

KHÁNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ THỨ NHẤT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Lê Hoàn[✉], Ngô Quý Châu, Trần Khánh Chi, Trần Huy Thịnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Điều trị đích bằng thuốc ức chế tyrosine kinase của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR - TKIs) đã được chứng minh là lựa chọn hiệu quả cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR. Tuy nhiên, tình trạng đề kháng EGFR - TKIs thể hệ thứ nhất đã xảy ra với hầu hết bệnh nhân sau khoảng 12 - 24 tháng điều trị. Nhiều cơ chế đề kháng EGFR - TKIs thể hệ thứ nhất đã được xác định, từ đó mở ra các hướng điều trị tiếp theo cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu xác định thời gian trung bình kháng thuốc và một số nguyên nhân phổ biến gây đề kháng các EGFR - TKIs thể hệ thứ nhất tại Việt Nam. Nghiên cứu mô tả cắt ngang 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ đảm bảo tiêu chuẩn kháng EGFR - TKIs tại thời điểm bệnh tiến triển. Kết quả ghi nhận thời gian xuất hiện kháng EGFR - TKIs trung bình là $14,48 \pm 3,9$ tháng đột biến EGFR - T790M thứ phát (54,5%), khuếch đại gen MET (4,5%), chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ (3,0%).

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, kháng EGFR - TKIs

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi hiện vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới.¹ Cho đến nay, nhiều đột biến gen đã được xác định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của ung thư phổi, trong đó phổ biến nhất phải kể đến các đột biến của gen *EGFR* (Epidermal growth factor receptor).²

Điều trị đích bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (Tyrosine kinase inhibitors - TKIs) của EGFR đã được chứng minh là lựa chọn hiệu quả cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen *EGFR*.³ Thật đáng tiếc, sau khoảng 12 - 24 tháng điều trị với các thuốc EGFR - TKIs thể hệ thứ nhất (*erlotinib*, *gefitinib*), ở hầu hết các bệnh nhân (bệnh nhân) xuất hiện tình trạng không đáp ứng với thuốc đang điều

trị, tổn thương ung thư tiến triển trở lại.⁴

Nhiều nguyên nhân gây kháng thuốc đã được xác định như xuất hiện đột biến mới của gen *EGFR*; tăng cường biểu hiện của một gen khác; hay do sự chuyển dạng của tế bào ung thư.⁵ Với sự ra đời của các thuốc EGFR - TKIs thế hệ tiếp theo cùng với một số thuốc hướng đích khác (*ALK*, *MET*, *ROS - 1*, ...), việc xác định nguyên nhân kháng thuốc sẽ là cơ sở khoa học để lựa chọn phương thức, chiến lược điều trị tiếp theo cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định một số nguyên nhân phổ biến gây đề kháng lại các EGFR - TKIs thể hệ thứ nhất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

66 bệnh nhân ung thư phổi được lựa chọn tại 3 bệnh viện (Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K Trung ương và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108) đảm bảo các tiêu chuẩn sau đây:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Tác giả liên hệ: Lê Hoàn,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: lehoan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/10/2020

Ngày được chấp nhận: 25/11/2020

Bệnh nhân được xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng kết quả mô bệnh học

Đáp ứng được các tiêu chuẩn của Hội Ung thư học Lâm sàng Hoa Kỳ đưa ra để đánh giá sự kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất cho ung thư phổi không tế bào nhỏ⁶

Được xác định có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs (phương pháp Scorpion ARMS real - time PCR).

Được điều trị bằng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất (*erlotinib* hoặc *gefitinib*)

Được đánh giá có đáp ứng hoặc ổn định trong vòng ít nhất 6 tháng (tiêu chuẩn RECIST)⁷

Tổn thương tiến triển hoặc xuất hiện các tổn thương mới mặc dù vẫn đang điều trị với *erlotinib* hoặc *gefitinib*

Không có điều trị toàn thân gì trong khoảng thời gian giữa kết thúc điều trị *erlotinib* hoặc *gefitinib* với bắt đầu một điều trị mới.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân ung thư phổi đang điều trị thuốc EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất nhưng không được xác định có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs.

Bệnh nhân không được đánh giá là ổn định bệnh hoặc đáp ứng điều trị sau 6 tháng điều trị EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất.

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu (n = 66)

	Đặc điểm	n	%
Tuổi trung bình: 60,6 ± 10,7 tuổi (dao động từ 26 - 80 tuổi)			
Giới tính	Nam	34	51,5
	Nữ	32	48,5
Hút thuốc lá	Không hút thuốc	36	54,5
	Từng hút thuốc	10	15,2
	Đang hút thuốc	20	30,3

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Thu thập các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị EGFR - TKIs và thời điểm bệnh tiến triển.

Đánh giá thời gian xuất hiện tình trạng kháng thuốc

Xác định tổn thương mô bệnh học ung thư tại thời điểm kháng thuốc: sinh thiết phổi, sinh thiết tổn thương di căn ung thư, khối tế bào các dịch di căn ung thư.

Xác định đột biến *EGFR* - *T790M* bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real - time PCR tại Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Xác định mức độ khuếch đại gen *MET* bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH tại Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0 với các thuật toán mô tả tỷ lệ, trung bình, phân tích sống còn với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân hoàn toàn được bảo mật.

	Đặc điểm	n	%
Kết quả mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	65	98,5
	Ung thư biểu mô tuyến - vảy	1	1,5
Loại đột biến EGFR	LREA (exon 19)	36	54,5
	L858R (exon 21)	29	44
	G719S (exon 18)	1	1,5

Thời gian trung bình xuất hiện kháng EGFR - TKIs: $14,48 \pm 3,9$ tháng (dao động từ 8 - 26 tháng)

Tỷ lệ nam giới và nữ giới xấp xỉ 1/1

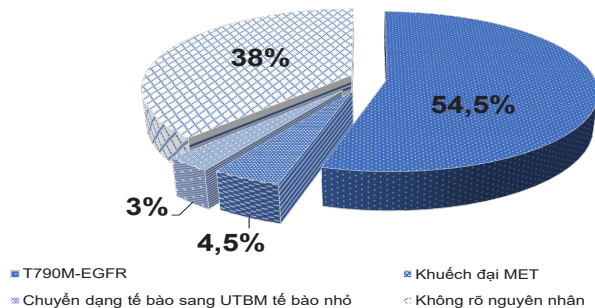
Có đến 54,5% bệnh nhân không hút thuốc

98,5% bệnh nhân là ung thư biểu mô tuyến

Hai loại đột biến EGFR nhạy cảm TKIs phổ biến là LREA và L858R

Thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng

2. Một số nguyên nhân gây đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất



Biểu đồ 1. Kết quả xác định một số nguyên nhân gây đề kháng EGFR - TKIs

Một số nguyên nhân đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất được mô tả trong biểu đồ 1. Kết quả như sau:

Đột biến *EGFR* - *T790M* thứ phát là nguyên nhân phổ biến nhất, chiếm 54,5% bệnh nhân

Khếch đại gen *MET* chiếm 4,5% bệnh nhân

Chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ chiếm 3,0% bệnh nhân

Có 38,0% bệnh nhân chưa xác định được nguyên nhân đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất

3. Liên quan giữa sự xuất hiện đột biến gen gây kháng thuốc với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Liên quan giữa sự xuất hiện đột biến *EGFR* - *T790M* thứ phát gây đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị được mô tả trong bảng 2. Kết quả cho thấy, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa các đặc điểm giới tính, tuổi, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh học giữa nhóm có xuất hiện đột biến *EGFR* - *T790M* thứ phát với nhóm không có đột biến *EGFR* - *T790M* thứ phát.

Bảng 2. Đột biến gen EGFR - T790M và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (n = 66)

Đặc điểm		Có đột biến EGFR - T790M		Không có đột biến EGFR - T790M		p
		n	%	n	%	
		Giới tính	Nam	22	33,3	
	Nữ	16	24,2	16	24,2	
Tuổi	≤ 60	17	25,7	11	16,7	0,425
	> 60	21	31,9	17	25,7	
Thuốc lá	Có	21	31,9	9	13,6	0,053
	Không	17	25,7	19	28,8	
Bệnh đồng mắc	Có	20	30,3	18	27,3	0,244
	Không	18	27,3	10	15,1	
UTBM tuyến	Có	38	57,6	27	40,9	0,424
	Không	0	0	1	1,5	

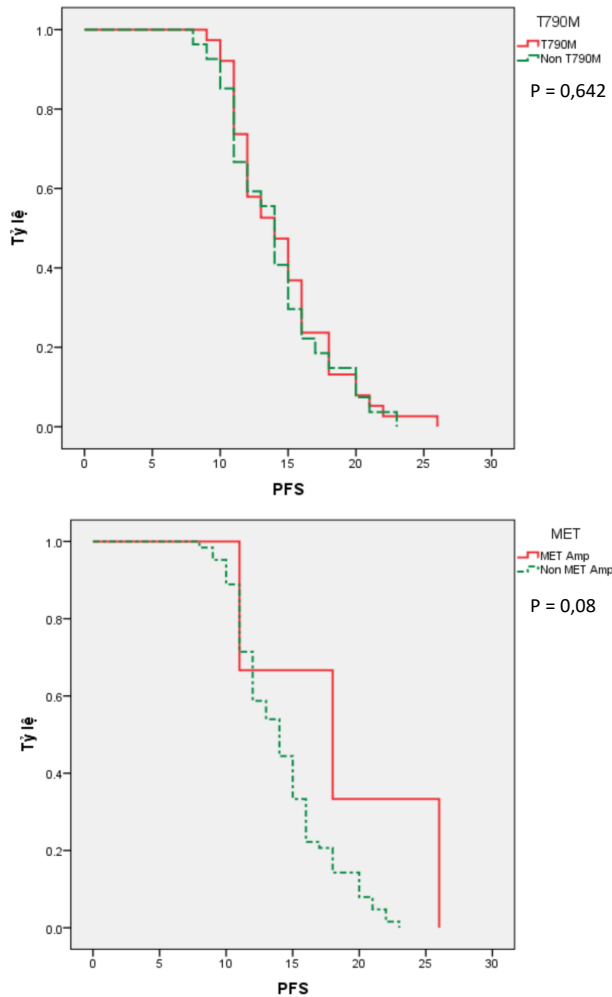
Liên quan giữa sự xuất hiện khuếch đại gen *MET* gây đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị được mô tả trong bảng 3. Kết quả cho thấy, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa các đặc điểm giới tính, tuổi, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh học giữa nhóm có xuất hiện khuếch đại gen *MET* với nhóm không có khuếch đại gen *MET*.

Bảng 3. Khuếch đại gen MET và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Có khuếch đại gen MET		Không có khuếch đại gen MET		p
		n	%	n	%	
		Giới tính	Nam	0	0	
	Nữ	3	4,5	29	43,9	
Tuổi	≤ 60	1	1,5	27	40,9	0,615
	> 60	2	3,0	36	54,6	
Thuốc lá	Có	0	0	30	45,5	0,156
	Không	3	4,5	33	50,0	
Bệnh đồng mắc	Có	2	3,0	36	54,6	0,615
	Không	1	1,5	27	40,9	
UTBM tuyến	Có	3	4,5	62	94,0	0,955
	Không	0	0	1	1,5	

So sánh trung bình PFS giữa nhóm có xuất hiện đột biến *EGFR - T790M* thứ phát (14,5 tháng; 95%CI 13,3 - 15,8) và nhóm không có đột biến *EGFR - T790M* thứ phát (14,1 tháng; 95%CI 12,7 - 15,6), chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,642$). So sánh trung bình

PFS giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* (18,3 tháng; 95%CI 9,8 - 26,8) và nhóm không có khuếch đại gen *MET* (14,3 tháng; 95%CI 13,4 - 15,2), chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,08$). (Biểu đồ 2)



Biểu đồ 2. Liên quan giữa đột biến EGFR - T790M và khuếch đại gen MET với PFS (n = 66)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,6 \pm 10,7$ tuổi; bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi (Bảng 1). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu gần đây trên thế giới. Nghiên cứu của Xu Q và cộng sự (2019) tại Trung Quốc trên 206 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến *EGFR* ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 58 tuổi, dao động từ 28 đến 83 tuổi.⁸

Về đặc điểm giới tính của nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 34 bệnh nhân nam (51,5%) và 32 bệnh nhân nữ (48,5%), tỷ lệ ung thư phổi có đột biến *EGFR* ở nam giới cao hơn không đáng kể so với nữ giới. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thế giới với cỡ mẫu lớn hơn lại ghi nhận nữ giới phổ biến hơn ở nhóm ung thư phổi có đột biến *EGFR*. Wang JF và cộng sự tiến hành một phân tích cộng gộp với 478 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến gen

EGFR từ 10 nghiên cứu trước đó, kết quả cũng cho thấy có đến 310 bệnh nhân nữ giới, chiếm 64,9%.⁹

Về tình trạng hút thuốc ở những bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR, chúng tôi ghi nhận có đến 54,5% không hút thuốc, chỉ có 30,3% đang hút thuốc và 15,2% đã từng hút thuốc nhưng hiện đã bỏ (Bảng 1). Các nghiên cứu về ung thư phổi có đột biến EGFR đều ghi nhận bệnh phổ biến hơn ở nhóm không hút thuốc. Nghiên cứu Kim HR và cộng sự trên 417 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân không hút thuốc lên đến 67,5% bệnh nhân.¹⁰

Về đặc điểm mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 65/66 bệnh nhân (98,5%) được xác định là ung thư biểu mô tuyến, chỉ có 1 trường hợp xác định là ung thư biểu mô tuyến - vảy (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp với y văn trên thế giới khi nghiên cứu về ung thư phổi có đột biến gen EGFR, tổn thương mô bệnh học phổ biến nhất vẫn là ung thư biểu mô tuyến. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 110 bệnh nhân ung thư phổi không hút thuốc mang đột biến EGFR tại Hàn Quốc ghi nhận ung thư biểu mô tuyến là 95,5%; ung thư biểu mô tế bào vảy là 1,8% và ung thư biểu mô tế bào lớn là 0,9%.¹¹

Đánh giá loại đột biến gen EGFR nhạy cảm TKIs, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 54,5% bệnh nhân mang đột biến LREA tại exon 19; 44% bệnh nhân có đột biến L858R tại exon 21; và có 1 trường hợp mang đột biến G719S tại exon 18 (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp với những ghi nhận hiện nay về đột biến EGFR nhạy cảm TKIs, 2 đột biến phổ biến nhất được ghi nhận là LREA và L858R. Kim HR và cộng sự nghiên cứu trên 110 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR tại Hàn Quốc ghi nhận 62,7% có đột biến LREA; 33,6% có đột biến L858R và chỉ có 3,7% gặp những đột biến nhạy cảm khác

của gen EGFR.¹¹

Đánh giá về thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS), chúng tôi ghi nhận thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR - TKI thế hệ thứ nhất đến khi bệnh tiến triển là 14,48 ± 3,9 tháng; thời gian xuất hiện bệnh tiến triển sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng (Bảng 1). Kết quả này cũng tương tự ghi nhận của một số tác giả trên thế giới. Oxnard GR và cộng sự nghiên cứu trên 93 bệnh nhân ung thư phổi mang đột biến EGFR tại Mỹ được điều trị với EGFR - TKI ghi nhận trung vị PFS là 13 tháng.¹²

Nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất, chúng tôi ghi nhận đột biến EGFR - T790M là nguyên nhân phổ biến nhất, chiếm 54,5% bệnh nhân (Biểu đồ 1). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của một số tác giả khác trên thế giới. Kuiper JL và cộng sự nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi đề kháng EGFR - TKIs tại Hà Lan năm 2013 ghi nhận có 52% trường hợp kháng thuốc do xuất hiện đột biến EGFR - T790M thứ phát.¹³ Nghiên cứu của Joo WJ và cộng sự cũng ghi nhận có 52,3 bệnh nhân ung thư phổi đề kháng EGFR - TKI do xuất hiện đột biến EGFR - T790M.¹⁴

Chúng tôi tiến hành phân tích để xác định các yếu tố như giới tính, tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc, tổn thương mô bệnh học của bệnh nhân trước điều trị có liên quan gì đến khả năng xuất hiện đột biến EGFR - T790M thứ phát gây đề kháng EGFR - TKIs hay không, tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận (Bảng 2). Tìm hiểu các y văn thế giới hiện nay, chúng tôi cũng chưa thấy có sự khác biệt nào giữa nhóm có đột biến EGFR - T790M và nhóm không có đột biến này về các yếu tố như độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc hay tổn thương mô bệnh học.

Tương tự, chúng tôi tiến hành phân tích để xác định các yếu tố như giới tính, tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc, tổn thương mô bệnh học của bệnh nhân trước điều trị có liên quan gì đến khả năng xuất hiện khuếch đại gen *MET* gây đề kháng EGFR - TKIs hay không, tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận (Bảng 3). Tìm hiểu các y văn thế giới hiện nay, chúng tôi cũng chưa thấy có sự khác biệt nào giữa nhóm có đột biến EGFR - T790M và nhóm không có đột biến này về các yếu tố như độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc hay tổn thương mô bệnh học.

Ở một hướng khác, chúng tôi cũng phân tích xem liệu sự xuất hiện đột biến *EGFR - T790M* có ảnh hưởng gì đến PFS của bệnh nhân hay không. Kết quả cho thấy, trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có đột biến *EGFR - T790M* (14,5 tháng; 95%CI 13,3 - 15,8) với nhóm không có đột biến *EGFR - T790M* (14,1 tháng; 95%CI 12,7 - 15,6) ($p = 0,642$) (Biểu đồ 3.2). Trong khi đó, nghiên cứu Oya Y và cộng sự tại Nhật Bản trên 181 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến *EGFR* được điều trị với các EGFR - TKIs ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến *EGFR - T790M* và không có đột biến *EGFR - T790M* ($p = 0,0041$).¹⁵

Tương tự, chúng tôi cũng phân tích xem liệu sự xuất hiện khuếch đại gen *MET* có ảnh hưởng gì đến PFS của bệnh nhân hay không. Kết quả cho thấy, trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* (18,3 tháng; 95%CI 9,8 - 26,8) với nhóm không có khuếch đại gen *MET* (14,3 tháng; 95%CI 13,4 - 15,2) ($p = 0,08$) (Biểu đồ 2). Cũng có kết quả như vậy, nghiên cứu của Lai GGY và cộng sự trên 200 bệnh nhân ung thư phổi đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất tại Singapore ghi nhận không có sự khác

biệt về trung bình PFS giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* và nhóm không có khuếch đại gen *MET* với $p = 0,076$.¹⁶

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi có đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs, sau một thời gian điều trị thuốc EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất xuất hiện tình trạng kháng thuốc, chúng tôi có một số kết luận sau:

Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: các bệnh nhân ung thư phổi có đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs khá phổ biến ở nữ (48,5%); thường không hút thuốc (54,5%); phần lớn là ung thư biểu mô tuyến (98,5%); và 2 loại đột biến *EGFR* phổ biến được ghi nhận là LREA ở exon 19 (54,5%) và L858R ở exon 21 (44%).

Thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng (dao động từ 8 - 26 tháng).

Một số nguyên nhân gây đề kháng EGFR - TKIs thế hệ thứ nhất: đột biến *EGFR - T790M* thứ phát (54,5%), khuếch đại gen *MET* (4,5%), chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ (3,0%)

Chưa ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện đột biến *EGFR - T790M*, khuếch đại gen *MET* và cũng chưa ghi nhận sự xuất hiện đột biến *EGFR - T790M* hay khuếch đại gen *MET* ảnh hưởng đến PFS của bệnh nhân.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được hỗ trợ kinh phí từ Đề tài cấp nhà nước "Nghiên cứu những biến đổi trong bộ gen tế bào ung thư phổi và lờ - xê - mi kinh dòng hạt kháng thuốc điều trị đích". Nhóm nghiên cứu xin được trân trọng cảm ơn các cán bộ, đồng nghiệp tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein - Trường Đại học Y Hà Nội

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, 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): 394 - 424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Cheng L, Alexander RE, Maclennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.* 2012; 25 (3): 347 - 69. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529 - 5807.2012.10.019
3. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non - small cell lung cancer on progression - free and overall survival: a meta - analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 595 - 605. doi: 10.1093/jnci/djt072
4. Nguyen KS, Kobayashi S, and Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non - small - cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway, *Clin Lung Cancer.* 2009; 10 (4): 281 - 9. doi: 10.3816/CLC.2009.n.039
5. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC. Mechanisms of acquired resistance to first - and second - generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Annals of Oncology.* 2018; 29 (Supplement 1):i10 - i19. doi: 10.1093/annonc/mdx703
6. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (2): 357 - 60. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7049
7. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non - small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195 (3): W221 - 8. doi: 10.2214/AJR.09.3928
8. Xu Q, Liu H, Meng S, et al. First - line continual EGFR - TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR - mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer.* 2019; 10 (2): 522 - 529. doi: 10.7150/jca.26494
9. Wang ZF, Ren SX, Li W, et al. Frequency of the acquired resistant mutation T790 M in non - small cell lung cancer patients with active exon 19Del and exon 21 L858R: a systematic review and meta - analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 148. doi: 10.1186/s12885 - 018 - 4075 - 5
10. Kim HR, Lee JC, Kim YC, et al. Clinical characteristics of non - small cell lung cancer patients who experienced acquired resistance during gefitinib treatment. *Lung Cancer.* 2014; 83 (2): 252 - 8. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.008
11. Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. Distinct clinical features and outcomes in never - smokers with non - small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer.* 2012; 118 (3): 729 - 39. doi: 10.1002/cncr.26311
12. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR - mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (6): 1616 - 22. doi: 10.1158/1078 - 0432.CCR - 10 - 2692
13. Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR - mutated NSCLC - patients. *Lung Cancer.* 2014; 85 (1): 19 - 24. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.03.016
14. Joo JW, Hong MH, Shim HS. Clinical characteristics of T790M - positive lung

adenocarcinoma after resistance to epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors with an emphasis on brain metastasis and survival. *Lung Cancer*. 2018; 121: 12 - 17. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.04.013

15. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, et al. Association Between EGFR T790M Status and Progression Patterns During Initial EGFR - TKI Treatment in Patients Harboring EGFR

Mutation. *Clin Lung Cancer*. 2017; 18 (6): 698 - 705.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2017.05.004

16. Lai GGY, Lim TH, Lim J, et al. Clonal MET Amplification as a Determinant of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor - Mutant Non Small - Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 10; 37 (11): 876 - 884. doi: 10.1200/JCO.18.00177

Summary

ACQUIRED RESISTANCE TO FIRST GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

Target-therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), were proven as an effective choice for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. However, resistance to the first-generation EGFR-TKIs has occurred in most patients after approximately 12-24 months of treatment. Many mechanisms of resistance to the first-generation EGFR-TKIs have been identified, thereby opening further treatments for patients with non-small cell lung cancer. We conducted this study to identify the average of PFS and common causes of resistance to first-generation EGFR-TKIs in Vietnam. A cross-sectional study conducted among 66 NSCLC patients to study acquired resistance to EGFR-TKIs at the time of progression. The mean of PFS was 14.48 ± 3.9 months; secondary EGFR-T790M mutation (54.5%), MET gene amplification (4.5%), cell transformation from adenocarcinoma to small cell carcinoma (3.0 %).

Keywords: NSCLC, EGFR mutation, acquired resistance to EGFR-TKIs