

MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC PHÂN NHÓM CỦA ĐỘT BIẾN GEN *EGFR* VÀ DI CĂN XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Phạm Văn Luận[✉], Nguyễn Minh Hải, Nguyễn Đình Tiến
Thị Thị Duyên, Bùi Thị Thanh, Trần Văn Đại
Nguyễn Văn Sơn, Đào Duy Tuyên, Lê Thị Hoài Phương
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa các phân nhóm của đột biến gen *EGFR* đến tình trạng di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu hồi cứu 1015 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xa vào thời điểm chẩn đoán và được xét nghiệm đột biến gen *EGFR* từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2025. Xác định mối liên quan của các phân nhóm đột biến gen *EGFR* với di căn xương bằng phương trình hồi quy logistic. Tỷ lệ di căn xương là 45,8%. Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* có di căn xương là 46,7% cao hơn ở bệnh nhân không di căn xương (37,1%), $p = 0,002$. Đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R liên quan độc lập đến di căn xương với $OR = 1,52$, (CI 95%: 1,1 – 2,08), $p = 0,01$ và $OR = 1,96$ (CI 95%: 1,31 – 2,9), $p = 0,001$, theo lần lượt. Đột biến gen *EGFR* loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R là các yếu tố liên quan độc lập đến di căn xương ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn xương, đột biến gen *EGFR*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong sàng lọc và chẩn đoán sớm, vẫn còn khoảng 30 – 40% bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) nhập viện ở giai đoạn di căn xa, với tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn và thể trạng suy giảm. Trong đó, di căn xương là một trong những vị trí di căn thường gặp nhất, xuất hiện ở khoảng 30 – 40% BN tại thời điểm chẩn đoán và có thể tăng lên 50 – 60% trong quá trình tiến triển bệnh. Tình trạng di căn xương không chỉ gây suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống do đau, gãy xương bệnh lý và các biến cố liên quan đến xương (skeletal-related events – SREs), mà còn là

yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm đáng kể thời gian sống còn của BN.¹

Bàn về mối liên quan giữa đột biến *EGFR* và di căn xương, các nghiên cứu gần đây cho thấy BN UTPKTBN mang đột biến *EGFR* có xu hướng xuất hiện di căn xương cao hơn so với nhóm *EGFR* wild-type.² Về cơ chế sinh học, sự hoạt hóa bất thường của thụ thể *EGFR* được cho là kích hoạt các con đường tín hiệu PI3K/AKT và MAPK, thúc đẩy quá trình tăng sinh, xâm lấn và di cư của tế bào ung thư.³ Đồng thời, đột biến *EGFR* có thể làm tăng biểu hiện các yếu tố liên quan đến hủy xương như RANKL và PTHrP, cũng như thúc đẩy quá trình chuyển dạng biểu mô – trung mô (epithelial-mesenchymal transition – EMT), tạo điều kiện cho tế bào u bám dính và phát triển trong vi môi trường xương.^{3,4} Tuy nhiên, các bằng chứng hiện có về mối liên quan này còn chưa thống nhất giữa các quần thể nghiên cứu, do sự khác

Tác giả liên hệ: Phạm Văn Luận

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Email: drluan108@gmail.com

Ngày nhận: 10/05/2026

Ngày được chấp nhận: 14/06/2026

biệt về đặc điểm BN, phân nhóm đột biến và phương pháp xác định di căn xương.^{2,5} Bên cạnh đó, phần lớn các báo cáo mới dừng lại ở mức độ mô tả và chưa lượng hóa đầy đủ giá trị tiên lượng của đột biến *EGFR* đối với nguy cơ di căn xương cũng như thời gian sống còn.³ Hơn nữa, đa số nghiên cứu chưa đi sâu đánh giá theo từng phân nhóm đột biến cụ thể như xóa đoạn exon 19, đột biến điểm L858R, đột biến không thường gặp.⁶ Trong khi đó, các phân nhóm đột biến này có đặc điểm sinh học, đáp ứng điều trị và tiên lượng khác nhau rõ rệt, có thể ảnh hưởng khác biệt đến xu hướng di căn xương.^{5,7}

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về UTPKTBN có đột biến *EGFR* chủ yếu tập trung mô tả đặc điểm lâm sàng, phân bố vị trí di căn và đánh giá hiệu quả điều trị bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu chuyên sâu nào lượng hóa giá trị tiên lượng của từng loại đột biến *EGFR* đối với tình trạng di căn xương. Khoảng trống khoa học này có ý nghĩa thực tiễn cao trong bối cảnh điều trị cá thể hóa BN UTPKTBN. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá mối liên quan giữa các phân nhóm của đột biến gen *EGFR* với tình trạng di căn xương ở BN UTPKTBN giai đoạn di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

1015 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV và xét nghiệm đột biến gen *EGFR* tại thời điểm chẩn đoán, điều trị tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa vào kết quả mô bệnh học.
- BN được chẩn đoán giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán bệnh theo phân loại của AJCC

phiên bản 7 hoặc phiên bản 8.

- BN được xét nghiệm đột biến gen *EGFR* tại thời điểm chẩn đoán bệnh.
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh để xác định tình trạng di căn.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN có ung thư nguyên phát khác trong tiền sử hoặc tại thời điểm chẩn đoán. Không đủ dữ liệu để xác định tình trạng di căn xương.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu nhằm xác định các yếu tố liên quan đến sự hiện diện của di căn xương.

Phương pháp đánh giá

Xét nghiệm *EGFR* và phân nhóm đột biến: Xét nghiệm đột biến gen *EGFR* được thực hiện bằng phương pháp PCR hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên các loại bệnh phẩm sẵn có gồm mẫu mô, dịch màng phổi hoặc máu ngoại vi đều được ghi nhận. BN được phân thành nhóm *EGFR* đột biến và *EGFR* không đột biến (wild-type). Nhóm *EGFR* đột biến được phân tiếp thành 3 phân nhóm: xóa đoạn exon 19 (exon 19 deletion), đột biến điểm L858R (exon 21) và nhóm đột biến không thường gặp bao gồm G719X, L861Q, S768I, exon 20 insertion, đột biến phối hợp...

Xác định di căn xương: Di căn xương tại thời điểm chẩn đoán ở tất cả các BN trong nghiên cứu và được xác định dựa trên sự tăng hoạt tính phóng xạ trên xạ hình xương hoặc tăng chuyển hóa FDG trên PET/CT khi xạ hình xương không được thực hiện hoặc không được phát hiện trên xạ hình xương. Phương tiện chẩn đoán di căn xương được lựa chọn theo chỉ định lâm sàng.

Di căn não được đánh giá dựa trên hình ảnh MRI sọ não. Di căn gan và tuyến thượng thận được đánh giá trên hình ảnh CT bụng hoặc PET/CT. Di căn phổi được đánh giá bằng hình

ảnh tổn thương trên CT ngực. Di căn gây tràn dịch màng phổi được xác định bằng sự có mặt của tế bào ác tính trong dịch màng phổi bằng xét nghiệm tế bào học.

Đánh giá giai đoạn bệnh theo phân loại giai đoạn UTPKTN phiên bản 7, năm 2010 đến trước năm 2018 và sau đó theo phân loại phiên bản 8 năm 2017.

Tiêu chí của nghiên cứu là xác định các yếu tố liên quan độc lập với sự hiện diện của di căn xương tại thời điểm chẩn đoán.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Mỗi vị trí di căn được coi là một biến nhị phân độc lập. Yếu tố nguy cơ được đánh giá bằng phương trình hồi quy Logistic cho biến nhị phân. Các yếu tố được đưa vào phân tích đa

biến bao gồm các biến có ý nghĩa thống kê trên phân tích đơn biến, các yếu tố có ý nghĩa về lâm sàng như giới, tiền sử hút thuốc, các yếu tố không có ý nghĩa thống kê nhưng $p < 0,2$ để tránh bỏ sót yếu tố quan trọng và tăng độ ổn định mô hình. Trong mô hình đa biến, nhóm tham chiếu của biến phân nhóm đột biến *EGFR* là *EGFR* không đột biến. Kiểm định độ phù hợp mô hình được thực hiện bằng Hosmer–Lemeshow test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo đúng các nguyên tắc của một nghiên cứu y sinh. Các dữ liệu được thu thập và phân tích chỉ nhằm mục đích y học.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Các vị trí di căn xa thường gặp tại thời điểm chẩn đoán

Vị trí di căn xa	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Di căn xương	465	45,8
Di căn tràn dịch màng phổi	270	26,6
Di căn não	238	23,4
Di căn gan	94	9,3
Di căn tuyến thượng thận	80	7,9

Trong tổng số 1015 BN tham gia nghiên cứu, di căn xương chiếm tỉ lệ cao nhất với 45,8%, tiếp theo sau là di căn gây tràn dịch màng phổi với tỉ lệ 26,6%. Có 238 BN di căn não chiếm tỉ lệ 23,4%, còn lại di căn gan và tuyến thượng thận chiếm tỉ lệ thấp hơn với 9,3% và 7,9% theo lần lượt.

Bảng 2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với di căn xương

Đặc điểm		Di căn xương (n = 465)		Không di căn xương (n = 550)		p
		n	%	n	%	
Độ tuổi trung bình		63,96 ± 10,05		63,76 ± 10,72		0,76
Phân loại tuổi	< 60 tuổi	144	31	169	30,7	0,93
	≥ 60 tuổi	321	69	381	69,3	
Giới	Nam	356	76,5	427	77,6	0,67
	Nữ	109	23,5	123	22,4	

Đặc điểm		Di căn xương (n = 465)		Không di căn xương (n = 550)		p
		n	%	n	%	
Tiền sử hút thuốc	Có	286	61,5	323	58,7	0,38
	Không	179	38,5	227	41,3	
Đột biến gen EGFR	Có	217	46,7	204	37,1	0,002
	Không	248	53,3	346	62,9	
Loại đột biến gen	exon 19 del	128	27,5	130	23,6	0,16
	L858R	84	18,1	63	11,5	0,003
	Không thường gặp	4	0,9	11	2,0	0,13
UTBM tuyến*		377	81,1	437	79,7	0,59
Không phải UTBM tuyến		88	18,9	111	20,3	
UTBM vảy		36	7,8	42	7,7	0,95
Không phải UTBM vảy		428	92,2	507	92,3	
Di căn não		86	18,5	152	27,6	0,001
Di căn gan		46	9,9	48	8,7	0,52
Di căn tuyến thượng thận		41	8,8	39	7,1	0,31
Di căn tràn dịch màng phổi		72	15,5	198	36	< 0,001

*UTBM: ung thư biểu mô

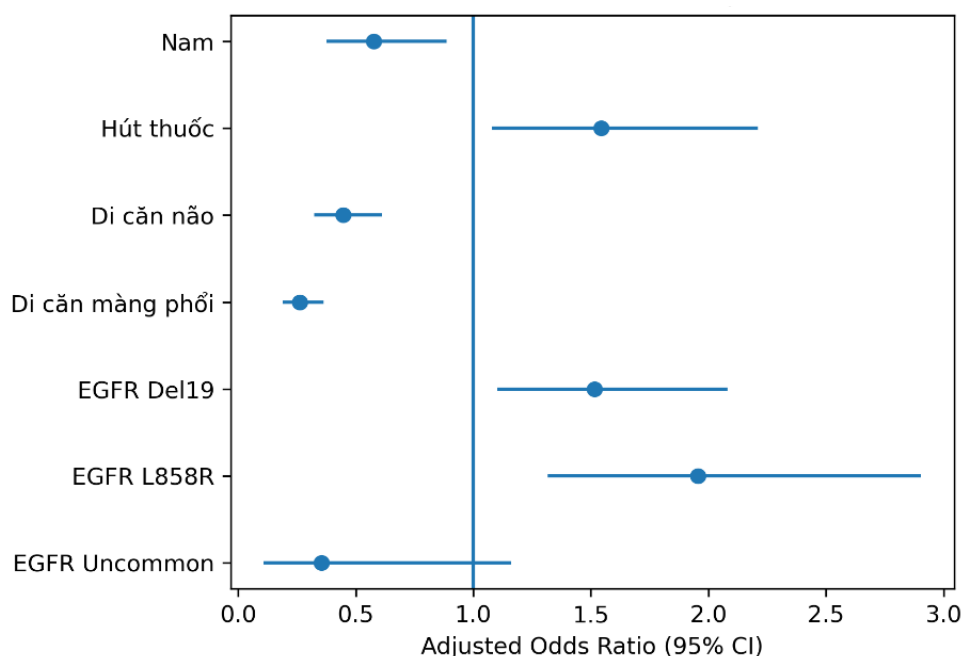
Tuổi trung bình của BN trong nhóm di căn xương là 63,96, nhóm không di căn xương là 63,72 ($p = 0,76$). Đa số BN đều là nam giới, có tiền sử hút thuốc, chẩn đoán UTBM tuyến và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm di căn xương và không có di căn xương. Tỷ lệ BN có đột biến gen *EGFR* ở nhóm di căn xương là 46,7% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN không di căn xương 37,1%, $p = 0,002$. Tỷ lệ BN di căn xương mang đột biến L858R cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN không di căn xương lần lượt là 18,1% và 11,5% ($p = 0,003$). Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN đối với đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến *EGFR* không thường gặp. BN di căn xương có di căn đồng thời tại não và di căn gây tràn dịch màng phổi lần lượt là 18,5%, 15,5% thấp hơn có ý nghĩa thống kê

so với BN không di căn xương với $p = 0,001$ và $p < 0,001$ theo lần lượt.

BN nam có nguy cơ di căn xương thấp hơn nữ giới với $OR = 0,57$, $p = 0,012$. BN hút thuốc có nguy cơ di căn xương cao hơn BN không hút thuốc với $OR = 1,55$, $p = 0,017$. UTBM tuyến và đột biến gen *EGFR* không thường gặp không phải là yếu tố liên quan đến di căn xương với $OR = 1,04$, $p = 0,79$ và $OR = 0,35$, $p = 0,09$ theo lần lượt. Đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R đều là yếu tố liên quan đến di căn xương với $OR = 1,52$, $p = 0,01$ và $OR = 1,96$, $p = 0,001$ theo lần lượt. BN có di căn não và di căn gây tràn dịch màng phổi ít đồng thời có di căn xương với $OR = 0,45$, $p < 0,001$ với di căn não và $OR = 0,26$, $p < 0,001$ với di căn màng phổi (Bảng 3).

Bảng 3. Phân tích đa biến về mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng di căn xương

	Đặc điểm	OR	KCT 95%	p
<i>Giới</i>	Nam	0,57	0,37 – 0,88	0,012
	Nữ			
<i>Hút thuốc</i>	Có	1,55	1,08 – 2,21	0,017
	Không			
<i>Type mô bệnh học</i>	UTBM tuyến	1,04	0,75 – 1,46	0,79
	Không phải UTBM tuyến			
<i>Loại đột biến gen</i>	exon 19	1,52	1,1 – 2,08	0,01
	L858R	1,96	1,31 – 2,9	0,001
	Đột biến không thường gặp	0,35	0,11 – 1,16	0,09
<i>Di căn não</i>	Có	0,45	0,32 – 0,61	< 0,001
	Không			
<i>Di căn tràn dịch màng phổi</i>	Có	0,26	0,19 – 0,36	< 0,001
	Không			

**Biểu đồ 1. Biểu đồ forest plot về các yếu tố tiên quan đối với di căn xương**

Forest plot cho thấy, tiền sử hút thuốc, đột biến điểm L858R và đột biến xóa đoạn exon 19 nằm hoàn toàn bên phải $OR = 1$, với CI 95% không cắt 1, biểu thị đây là các yếu tố nguy cơ độc lập của di căn xương. Di căn não và di căn gây tràn dịch màng phổi nằm bên trái $OR = 1$, có ý nghĩa thống kê mạnh cho thấy liên quan nghịch độc lập với sự xuất hiện của di căn xương.

V. BÀN LUẬN

Ung thư phổi hay UTPKTBN có thể di căn đến bất cứ vị trí nào trên cơ thể người bệnh, trong đó các vị trí di căn xa thường gặp là xương, não, màng phổi, tuyến thượng thận 2 bên và gan. Với 1015 BN, chúng tôi ghi nhận thấy rằng, di căn xương là vị trí di căn xa thường gặp nhất với 45,8%. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu trên thế giới khi thấy rằng, tỉ lệ di căn xương chiếm tỉ lệ khoảng từ 13 – 40% các trường hợp.^{8,9} Kết quả này một phần phản ánh tình trạng đa số BN đến viện khi đã ở giai đoạn di căn của bệnh. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này việc áp dụng kết hợp xạ hình xương và PET/CT – trong đó PET/CT có độ nhạy phát hiện di căn xương vượt trội so với xạ hình xương đơn thuần – có thể giúp phát hiện thêm các tổn thương xương sớm hoặc tiêu xương thuần túy mà các nghiên cứu chỉ dùng xạ hình xương thường bỏ sót. Trong nghiên cứu này, tình trạng hút thuốc mặc dù không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê với di căn xương trên phân tích đơn biến, tuy nhiên, đây là một trong những yếu tố lâm sàng có thể có ý nghĩa cùng với giới tính và có thể ảnh hưởng đến các yếu tố khác, do đó, chúng tôi vẫn tiến hành phân tích đa biến với đặc điểm này. Kết quả trên phân tích đa biến cho thấy, tình trạng hút thuốc là một yếu tố liên quan độc lập với tình trạng di căn xương ở UTPKTBN, với nguy cơ tăng khoảng 1,5 lần so với nhóm không hút thuốc. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy hút thuốc không chỉ liên

quan đến nguy cơ mắc UTP mà còn ảnh hưởng đến hành vi di căn của khối u.¹⁰ Về mặt sinh học, hút thuốc lá gây stress oxy hóa mạn tính, kích hoạt các cytokine viêm như IL-6, TNF- α và thúc đẩy hoạt hóa hủy cốt bào thông qua trục RANK/RANKL, từ đó làm thay đổi vi môi trường xương và tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào ung thư định cư tại xương. Ngoài ra, nicotine và các chất chuyển hóa của khói thuốc được chứng minh có khả năng làm tăng tính xâm lấn và di chuyển của tế bào UTP.¹⁰⁻¹²

Với đột biến gen *EGFR*, chúng tôi ghi nhận, đột biến gen *EGFR* ở nhóm di căn xương chiếm tỉ lệ 46,7% cao hơn so với nhóm BN không di căn xương (37,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$, đồng thời, có sự khác biệt về đột biến điểm L858R, tỉ lệ BN di căn xương mang loại đột biến này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN không di căn xương, lần lượt là 18,1% và 11,5% ($p = 0,003$) mà không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN trên đối với đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến *EGFR* không thường gặp. Đây là nội dung chúng tôi chưa gặp nhiều trong các phân tích hiện nay. Trong nghiên cứu của Kuijpers CCHJ và cộng sự, các tác giả ghi nhận thấy, BN mang đột biến gen *EGFR* có tỉ lệ di căn xương là 53,8%, $OR = 2,55$ (CI 95%: 1,80 – 3,62).² Điều này có thể được giải thích thông qua các cơ chế bao gồm sự hoạt hóa liên tục của tín hiệu EGFR dẫn đến tăng biểu hiện RANKL, kích hoạt hủy cốt bào và tái cấu trúc vi môi trường xương, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho tế bào ung thư xâm nhập và phát triển tại xương.^{11,12}

Khi phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận rằng các phân nhóm của đột biến gen *EGFR* có mối liên quan khác nhau với nguy cơ di căn xương. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố lâm sàng, mô bệnh học và các vị trí di căn khác, BN mang đột biến *EGFR* loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R có nguy cơ di căn xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không

đột biến *EGFR*. Đáng chú ý, đột biến L858R cho thấy mức tăng nguy cơ cao hơn so với loại xóa đoạn exon 19, với OR lần lượt là 1,96 và 1,52, gợi ý sự khác biệt về đặc điểm sinh học giữa các phân nhóm của đột biến gen *EGFR*. Mặc dù, đột biến *EGFR* loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R đều là các đột biến *EGFR* thường gặp và nhạy với EGFR-TKI, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy hai phân nhóm này có đặc điểm sinh học và hành vi di căn khác nhau.^{6,13,14} Đột biến điểm L858R liên quan với nguy cơ di căn xương cao hơn so với xóa đoạn exon 19, điều này có thể phản ánh sự khác biệt trong hoạt hóa các đường truyền tín hiệu downstream của EGFR, bao gồm PI3K/AKT, MAPK và JAK/STAT. Những khác biệt này có thể ảnh hưởng đến khả năng xâm lấn, di chuyển và ái tính với mô xương của tế bào ung thư.^{11,12} Phát hiện này của chúng tôi có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, gợi ý rằng BN mang đột biến điểm L858R có thể cần được theo dõi sát hơn đối với di căn xương ngay từ thời điểm chẩn đoán, đặc biệt trong bối cảnh các biến chứng xương có ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và tiên lượng của BN UTPKTBN kể cả được điều trị đích.^{1,5} Nhóm đột biến gen *EGFR* không thường gặp không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với di căn xương trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, khoảng tin cậy rộng và xu hướng OR < 1 cho thấy kết quả này có thể bị ảnh hưởng bởi cỡ mẫu hạn chế của nhóm này đã làm giảm sức mạnh thống kê của phân tích. Nhóm đột biến gen *EGFR* không thường gặp có tính dị hợp sinh học cao, bao gồm nhiều loại đột biến khác nhau như exon 20 insertion, G719X và L861Q, với đặc điểm sinh học và khả năng di căn không đồng nhất cũng là yếu tố có thể dẫn đến kết quả này.^{13,14}

Về mối liên quan giữa các vị trí di căn khác và di căn xương, một phát hiện đáng chú ý của nghiên cứu là mối liên quan nghịch giữa di căn xương với di căn não và di căn gây tràn dịch

màng phổi được ghi nhận trên cả phân tích đa biến và đơn biến. BN có di căn não hoặc di căn màng phổi có khả năng đồng thời có di căn xương thấp hơn. Điều này gợi ý sự tồn tại của các kiểu hình di căn khác nhau (organ-specific metastasis patterns) trong UTP, phản ánh tính dị biệt sinh học của khối u và các con đường lan tràn khác nhau. Các kết quả này ủng hộ giả thuyết rằng UTP có thể ưu tiên lan tràn đến những cơ quan nhất định tùy thuộc vào đặc điểm sinh học và vi môi trường của khối u.¹⁵ Một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng di căn não thường liên quan đến các đặc điểm sinh học khác với di căn xương, bao gồm khả năng vượt qua hàng rào máu–não và thích nghi với vi môi trường thần kinh, trong khi di căn xương phụ thuộc nhiều vào tương tác giữa tế bào ung thư và hệ thống tạo xương – hủy xương. Do đó, sự “cạnh tranh” về kiểu hình di căn có thể giải thích mối liên quan nghịch được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.^{11,16} Về di căn màng phổi, kết quả này gợi ý rằng di căn màng phổi có thể chủ yếu là lan tràn tại chỗ hoặc qua khoang màng phổi, thay vì lan tràn đường máu như trong di căn xương. Các nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận rằng BN có tràn dịch màng phổi ác tính thường có đặc điểm tiến triển tại chỗ nhiều hơn và không nhất thiết đi kèm với di căn xương. Điều này cũng cổ giả thuyết rằng các vị trí di căn khác nhau phản ánh các kiểu hình sinh học khác nhau của ung thư phổi.^{16,17}

Hạn chế nghiên cứu

Nghiên cứu này là nghiên cứu hồi cứu và chưa có dữ liệu về thời gian sống thêm để thấy rõ giá trị tiên lượng của di căn xương đến sống còn của BN.

V. KẾT LUẬN

Đột biến gen *EGFR*, đặc biệt là loại xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R, là các yếu tố liên quan độc lập với sự hiện diện di căn xương tại thời điểm chẩn đoán ở BN UTPKTBN giai đoạn di căn. Tiền sử hút thuốc cũng liên

quan độc lập với di căn xương. Di căn não và tràn dịch màng phổi ác tính có mối liên quan nghịch với di căn xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, et al. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2013;2(1):22-9. doi: 10.1016/j.jbo.2012.12.004.
2. Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-Squamous non-small cell lung cancer. *Lung cancer.* 2018;121:76-81. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.006
3. Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004;305(5687):1163-7. doi: 10.1126/science.1101637.
4. McGrath EE. OPG/RANKL/RANK Pathway as a Therapeutic Target in Cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1468-1473.
5. Santini D, Barni S, Intagliata S, et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep.* 2015 Dec 22(5):18670. doi: 10.1038/srep18670.
6. Li WQ, Cui JW. Non-small cell lung cancer patients with ex19del or exon 21 L858R mutation: distinct mechanisms, different efficacies to treatments. *Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Sep;146(9):2329-2338. doi: 10.1007/s00432-020-03296-6.
7. Zhang Y, Wang J, Chen L, et al. Association between EGFR mutation and metastatic pattern in NSCLC. *Oncotarget.* 2017;8(21):34848-34856.
8. Da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Incidence and risk factor for bone metastasis in non-small cell lung cancer. *Asian Pac J cancer Prev.* 2019;20(1):45-51. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.45.
9. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastase and survival in metastatic non-small cell lung cancer. *Molecular and clinical oncology.* 2015;3:217-221. doi: 10.3892/mco.2014.410.
10. Warren GW, Sobus S, Gritz ER. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e568-80. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70266-9.
11. Weilbaeher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:411-425. doi: 10.1038/nrc3055.
12. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350:1655-1664. doi: 10.1056/NEJMra030831.
13. Zhang X, Gureasko J, Shen K, et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell.* 2006;125:1137-1149. doi: 10.1016/j.cell.2006.05.013.
14. Yun CH, Boggon TJ, Li Y, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: Mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell.* 2007;11(3):217-227. doi: 10.1016/j.ccr.2006.12.017.
15. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the seed and soil hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):453-458. doi: 10.1038/nrc1098.
16. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, et al. The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends Cancer.* 2018;4(3):176-196. doi: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.
17. Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review. *Clin Chest Med.* 2013 Sep;34(3):459-71. doi:10.1016/j.ccm.2013.05.004.

Summary

ASSOCIATION BETWEEN EGFR MUTATIONS SUBTYPE AND BONE METASTASIS IN METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

The purpose of this study was to investigate the association between subtype EGFR mutation and bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). We retrospectively analyzed the results of 1,015 patients with NSCLC who had distant metastases at the time of diagnosis and underwent *EGFR* mutation testing between January 2015 and January 2025. Multivariable logistic regression models were used to assess the independent associations between *EGFR* mutation status, *EGFR* mutation subtypes, and the presence of bone metastasis. Bone metastases were present in 45.8% of patients. *EGFR* mutations were more frequent in patients with bone metastases than in those without bone involvement (46.7% vs. 37.1%, $p = 0.002$). Both exon 19 deletion and the L858R mutation were independently associated with bone metastasis (OR = 1.52 (CI 95%: 1.1 – 2.08), $p = 0.01$ and OR 1.96 (CI 95%: 1.31 – 2.9), $p = 0.001$, respectively). *EGFR* mutations, particularly exon 19 deletions and the L858R mutation, are independently associated with the presence of bone metastasis at diagnosis in patients with NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer, *EGFR* mutation, bone metastasis.