

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BIẾN THỂ GEN DEL19/L858R TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI MANG ĐỒNG THỜI ĐỘT BIẾN *EGFR* VÀ ĐỘT BIẾN GEN KHÁC

Lê Tú Linh¹, Nguyễn Đoan Trang², Đặng Huy Hiếu², Vũ Quốc Trung²
Vũ Nguyễn Hồng Phong², Nguyễn Ngọc Thơ², Nguyễn Đức Nhật Minh²
Nguyễn Viết Nhung³, Đào Quang Vinh⁴ và Nguyễn Thị Trang^{2,4,✉}

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Đại học Quốc gia Hà Nội

⁴Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Đột biến kép trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến gen *EGFR* là một vấn đề mới mẻ. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) thế hệ 1 và 2 (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib) trên 57 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa mang đột biến kép *EGFR* Del19 hoặc L858R kèm đột biến gen khác. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) không khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,820$); thời gian sống không tiến triển (PFS) tương đương giữa nhóm Del19 và L858R ($11,22 \pm 1,29$ tháng và $9,56 \pm 0,74$ tháng; $p = 0,2378$). Tuy nhiên, thời gian sống toàn bộ (OS) của nhóm mang đột biến kép *EGFR* Del19 dài hơn đáng kể so với nhóm L858R ($23,08 \pm 2,07$ tháng so với $17,59 \pm 1,86$ tháng; $p = 0,0183$). Như vậy, mặc dù hiệu quả điều trị bước đầu về ORR và PFS là tương đương, bệnh nhân mang đột biến kép *EGFR* Del19 có tiên lượng sống toàn bộ (OS) vượt trội so với nhóm mang đột biến kép *EGFR* L858R.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, NSCLC, *EGFR*-TKIs, *EGFR* Del19, *EGFR* L858R.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) là thể bệnh chiếm phần lớn (khoảng 75%) trong các ca mắc ung thư phổi.¹ Sự phát triển của NSCLC có liên quan chặt chẽ đến các đột biến gen, đặc biệt là đột biến của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (*EGFR*). Các thể đột biến của *EGFR* phổ biến bao gồm mất đoạn exon 19 (*EGFR* Del19) và đột biến điểm L858R tại exon 21 (*EGFR* L858R) với tỷ lệ lần lượt là 50% và 40%.² Đây là hai đột biến thường gặp nhất ở bệnh nhân NSCLC có đột biến *EGFR* dương tính, đã được chứng minh làm tăng tính nhạy

cảm của khối u với các thuốc ức chế tyrosine kinase của *EGFR* (*EGFR*-TKIs).

Hiện nay, *EGFR*-TKIs thế hệ 1 và 2, như Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, là lựa chọn điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có *EGFR* dương tính.³ Tuy nhiên, có sự khác biệt về đáp ứng *EGFR*-TKIs giữa Del19 và L858R: nhóm bệnh nhân có đột biến Del19 có xu hướng đáp ứng tốt hơn so với bệnh nhân có đột biến L858R thể hiện qua ORR cao hơn (51,9% so với 27,0%, $p = 0,019$) và thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) dài hơn (11,3 tháng so với 8,8 tháng, $p = 0,017$).⁴ Mặc dù, tác động của từng đột biến Del19/L858R đơn lẻ tới đáp ứng *EGFR*-TKIs đã được nghiên cứu rộng rãi, nhưng ảnh hưởng của chúng khi tồn tại ở đồng đột biến cùng các gen khác vẫn chưa được làm

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trangnguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/03/2025

Ngày được chấp nhận: 15/04/2025

sáng tỏ. Một số nghiên cứu đã được tiến hành về vấn đề này, nhưng còn gặp nhiều hạn chế như cỡ mẫu nhỏ, thiếu dữ liệu và chưa thể cho các thông tin đầy đủ về kết quả điều trị.⁵

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị của biến thể gen *EGFR* Del19 và L858R lên đáp ứng *EGFR* TKIs của nhóm bệnh nhân NSCLC mang đồng thời đột biến *EGFR* và đột biến gen khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu thực hiện trên 57 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến xa, mang đồng thời đột biến *EGFR* Del19 / *EGFR* L858R kết hợp với đột biến gen khác điều trị 1 trong các loại thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) thế hệ 1 hoặc 2 (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib) làm phương pháp điều trị bước một và theo dõi điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Các loại thuốc TKIs thế hệ 1 và thế 2 đã được chứng minh không có sự khác biệt.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân từ đủ 18 tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn IIIB-IV có thực hiện sinh thiết xuyên thành qua hướng dẫn của cắt lớp vi tính (CLVT) có kết quả mô bệnh học theo hướng dẫn của WHO 2021.
- Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đột biến gen bằng công nghệ NGS xác định có đột biến *EGFR* dương tính (Del19 hoặc L858R), kết hợp với 1 đột biến gen khác.
- Bệnh nhân được chỉ định điều trị *EGFR* TKIs và theo dõi đáp ứng điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Bệnh nhân duy trì 01 loại thuốc TKIs được lựa chọn ban đầu trong suốt quá trình theo dõi.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân mắc đồng thời 2 loại ung thư trở lên.
- Bệnh nhân không có đầy đủ thông tin nghiên cứu, bệnh nhân dừng điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được, tác dụng không mong muốn.
- Đối tượng là phụ nữ có thai và cho con bú.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, chọn tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi thu thập được tất cả thông tin của 57 đối tượng.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được xác định mắc ung thư phổi thông qua kết quả mô bệnh học lấy mẫu sinh thiết xuyên thành ngực, và xác định đột biến gen bằng công nghệ NGS. Các bệnh nhân phát hiện đột biến kép *EGFR* điều trị với thuốc đích thế hệ 1, 2 bao gồm Gefitinib, Erlotinib, và Afatinib (các thuốc đã được FDA cũng như Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt) được đưa vào nghiên cứu và theo dõi.

Tham số và biến số nghiên cứu

Với mỗi đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành thu thập tất cả các thông tin bao gồm: Tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá, kết quả đột biến gen, kết quả mô bệnh học, loại thuốc TKIs điều trị, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR). Cụ thể:

- **PFS - Thời gian sống thêm không tiến triển**: là thời gian tính từ thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc TKIs cho tới thời điểm bệnh tiến triển (tại chỗ/ di căn xa)

- **OS - Thời gian sống thêm toàn bộ**: là thời gian thời gian tính từ thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc TKIs cho tới thời điểm bệnh nhân tử vong do bệnh/không do bệnh.

- **ORR - Tỷ lệ đáp ứng khách quan**: là chỉ số đánh giá đáp ứng điều trị, gồm 4 loại:

+ CR (Complete Response - Đáp ứng hoàn toàn): Khối u biến mất hoàn toàn.

+ PR (Partial Response - Đáp ứng một phần): Khối u giảm kích thước $\geq 30\%$.

+ SD (Stable Disease - Bệnh ổn định): Không đủ tiêu chí để xếp vào CR/PR nhưng cũng không tiến triển.

+ PD (Progressive Disease - Bệnh tiến triển): Khối u tăng kích thước $\geq 20\%$ hoặc có tổn thương mới.

Phân tích số liệu

Các tham số nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp thống kê bằng phần mềm SPSS20.0 và Stata 14.0 với các test thống kê y

học, các yếu tố liên quan:

- Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log - rank khi so sánh tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm.

- Phân tích đa biến: Sử dụng phương pháp hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ($p = 0,05$). Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích về mục đích và nội dung của nghiên cứu rõ ràng. Quá trình thu thập thông tin chỉ được tiến hành khi có sự đồng ý của đối tượng. Thông tin thu thập chỉ được phục vụ cho mục đích của nghiên cứu không nhằm mục đích khác. Đối tượng có quyền dừng tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào. Đề tài nghiên cứu được thực hiện theo tuyên ngôn Helsinki và được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội (Số 912/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN) ngày 11/03/2023. Các số liệu được đồng ý thu thập từ Bệnh viện Phổi Trung ương.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

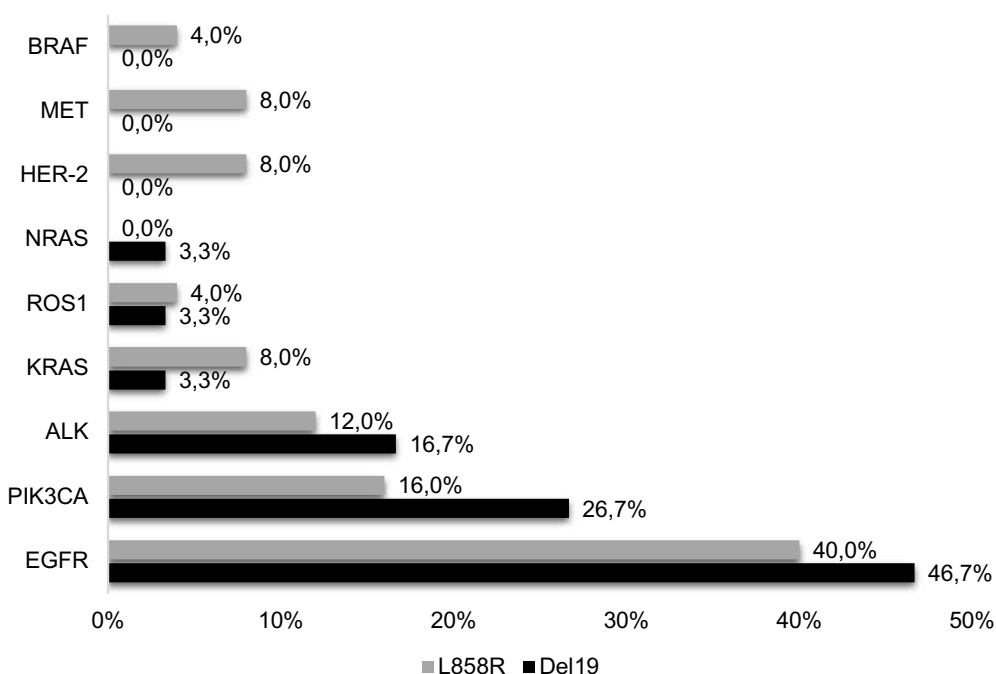
Bảng 1. Phân bố đặc điểm chung của 2 nhóm đối tượng nghiên cứu (n = 57)

Đặc điểm	EGFR Del19 n = 32		EGFR L858R n = 25		Tổng		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Nhóm tuổi							
< 40 tuổi	0	0	1	100	1	1,75	0,657
40 - 60 tuổi	10	55,56	8	44,44	18	31,59	
> 60 tuổi	22	57,89	16	42,11	38	66,67	
Tuổi trung bình	65,66 ± 8,87		64,16 ± 11,70		65,00 ± 10,13		
Giới tính							
Nam	14	63,64	8	36,36	22	38,60	0,366
Nữ	18	51,43	17	48,57	35	61,40	

Đặc điểm	EGFR Del19 n = 32		EGFR L858R n = 25		Tổng		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Tình trạng hút thuốc							
Có	15	68,18	7	31,82	22	38,60	0,146
Không	17	48,57	18	51,43	35	61,40	
Thuốc điều trị nhắm trúng đích							
Afatinib	17	50,00	17	50,00	34	59,65	0,575
Erlotinib	4	66,67	2	33,33	6	10,53	
Gefitinib	11	64,71	6	35,29	17	29,82	

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $65,00 \pm 10,13$, hầu hết bệnh nhân trên 40 tuổi và không có sự khác biệt về phân bố nhóm tuổi giữa nhóm đột biến kép *EGFR* – Del19 và *EGFR* – L858R ($p = 0,657$). Không có sự khác biệt về phân bố giới giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p = 0,366$). Nhóm bệnh nhân có hút thuốc chiếm tỷ lệ cao hơn trong nhóm Del19 (68,18%) so

với nhóm L858R (31,82%), sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,146$). Trong cả 2 nhóm, Afatinib là loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất (34/57 người), tiếp theo đó là Gefitinib (17/57) và Erlotinib là nhóm ít được sử dụng nhất (6/57 người). Không có sự khác biệt về phân bố nhóm thuốc sử dụng giữa 2 nhóm ($p = 0,575$).



Biểu đồ 1. Tần suất xuất hiện các loại đột biến trong nhóm đột biến gen *EGFR* kết hợp với 1 đột biến gen khác (n = 57)

Có 46,7% bệnh nhân mang đột biến kép *EGFR* Del19 và 40,0% bệnh nhân mang đột biến kép *EGFR* L858R. *PIK3CA* là đột biến mắc kèm cùng *EGFR* phổ biến nhất với tỷ lệ 26,7% trong nhóm Del19 và 16,0% trong nhóm L858R. Tiếp đó là đột biến *ALK* với tỷ lệ đột biến kép

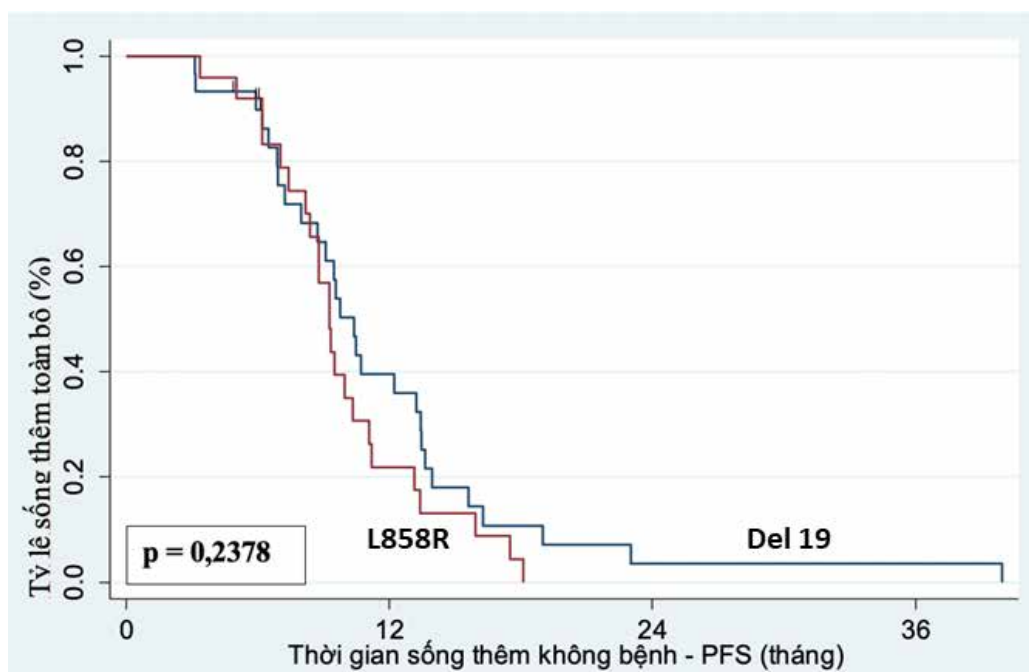
ở nhóm Del19 (16,7%) so với L858R (12,0%). *BRAF*, *MET* và *HER-2* là những đột biến chỉ đi cùng đột biến L858R.

2. Đáp ứng điều trị TKIs trên các bệnh nhân mang đột biến kép *EGFR*

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng điều trị khách quan (ORR) ở 2 nhóm nghiên cứu (n = 57)

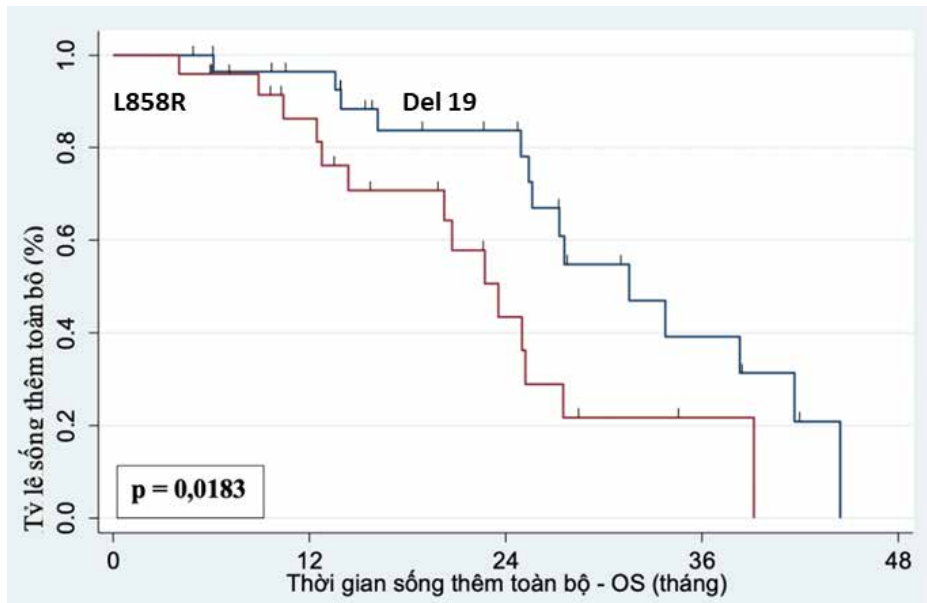
Đánh giá đáp ứng về điều trị	<i>EGFR</i> Del19 n = 32		<i>EGFR</i> L858R n = 25		Tổng		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Hoàn toàn (CR)	1	100	0	0	1	1,75	0,820
Một phần (PR)	6	54,55	5	45,45	11	19,30	
Bệnh giữ nguyên (SD)	21	56,76	16	43,24	37	64,91	
Bệnh tiến triển (PD)	4	50,00	4	50,00	8	14,04	

Tỷ lệ đáp ứng điều trị khách quan là không khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với độ tin cậy 99% ($p = 0,820$). Trong đó hầu hết bệnh có đáp ứng SD chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 64,91%.



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan – Meier về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) ở 2 nhóm bệnh nhân *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R (n = 57)

Không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về PFS giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p = 0,2378$).



Biểu đồ 3. Biểu đồ Kaplan – Meier về thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ở 2 nhóm bệnh nhân *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R (n = 57)

Nhóm bệnh nhân mang đột biến *EGFR* Del19 có thời gian sống thêm không toàn bộ dài hơn so với nhóm bệnh nhân mang đột biến *EGFR* L858R với độ tin cậy 95% ($p = 0,0183$).

Bảng 3. Đặc điểm về thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của 2 nhóm bệnh nhân *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R

Nhóm đột biến kép	Trung bình (tháng)	Khoảng tin cậy 95%CI	Trung vị (tháng)	Khoảng tin cậy 95%CI	Giá trị p
Thời gian sống thêm không tiến triển					
<i>EGFR</i> Del19	11,22 ± 1,29	8,57 – 13,86	9,66	7,32 – 13,10	0,2378
<i>EGFR</i> L858R	9,56 ± 0,74	8,02 – 11,10	9,25	7,49 – 10,28	
Thời gian sống thêm toàn bộ					
<i>EGFR</i> Del19	23,08 ± 2,07	18,83 – 27,32	24,77	15,37 – 27,55	0,0183
<i>EGFR</i> L858R	17,59 ± 1,86	13,74 – 21,45	15,61	10,63 – 22,70	

Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm bệnh nhân đột biến kép *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R lần lượt là 11,22 ± 1,29 tháng và 9,56 ± 0,74 tháng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,2378$). Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân đột biến kép *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R lần lượt là 23,08 ± 2,07

tháng và 17,59 ± 1,86 tháng – sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,0183$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 57 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) mang đồng thời đột biến *EGFR* Del19 hoặc

L858R kèm theo một đột biến khác - tức mang đột biến kép *EGFR*. Phần lớn bệnh nhân trên 60 tuổi (66,67%), là nữ (61,40%), không có tiền sử hút thuốc (61,40%). Những đặc điểm này phù hợp với những hiểu biết trước đây rằng nhóm bệnh nhân NSCLC có *EGFR* dương tính phổ biến hơn ở người châu Á, nữ giới và không có tiền sử hút thuốc.⁶ Không có sự khác biệt về chỉ định sử dụng thuốc giữa 2 nhóm đột biến kép *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R ($p = 0,575$) - điều này nhằm đảm bảo 2 nhóm đột biến kép được cung cấp thuốc như nhau, sự khác biệt (nếu có) không tới từ việc khác biệt loại thuốc.

Các đột biến mắc kèm *EGFR* phổ biến nhất bao gồm *PIK3CA* (26,7% ở Del19 và 16,0% ở L858R), *ALK* (16,7% ở Del19 và 12,0% ở L858R), các đột biến xuất hiện với tần suất thấp hơn gồm *KRAS*, *ROS1*, *NRAS*, *HER-2*, *MET* và *BRAF*, trong đó các đột biến *BRAF*, *MET* và *HER-2* chỉ xuất hiện ở nhóm L858R. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, cho thấy đột biến *PIK3CA* là một trong những đột biến đi kèm phổ biến ở bệnh nhân NSCLC có đột biến *EGFR*.⁷ Tuy nhiên trong nghiên cứu này không phát hiện các đột biến TP53 dù trước đó một số nghiên cứu phát hiện đây là đột biến đi kèm phổ biến với *EGFR*.⁷ Việc xuất hiện đồng thời các đột biến như *PIK3CA*, *ALK* có thể ảnh hưởng đến hoạt động của thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs). Cụ thể, đột biến *PIK3CA* đã được báo cáo làm giảm hiệu quả điều trị của TKIs, *EGFR*-TKIs cho những bệnh nhân NSCLC đột biến kép *EGFR* - *PIK3CA* có tiên lượng xấu hơn với thời gian sống sót ngắn hơn.⁸

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) giữa hai nhóm đột biến Del19 và L858R không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p = 0,820$). Điều này có nghĩa là loại đột biến chính của *EGFR*

(Del19 hoặc L858R) có thể không phải là yếu tố quyết định đến khả năng đáp ứng điều trị trong nhóm bệnh nhân có đột biến kép. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) đạt được rất thấp, chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân (1,75%) trong nhóm Del19, trong khi tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) chiếm 19,30%, bệnh giữ nguyên (SD) chiếm 64,91% và 14,04% bệnh tiến triển (PD). Đây là con số tương đối thấp so với một số nghiên cứu trên bệnh nhân chỉ có đột biến đơn *EGFR*: tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) của liệu pháp TKIs bậc một là 67,8% và trong đó phần lớn bệnh nhân đáp ứng một phần.⁹ Điều này có thể phản ánh tác động của các đột biến kép làm giảm hiệu quả của TKIs, khiến tỷ lệ kiểm soát bệnh không cao như kỳ vọng. Điều này gợi ý rằng, đối với nhóm bệnh nhân có đột biến kép *EGFR* và các gen khác, gen đột biến đồng mắc cùng là quan trọng khiến đáp ứng của bệnh nhân với TKIs giảm đi đáng kể, do đó có thể cần xem xét các liệu pháp điều trị khác nhằm tăng hiệu quả điều trị.

Khi phân tích thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) bằng biểu đồ Kaplan-Meier, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS giữa hai nhóm đột biến kép *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R ($11,22 \pm 1,29$ tháng và $9,56 \pm 0,74$ tháng; $p = 0,2378$). Điều này có nghĩa là loại đột biến *EGFR* có thể không phải là yếu tố quyết định chính đến thời gian sống không tiến triển bệnh trong nhóm bệnh nhân có đột biến kép. Kết quả điều trị này khác biệt so với nghiên cứu trước đó khi so sánh nhóm bệnh nhân đột biến đơn *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R: thời gian sống không tiến triển bệnh trung bình (PFS) của những bệnh nhân mang đột biến exon 19-del được cải thiện đáng kể so với những bệnh nhân mang đột biến exon 21-L858R (lần lượt là 11,3 so với 8,8 tháng; $p = 0,017$) sau khi điều trị TKIs bước một.⁴

Kết quả phân tích cho thấy nhóm bệnh

nhân mang đột biến Del19 có thời gian sống thêm toàn bộ (OS) dài hơn so với nhóm L858R ($23,08 \pm 2,07$ tháng và $17,59 \pm 1,86$ tháng; $p = 0,0183$). Đây là một phát hiện quan trọng, mới mẻ, tương đồng với nhóm bệnh nhân chỉ mang đột biến *EGFR*: các nghiên cứu lâm sàng trước đó khi cho rằng đột biến Del19 có xu hướng đáp ứng tốt hơn với TKIs thế hệ 1 và 2 so với L858R⁴. Một nghiên cứu khác tại Hà Lan trên hơn 1000 bệnh nhân cho biết: OS trung vị cao hơn ở nhóm Del19 so với L858R (28,4 tháng so với 17,7 tháng; $p < 0,001$).¹⁰ Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế cần được xem xét. Nghiên cứu có số lượng cỡ mẫu chưa đủ lớn, đặc biệt là các đột biến gen hiếm gặp như *BRAF*, *MET*, *HER-2*, *NRAS*, *KRAS* nên chưa thể phân tích sâu về tác động của từng loại đột biến kép đối với hiệu quả điều trị TKIs trên các nhóm bệnh nhân này. Trong tương lai, cần có những nghiên cứu lớn hơn với phân tích đa biến để xác định chính xác hơn vai trò của từng đột biến kép.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng: dù không có sự khác biệt đáng kể về PFS giữa hai nhóm Del19 và L858R, nhưng OS ở nhóm Del19 có xu hướng cao hơn so với nhóm L858R có ý nghĩa thống kê. Kết quả này nhấn mạnh tiên lượng điều trị thuốc nhắm trúng đích ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đột biến kép gen *EGFR*, từ đó giúp cải thiện thời gian sống còn cũng như chất lượng cuộc sống bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị khách quan (ORR) giữa 2 nhóm đột biến kép *EGFR* Del19 và *EGFR* L858R ($p = 0,820$). Tuy không có sự khác biệt đáng kể về PFS giữa hai nhóm Del19 và L858R, nhưng OS ở nhóm Del19 có xu hướng cao hơn so với nhóm L858R có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0183$).

VI. KIẾN NGHỊ

Cần thực hiện thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để có cơ sở dữ liệu về bộ gen ung thư phổi cho người Việt Nam từ đó áp dụng hiệu quả các thuốc điều trị nhắm đích.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được hỗ trợ bởi nhiệm vụ KHCN cấp Quốc gia: “Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo và công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới trong phát hiện đột biến gen liên quan đến sự đáp ứng thuốc điều trị một số bệnh ung thư phổ biến tại Việt Nam” mã số: KC-4.0-42/19-25.

CAM KẾT KHÔNG XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả xin cam kết rằng bài báo này không có bất kỳ xung đột lợi ích nào về tài chính, thương mại hoặc cá nhân có thể ảnh hưởng đến nội dung và kết quả nghiên cứu được trình bày. Tất cả các dữ liệu và kết luận được trình bày trong bài báo hoàn toàn độc lập, không chịu sự chi phối của bất kỳ nguồn tài trợ, tổ chức, hay mối quan hệ nào có thể gây ảnh hưởng đến tính khách quan và trung thực của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):48-51.
- Hsu WH, Yang JCH, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(suppl_1):i3-i9. doi:10.1093/annonc/mdx702
- Pirker R. What is the best strategy for targeting EGF receptors in non-small-cell lung cancer? *Future Oncol Lond Engl*. 2015; 11(1): 153-167. doi:10.2217/fon.14.178.

4. Hong W, Wu Q, Zhang J, Zhou Y. Prognostic value of 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2019; 18(4): 3887-3895. doi:10.3892/ol.2019.10715.
5. Liang H, Li C, Zhao Y, et al. Concomitant Mutations in 19Del/L858R Mutation and Their Association with Response to -TKIs in NSCLC Patients. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 8653-8662. doi:10.2147/CMAR.S255967.
6. Chen LN, Schluger B, Lagos G, et al. Characteristics of patients with -mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) at a diverse metropolitan cancer center. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16_suppl): e20593-e20593. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20593.
7. Zhang Y, Li S, Lyu Z, et al. The co-mutation of and tumor-related genes leads to a worse prognosis and a higher level of tumor mutational burden in Chinese non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2022; 14(1): 185-193. doi:10.21037/jtd-21-1921.
8. Qiu X, Wang Y, Liu F, et al. Survival and prognosis analyses of concurrent mutations in mutant non-small cell lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Cancer Res*. 2021; 11(6): 3189-3200.
9. Xu J, Zhang X, Yang H, et al. Comparison of outcomes of tyrosine kinase inhibitor in first- or second-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients with sensitive mutations. *Oncotarget*. 2016; 7(42): 68442-68448. doi:10.18632/oncotarget.12035.
10. Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, van der Wekken AJ, Hendriks LEL, Groen HJM, van Geffen WH. Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 27: 100592. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100592.

Summary

TREATMENT OUTCOMES OF DEL19/L858R VARIANTS IN LUNG CANCER PATIENTS HARBORING CONCURRENT EGFR MUTATIONS

Co-mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR* mutations are a novel issue. This study evaluates the efficacy of first- and second-generation Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs), including Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib, in 57 patients with advanced-stage NSCLC harboring either *EGFR* Del19 or L858R mutations in combination with other genetic alterations. The results show that the objective response rate (ORR) was not significantly different between the two groups ($p = 0.820$), and progression-free survival (PFS) was also comparable between the Del19 and L858R groups (11.22 ± 1.29 months vs. 9.56 ± 0.74 months; $p = 0.2378$). However, overall survival (OS) in patients with *EGFR* Del19 co-mutations was significantly longer than in those with *EGFR* L858R co-mutations (23.08 ± 2.07 months vs. 17.59 ± 1.86 months; $p = 0.0183$). Thus, while initial treatment outcomes regarding ORR and PFS were similar, patients with *EGFR* Del19 co-mutations had superior overall survival (OS) compared to those with *EGFR* L858R co-mutations.

Keywords: Non-small cell lung cancer, NSCLC, *EGFR*-TKIs, *EGFR* Del19, *EGFR* L858R, harboring concurrent *EGFR* mutations.