

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHẮM TRÚNG ĐÍCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN PHỨC HỢP TRÊN GEN *EGFR* TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Đình Văn Lượng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Quốc Đạt<sup>3</sup> và Lê Tú Linh<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Viện nghiên cứu khoa học và dữ liệu y sinh

Điều trị nhắm trúng đích trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) có đột biến phức hợp trên gen *EGFR* (2 đột biến trên cùng 1 gen *EGFR*) đang còn nhiều thách thức trong thời gian vừa qua. Nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến phức hợp trên gen *EGFR* được điều trị thuốc nhắm trúng đích thế hệ 1 và 2. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) là 64%, trong đó có 2 trường hợp (8%) đạt đáp ứng hoàn toàn và 14 trường hợp (56%) đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 92%, với 7 bệnh nhân (28%) bệnh giữ nguyên và 2 bệnh nhân (8%) tiến triển. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình là 9,6 ± 0,7 tháng, với trung vị PFS là 9,1 tháng (95% CI: 8,0 – 9,7 tháng). Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung bình là 18,7 ± 1,6 tháng, với trung vị OS là 20,0 tháng (95% CI: 10,8 – 23,3 tháng). Kết quả bước đầu cho thấy đột biến phức hợp trên *EGFR* nhìn chung vẫn đáp ứng tốt với *EGFR*-TKIs, đặc biệt khi có ít nhất một đột biến kinh điển.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, NSCLC, Osimertinib, DFS, OS.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư phổ biến hiện nay và được ghi nhận là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2022, trên thế giới ước tính có khoảng 19,97 triệu ca mắc ung thư mới, trong đó ung thư phổi chiếm 2,48 triệu ca (12,4%) đứng đầu về tỷ lệ mắc và tử vong. Tại Việt Nam số ca mới mắc là 24.502 ca với 22.597 ca tử vong, xếp hàng thứ hai ở nam giới (sau ung thư gan) và thứ hai ở nữ giới (sau ung thư vú).<sup>1</sup>

Đột biến *EGFR* là đột biến thường gặp nhất ở bệnh nhân UTPKTBN, với tỷ lệ xấp xỉ 50% ở những người Châu Á. Tuy nhiên, phần lớn

những tiền bộ này trong thời gian gần đây chủ yếu liên quan đến các đột biến điểm L858R tại exon 21 và các đột biến mất đoạn tại exon 19 của *EGFR*, còn được gọi là các đột biến nhạy cảm thường gặp, chiếm khoảng 80 – 90% tổng số các biến đổi gen *EGFR*.<sup>2</sup> Khoảng 10 – 20% số trường hợp còn lại liên quan đến các vị trí đột biến khác nằm trong, hoặc hiếm hơn là ngoài, vùng kinase của thụ thể, và được xếp vào nhóm đột biến *EGFR* hiếm gặp (mỗi loại có tỷ lệ ≤ 5%). Các bằng chứng về hiệu quả của các thuốc ức chế tyrosine kinase *EGFR* (*EGFR*-TKIs) trên bệnh nhân UTPKTBN mang các đột biến *EGFR* hiếm gặp hiện còn hạn chế.<sup>3</sup> Dữ liệu chủ yếu đến từ một số ít nghiên cứu tiền cứu với afatinib (LUX-Lung 2, 3 và 6), một nghiên cứu tiền cứu với osimertinib (KCSG-LU15-09), cùng với phần lớn là các nghiên cứu hồi cứu và các báo cáo ca bệnh.<sup>4</sup> Một phân nhóm quan trọng khác là các đột biến

Tác giả liên hệ: Lê Tú Linh

Bệnh viện Phổi Trung ương

Email: letulinh1810@gmail.com

Ngày nhận: 30/03/2026

Ngày được chấp nhận: 29/04/2026

phối hợp trên gen EGFR (còn được gọi là đột biến phức, kép hoặc đồng đột biến), được định nghĩa là sự hiện diện đồng thời của từ hai đột biến EGFR trở lên trong cùng một khối u, có thể bao gồm cả đột biến thường gặp và hiếm gặp. Tuy nhiên, dữ liệu chuyên biệt về nhóm đột biến này còn rất hạn chế. Phần lớn các bằng chứng hiện có được rút ra từ các nghiên cứu hồi cứu về đột biến hiếm gặp, trong đó hiệu quả điều trị thường được báo cáo theo từng loại đột biến riêng lẻ, không phân biệt rõ giữa đột biến đơn lẻ và đột biến phối hợp, hoặc thậm chí không được đề cập.

Hơn nữa, các dữ liệu này có tính không đồng nhất cao, do việc phát hiện các đột biến phức hợp phụ thuộc vào phương pháp xét nghiệm phân tử được sử dụng, vốn thường chưa đủ khả năng đánh giá đầy đủ tính không đồng nhất dòng tế bào trong khối u. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị EGFR-TKIs trên nhóm bệnh nhân có đột biến phức hợp trên một gen EGFR. Nhằm góp phần bổ sung bằng chứng khoa học cho việc tối ưu hóa phác đồ và nâng cao hiệu quả chăm sóc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến phức hợp trên gen EGFR tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Nghiên cứu thực hiện trên 25 người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn IIIB-IV. Tất cả bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), được điều trị bằng thuốc EGFR-TKIs thế hệ 1, 2 tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

Người bệnh từ đủ 18 tuổi.

Người bệnh được chẩn đoán ung thư phổi

không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn IIIB-IV được xác nhận bằng mô bệnh học (phân loại TNM 9<sup>th</sup> edition của IASLC).

Người bệnh được chỉ định xét nghiệm NGS lấy mẫu từ sinh thiết mô, có đột biến phức hợp trên 1 gen EGFR, trong đó có ít nhất 1 đột biến gen nhạy cảm với thuốc đích L858R hoặc Del19.

Người bệnh được điều trị bằng thuốc EGFR-TKIs với Afatinib, Erlotinib, và Gefitinib.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

Người bệnh mắc đồng thời 2 loại ung thư trở lên.

Người bệnh không có đầy đủ thông tin nghiên cứu, người bệnh 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.

## 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

**Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện bao gồm tất cả người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không phạm tiêu chuẩn loại trừ. Trong quá trình tiến hành lấy mẫu, chúng tôi thu thập được thông tin từ người bệnh tham gia nghiên cứu.

**Quy trình nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV được chẩn đoán UTPKTBN. Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học lấy mẫu sinh thiết xuyên thành ngực, và xác định đột biến với NGS. Các bệnh nhân phát hiện đột biến phức hợp trên gen EGFR, sau khi thu thập dữ liệu nền (tuổi, giới, tiền sử hút thuốc, giai đoạn bệnh, mô bệnh học, kết quả đột biến gen, các thông tin liên quan), bệnh nhân được điều trị với thuốc đích thế hệ 1, 2 như Gefitinib, Erlotinib, và Afatinib (các thuốc đã được FDA cũng như Bộ Y tế Việt

Nam phê duyệt). Dữ liệu được cập nhật liên tục đến khi xảy ra biến cố, ngừng thuốc, mất theo dõi hoặc đến thời điểm bệnh nhân tử vong.

**Tham 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, giai đoạn bệnh, mô bệnh học, kích thước khối u, thông tin liên quan phẫu thuật, kết quả xét nghiệm gen, thời gian sống thêm không bệnh (DFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS). Kết cục chính được ghi nhận là DFS và OS, cụ thể:

**PFS - Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh:** là thời gian từ thời điểm khởi đầu điều trị thuốc đích (afatinib, gefitinib, erlotinib) cho tới thời điểm phát hiện tái phát.

**OS - Thời gian sống thêm toàn bộ:** là thời gian thời gian tính từ thời điểm khởi đầu điều trị

cho tới thời điểm người bệnh tử vong do bệnh/không do bệnh.

**Phân tích số liệu:** Các tham số nghiên cứu được xử lý bằng phương pháp thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0 và Stata 14.0 với các test thống kê y học, các yếu tố liên quan. Kết quả kiểm định với giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

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). Các số liệu được đồng ý thu thập từ Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện K Trung ương.

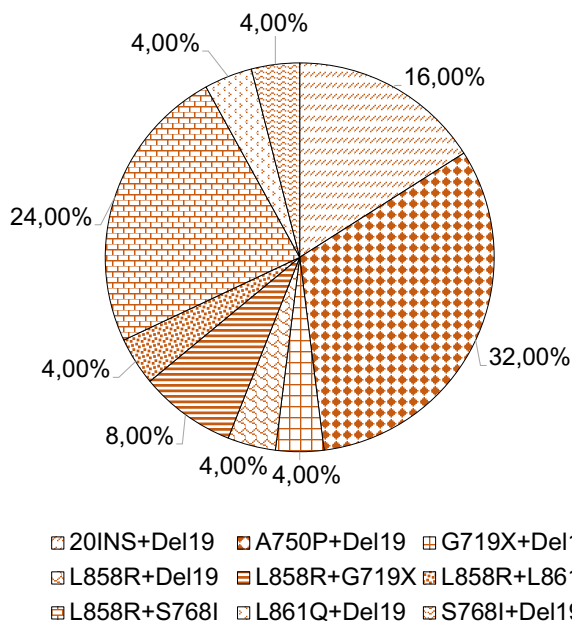
## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu**

	Đặc điểm	Số người	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam (n, %)	14	56
	Nữ (n, %)	11	44
Tuổi	Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	60,88 $\pm$ 7,25	
	Trung vị	60	
Tiền sử hút thuốc	Có (n, %)	10	40
	Không (n, %)	15	60
Giai đoạn bệnh	IIIB (n, %)	0	0
	IV (n, %)	25	100
Mô bệnh học	Biểu mô tuyến	25	100
	Não	3	12
Cơ quan di căn trước điều trị	Xương	4	16
	Thượng thận	3	12
	Màng phổi	5	20
	Phổi đối bên	15	60
Toàn trạng	ECOG < 1	17	68
	ECOG $\geq$ 1	8	32

Tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế (56%), tuổi trung bình  $60,88 \pm 7,25$  và phần lớn người bệnh không hút thuốc (60%). Tất cả bệnh nhân có mô bệnh học là biểu mô tuyến. Tỷ lệ di căn

màng phổi đối bên thường gặp nhất chiếm 60%(15/25), tiếp theo là di căn màng phổi chiếm 20% (5/25), có 12% (3/25) trường hợp di căn não ở thời điểm chẩn đoán.



**Biểu đồ 1. Phân bố đột biến gen phức hợp trên gen EGFR**

Trong số 9 tổ hợp đột biến gen phức hợp trên gen EGFR, đột biến phức hợp thường gặp

nhất là A750P + DEL19 chiếm tỷ lệ 32%, tiếp theo là L858R + S761Q, chiếm 24%.

**Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm đối tượng**

Đáp ứng điều trị	Số người	Tỷ lệ (%)
Kiểm soát bệnh (DCR)	Đáp ứng hoàn toàn (CR)	8
	Đáp ứng một phần (PR)	56
	Bệnh giữ nguyên (SD)	28
Bệnh tiến triển (PD)	2	8
Đáp ứng khách quan (ORR)	16	64

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 92%, trong đó có 8% (2/25) trường hợp đáp ứng hoàn toàn. Trường hợp

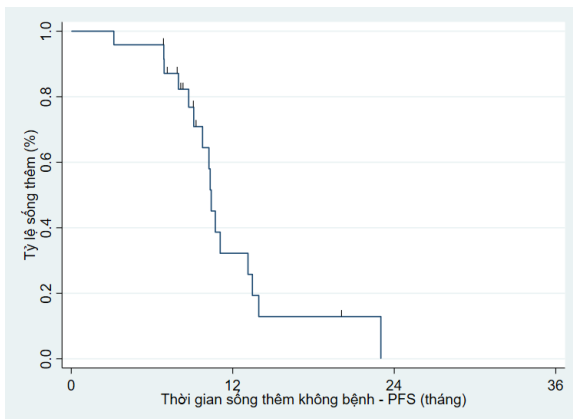
bệnh tiến triển là 8% (2/25) và tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) là 64%.

**Bảng 3. Thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm đối tượng**

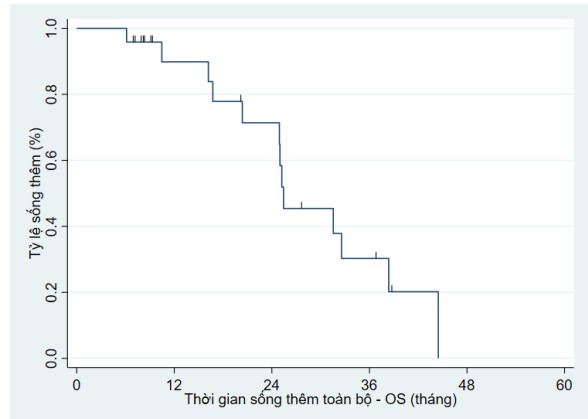
Thời gian sống thêm	PFS	OS
Giá trị trung bình	9,6 ± 0,7	18,7 ± 1,6
95% CI	8,3 – 11,0	15,5 – 21,8
Giá trị trung vị	9,1	20,0
95% CI	8,0 – 9,7	10,8 – 23,3

Trong số 25 bệnh nhân điều trị bằng thuốc đích, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trung bình là 9,1 tháng, trong

khi đó trung vị thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 20 tháng.



**Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS)**



**Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

#### **Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

Tỷ lệ sống thêm không bệnh (PFS) là % sau 1 năm, 72,7% sau 2 năm và 0% sau 3 năm. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) là 100% trong 1 và 2 năm đầu tiên, 70% sau 3 năm, 30% sau 4 năm và 10% sau 5 năm.

#### **IV. BÀN LUẬN**

Sự hiện diện của các đột biến đồng thời bên cạnh đột biến hoạt hóa *EGFR* trong UTPKTBN ngày càng được nhận diện là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đáp ứng và thời gian kiểm soát bệnh khi điều trị bằng *EGFR-TKIs*.<sup>6-8</sup> Đặc điểm dân số nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân mang đột biến phức hợp của

*EGFR* nhìn chung có nhiều điểm tương đồng với các báo cáo quốc tế, nhưng cũng ghi nhận một số khác biệt đáng chú ý. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế (56%) và tuổi trung bình là 60,9 ± 7,25, phù hợp với các phân tích gộp trước đây cho thấy bệnh nhân mang đột biến *EGFR* không điển hình hoặc đột biến phức hợp thường gặp ở nhóm tuổi trung niên đến cao tuổi. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi (60%) thấp hơn so với một số báo cáo quốc tế, nơi đột biến *EGFR* thường gặp chủ yếu ở nhóm không hút thuốc, đặc biệt trong các quần thể châu Á.<sup>9,10</sup>

Về đặc điểm phân bố các kiểu đột biến phức hợp của gen *EGFR* trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự không đồng nhất rõ rệt giữa các tổ hợp đột biến, trong đó các tổ hợp có chứa đột biến thường gặp chiếm ưu thế. Cụ thể, các dạng kết hợp như A750P + Del19 (32%), L858R + S768I (24%) và 20INS + Del19 (16%) là những kiểu đột biến phổ biến nhất, trong khi các tổ hợp khác chiếm tỷ lệ thấp hơn (khoảng 4 – 8%). Kết quả này nhìn chung phù hợp với các phân tích gộp trước đây, cho thấy phần lớn các đột biến phức hợp thường bao gồm ít nhất một thành phần là đột biến nhạy cảm kinh điển (Del19 hoặc L858R), trong khi các tổ hợp hoàn toàn từ các đột biến hiếm gặp chiếm tỷ lệ thấp hơn. Tuy nhiên, so với các nghiên cứu gộp của Ilaria Attili và cộng sự (2022), nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ tương đối cao của một số tổ hợp hiếm, đặc biệt là A750P + Del19 và L858R + S768I.<sup>9</sup> Trong khi đó, các phân tích gộp thường báo cáo các tổ hợp phổ biến hơn như G719X, L861Q hoặc S768I kết hợp với các đột biến thường gặp (chiếm từ 30 - 50%), với phân bố đa dạng nhưng không có một kiểu đột biến nào chiếm ưu thế rõ rệt như trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ một số nguyên nhân như cỡ mẫu hạn chế hoặc sự khác biệt về quần thể nghiên cứu ở bệnh nhân Châu Á cũng có sự khác biệt.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 64%, thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) trung vị 9,1 tháng và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung vị 20,0 tháng. Những kết quả này nhìn chung phù hợp với các dữ liệu đã công bố về hiệu quả của EGFR-TKIs trên nhóm bệnh nhân mang đột biến phức hợp của EGFR. Trong phân tích gộp của Attili và cộng sự (2022), tỷ lệ đáp ứng ORR ở nhóm đột biến phức hợp có thể dao động rộng tùy theo kiểu đột biến, với khoảng  $\geq 75\%$  ở nhóm có đột biến thường gặp kết hợp, 40 – 80% ở nhóm kết hợp thường gặp

và hiếm gặp, và thấp hơn (20 – 70%) ở nhóm chỉ gồm đột biến hiếm.<sup>9</sup> So với kết quả này, ORR 64% trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng trung bình–cao, gợi ý rằng quần thể nghiên cứu có thể bao gồm tỷ lệ đáng kể các đột biến nhạy cảm hoặc tổ hợp có thành phần đột biến thường gặp. Tương tự, trong phân tích gộp trên 438 bệnh nhân của Wang và cộng sự (2022), ORR chung của *EGFR-TKIs* là 43,8%, trong khi ở nhóm đột biến phức hợp đạt 56,3%, với PFS trung vị 8,1 tháng và OS khoảng 20,5 tháng.<sup>11</sup> So với các kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ORR cao hơn (64% so với 56,3%) và PFS tương đương hoặc nhỉnh hơn (9,1 so với 8,1 tháng), trong khi OS gần như tương đồng (20,0 so với 20,5 tháng).

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu gần đây đã đánh giá hiệu quả điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân ung thư phổi có đột biến kép gen *EGFR*. Nghiên cứu của Lê Tú Linh và cộng sự (2024) trên 43 bệnh nhân có đồng đột biến *EGFR* cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 67,0% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 82,6%.<sup>12</sup> Tuy nhiên, thời gian về PFS ở nhóm đột biến kép ngắn hơn đáng kể so với nhóm đột biến đơn (11,00 tháng so với 15,03 tháng,  $p = 0,001$ ). Đối với đột biến kép *EGFR/PIK3CA*, nghiên cứu trên 8 bệnh nhân cho thấy ORR là 62,5% với PFS trung vị 10,2 tháng.<sup>12</sup> Nghiên cứu khác trên 57 bệnh nhân mang đột biến kép *Del19* hoặc *L858R* kèm đột biến gen khác cho thấy nhóm *Del19* có thời gian sống toàn bộ (OS) dài hơn nhóm *L858R* (23,08 tháng so với 17,59 tháng).<sup>13</sup> Nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Hoa (2021) trên 29 bệnh nhân đột biến hiếm và kép cho thấy TKIs thế hệ 2 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn thế hệ 1 (82,3% so với 41,7%).<sup>14</sup> Các nghiên cứu này đều khẳng định rằng đột biến kép làm giảm hiệu quả điều trị đích so với đột biến đơn thuần. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi

một số yếu tố. Thứ nhất, phân bố kiểu đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ cao các tổ hợp có chứa đột biến nhạy cảm (như Del19 hoặc L858R), vốn đã được chứng minh có đáp ứng tốt hơn với *EGFR-TKIs* trong các phân tích gộp. Thứ hai, tỷ lệ bệnh nhân có toàn trạng tốt (ECOG < 1 chiếm 68%) có thể góp phần cải thiện kết quả điều trị. Ngoài ra, sự khác biệt về cỡ mẫu, thiết kế nghiên cứu hồi cứu và phương pháp phát hiện đột biến (ảnh hưởng đến khả năng nhận diện đột biến phổi hợp) cũng là những yếu tố quan trọng dẫn đến tính không đồng nhất giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi tồn tại một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả. Thứ nhất, cỡ mẫu còn tương đối nhỏ và được thực hiện tại một trung tâm là Bệnh viện Phổi Trung ương, do đó có thể hạn chế tính khái quát của kết quả và làm tăng nguy cơ sai số chọn mẫu. Thứ hai, thiết kế hồi cứu phụ thuộc vào dữ liệu sẵn có trong hồ sơ bệnh án, dẫn đến khả năng thiếu hụt thông tin và không kiểm soát được đầy đủ các yếu tố nhiễu. Thứ ba, tính không đồng nhất về kiểu đột biến phức hợp của *EGFR* có thể ảnh hưởng đến việc phân loại và đánh giá chính xác các nhóm đột biến. Ngoài ra, nghiên cứu chưa thực hiện phân tích sâu theo từng phân nhóm đột biến cụ thể hoặc các yếu tố sinh học liên quan, do hạn chế về cỡ mẫu. Do đó, cần thiết có thêm các nghiên cứu tiền cứu với quy mô lớn hơn, đa trung tâm và sử dụng các kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới NGS để đánh giá toàn diện hơn về đặc điểm phân tử cũng như hiệu quả điều trị theo từng kiểu đột biến. Những nghiên cứu này sẽ góp phần làm rõ hơn vai trò của các *EGFR-TKIs* trong từng phân nhóm đột biến phức hợp và hỗ trợ xây dựng chiến lược điều trị cá thể hóa tối ưu cho bệnh nhân.

Những kết quả này củng cố thêm bằng chứng rằng *EGFR-TKIs* vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị nhóm bệnh nhân mang đột

biến *EGFR* phức hợp, đồng thời nhấn mạnh rằng hiệu quả điều trị có thể thay đổi tùy thuộc vào thành phần đột biến cụ thể trong từng tổ hợp.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tại Bệnh viện Phổi Trung ương cho thấy điều trị bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến *EGFR* phức hợp bằng *EGFR-TKIs* thế hệ 1 và 2 đạt hiệu quả lâm sàng khả quan. Kết quả gợi ý rằng nhóm đột biến phức hợp, đặc biệt khi có chứa ít nhất một đột biến *EGFR* kinh điển nhạy cảm thuốc, vẫn có thể hưởng lợi từ liệu pháp nhắm trúng đích. Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn hạn chế, cần thận trọng khi diễn giải và ngoại suy kết quả.

## VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử toàn diện, ưu tiên NGS, ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa/di căn nhằm phát hiện chính xác các kiểu đột biến *EGFR* phức hợp để cá thể hóa điều trị. Đồng thời, cần có thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để xác định rõ hơn hiệu quả, tính an toàn và chiến lược lựa chọn *EGFR-TKIs* tối ưu cho nhóm bệnh nhân này.

### Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin cảm ơn Bệnh viện Phổi Trung ương, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu. Chúng tôi trân trọng cảm ơn các bệnh nhân và gia đình đã tham gia và hợp tác nghiên cứu.

### 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

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. B Z, S W, J Q, et al. Complex epidermal growth factor receptor mutations and their responses to tyrosine kinase inhibitors in previously untreated advanced lung adenocarcinomas. *Cancer.* 2018;124(11). doi:10.1002/cncr.31329
3. Li H, Wang C, Wang Z, et al. Efficacy and long-term survival of advanced lung adenocarcinoma patients with uncommon EGFR mutations treated with 1st generation EGFR-TKIs compared with chemotherapy as first-line therapy. *Lung Cancer.* 2019;130:42-49. doi:10.1016/j.lungcan.2019.02.001
4. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(2):270-277. doi:10.1093/annonc/mdw611
5. Ji J, Aredo JV, Piper-Vallillo A, et al. Osimertinib in NSCLC With Atypical EGFR-Activating Mutations: A Retrospective Multicenter Study. *JTO Clin Res Rep.* 2023;4(3):100459. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100459
6. Chen M, Xu Y, Zhao J, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine.* 2019;42:304-310. doi:10.1016/j.ebiom.2019.03.023
7. Barnet MB, O'Toole S, Horvath LG, et al. EGFR-Co-Mutated Advanced NSCLC and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2017;12(3):585-590. doi:10.1016/j.jtho.2016.09.001
8. Zhang Y, Li S, Lyu Z, et al. The co-mutation of EGFR 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
9. Attili I, Passaro A, Pisapia P, Malapelle U, de Marinis F. Uncommon EGFR Compound Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review of Available Evidence. *Curr Oncol Tor Ont.* 2022;29(1):255-266. doi:10.3390/currenco129010024
10. Tan J, Hu C, Deng P, et al. The Predictive Values of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Uncommon EGFR Mutations-The Mutation Patterns, Use of Different Generations of EGFR-TKIs, and Concurrent Genetic Alterations. *Front Oncol.* 2021;11:646577. doi:10.3389/fonc.2021.646577
11. Wang C, Zhao K, Hu S, et al. Clinical outcomes of gefitinib and erlotinib in patients with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: A pooled analysis of 438 patients. *Lung Cancer.* 2022;172:86-93. doi:10.1016/j.lungcan.2022.08.010
12. Lê Tú Linh, Lượng, Đình V Hiếu, Đặng D Trang, và cs. (2024). Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đồng thời đột biến gen *EGFR* và *PIK3CA*: Kết quả điều trị bước đầu tại Bệnh viện Phổi Trung ương giai đoạn 2022-2024. *Tạp chí Y học Cộng đồng.* 2024;65.
13. Lê Tú Linh, Nguyễn Đoan Trang, Đặng Huy Hiếu, và cs. 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. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2025;191(6), 12-20.

14. Nguyễn Thị Thái Hòa, Nguyễn Thị

Phương Hoa (2021). 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. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;501(2).

## Summary

### TREATMENT OUTCOMES OF TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH NON–SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING COMPOUND MUTATIONS IN THE *EGFR* GENE AT THE NATIONAL LUNG HOSPITAL

Targeted therapy in patients with non–small cell lung cancer (NSCLC) harboring compound mutations in the *EGFR* gene (defined as the presence of two mutations within the same *EGFR* gene) has remained a clinical challenge in recent years. This study was conducted in patients with NSCLC carrying compound *EGFR* mutations who were treated with first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). The results showed an objective response rate (ORR) of 64%, including 2 patients (8%) with complete response and 14 patients (56%) with partial response. The disease control rate (DCR) was 92%, with 7 patients (28%) achieving stable disease and 2 patients (8%) experiencing disease progression. The mean progression-free survival (PFS) was  $9.6 \pm 0.7$  months, with a median PFS of 9.1 months (95% CI: 8.0–9.7 months). The mean overall survival (OS) was  $18.7 \pm 1.6$  months, with a median OS of 20.0 months (95% CI: 10.8–23.3 months). These preliminary results suggest that NSCLC patients harboring compound *EGFR* mutations generally still derive meaningful benefit from EGFR-TKIs, particularly when at least one classical sensitizing mutation is present.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, NSCLC, Osimetinib, DFS, OS.