non - small - cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011. 29 (21): p. 2866 - 74.

9.Vyse, S. and P.H. Huang, Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non - small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2019. 4: p. 5.

10,Wei, Z., et al., Patients harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) double mutations had a lower objective response rate than those with a single mutation in non - small cell lung cancer when treated with EGFR - tyrosine kinase inhibitors. *Thorac Cancer*, 2014. 5 (2): p. 126 - 32.

11.Janne, P.A. and B.E. Johnson, Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non - small cell lung cancer treated

with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2006. 12 (14 Pt 2): p. 4416s - 4420s.

12.Jiang, H., et al., Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first - line EGFR - thàn kinhl treatment in patients with non - small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*, 2019. 11 (3): p. 301 - 308.

13.Girard, N., et al., Nomo gram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. *Eur Respir J*, 2012. 39 (2): p. 366 - 72.

14.Zhang, P., et al., Impact of heavy smoking on the benefits from first - line EGFR - thàn kinhl therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97 (9): p. e0006.

## Summary

# EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND THE RELATIONSHIP WITH CLINICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS

The study was conducted to describe the characteristics of EGFR genetic mutation and its relationship with clinical features of lung adenocarcinoma patients. This prospective study analyzed data from 150 lung adenocarcinoma patients with inpatient treatment from January 2018 to August 2020 at Military Hospital 103 and National Cancer Hospital. Positive EGFR genetic mutation occurred in 39.3% of the participants, 86.44% had drug sensitivity mutation, exon 19 and exon 21 mutation rates are 50,8% and 35.6% respectively, and double mutation on both exons is 5.1%. EGFR genetic mutation took place more frequently in female and non - smoking patients. Symptoms such as dry cough, chest paint, shortness of breath or distant metastasis were not associated with having EGFR mutation. In conclusion, positive EGFR genetic mutation rate is 39.3% and EGRF genetic mutation relates to gender and smoking habit.

**Keywords:** Lung Adenocarcinoma, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).