

ĐỘT BIẾN EGFR-T790M LIÊN QUAN ĐẾN KHÁNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE 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

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn thế giới. 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 kháng thuốc đã xảy ra với hầu hết bệnh nhân sau khi được điều trị bằng EGFR-TKIs trong khoảng 12-24 tháng. Mặc dù cơ chế kháng thuốc ức chế tyrosine kinase vẫn còn phức tạp, nhưng đột biến EGFR-T790M đã được tìm thấy ở khoảng 50% bệnh nhân bị kháng EGFR-TKIs. Nghiên cứu này tập trung vào đánh giá tình trạng kháng thuốc EGFR-TKIs liên quan đến đột biến EGFR-T790M.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, kháng EGFR-TKIs, đột biến EGFR-T790M

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) 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 UTP, 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 UTP không tế bào nhỏ có đột biến gen *EGFR*.³ Tuy nhiên, các nghiên cứu ghi nhận sau khoảng 12 - 24 tháng điều trị với các thuốc *EGFR*-TKIs, ở hầu hết các bệnh nhân (BN) xuất hiện tình trạng không đáp ứng với thuốc đang điều trị, tổn thương ung thư tái triển.⁴ Nhiều nguyên nhân gây kháng thuốc đã được xác định như xuất hiện đột biến

mới tại chính phân tử *EGFR*; khuếch đại hoặc tăng cường biểu hiện của một gen khác; hay do sự chuyển dạng của tế bào ung thư.⁵ Đột biến *EGFR-T790M* được xác định là nguyên nhân phổ biến nhất, xuất hiện ở khoảng 50% bệnh nhân kháng lại *EGFR*-TKIs.⁵ Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá tình trạng kháng thuốc *EGFR*-TKIs ở BN UTP không tế bào nhỏ. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: xác định tỷ lệ đột biến *EGFR-T790M* và mối liên quan đến tình trạng kháng thuốc *EGFR*-TKIs ở BN UTP không tế bào nhỏ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

66 BN UTP 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:

- BN được xác định là UTP không tế bào

Tác giả liên hệ: Lê Hoàn, Trường Đại học Y Hà Nội

Email: lehoan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/02/2020

Ngày được chấp nhận: 22/02/2020

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 cho UTP 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 TKIs (erlotinib hoặc gefitinib)

+ Được đánh giá có đáp ứng hoặc ổn định trong vòng ít nhất 6 tháng (tiêu chuẩn RECIST7)

+ 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:

- BN UTP đang điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase nhưng không được xác định có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs.

- BN không được đánh giá là ổn định bệnh hoặc đáp ứng điều trị sau 6 tháng điều trị *EGFR*-TKIs.

- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: Từ 06/2014 đến 06/2019

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

- Đánh giá tình trạng đáp ứng điều trị sau 6 tháng theo tiêu chuẩn RECIST.

- Đánh giá thời gian bệnh không tiến triển

(PFS)

- 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.

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 nghiên cứu

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

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Kết quả cho thấy: Tỷ lệ nam giới và nữ giới xấp xỉ 1/1, có đến 54,5% BN không hút thuốc, 98,5% BN là ung thư biểu mô tuyến. Hai loại đột biến *EGFR* nhạy cảm TKI phổ biến là *LREA* và *L858R*.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị *EGFR*-TKIs

Hai *EGFR*-TKIs thế hệ 1 là erlotinib (53%) và gefitinib (47%) là 2 thuốc được lựa chọn cho việc điều trị bước một với những BN mang đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs. Kết quả đánh giá đáp ứng với *EGFR*-TKIs được mô tả trong bảng 2.

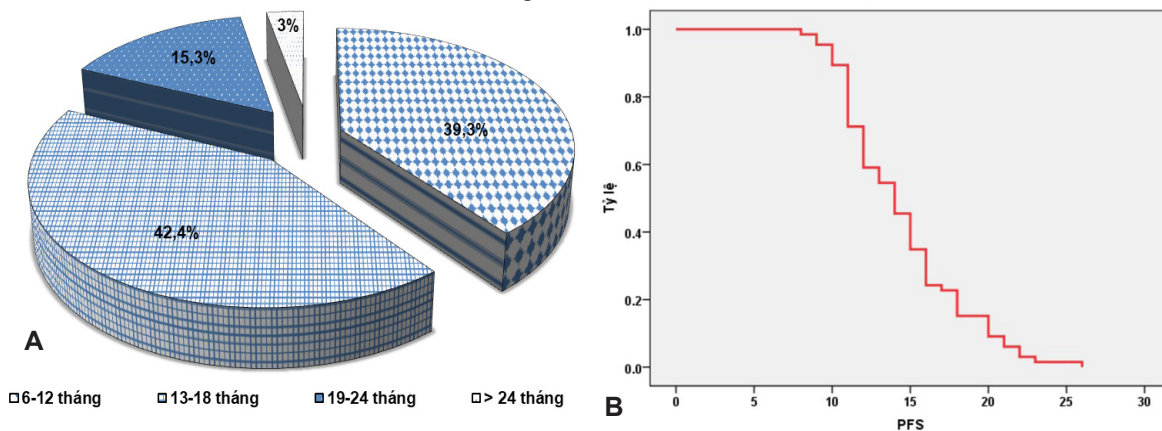
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu (n = 66)

	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
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

Bảng 2. Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKI sau 6 tháng (n = 66)

Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKI	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	58	87,9
Bệnh ổn định	8	12,1
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng	66	100

Phần lớn BN được đánh giá là đáp ứng một phần sau điều trị EGFR-TKI 6 tháng (87,9%). Có 12,1% BN bệnh ổn định sau 6 tháng điều trị. Đánh giá thời gian từ khi bắt đầu điều trị EGFR-TKIs cho đến khi bệnh tiến triển được mô tả trong biểu đồ 1.

**Biểu đồ 1. Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển (n = 66)**

A. Phân nhóm thời gian theo tháng

B. Phân tích sống còn xác định thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR-TKI đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng. Trung vị PFS là 14 tháng; thời gian xuất hiện bệnh tiến triển sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng. Phần lớn BN có thời gian đáp ứng hoặc ổn định bệnh trong khoảng thời gian 13 - 18 tháng (42,4%) và 6 - 12 tháng (39,3%).

3. Xác định đột biến T790M liên quan đến tình trạng kháng EGFR-TKIs

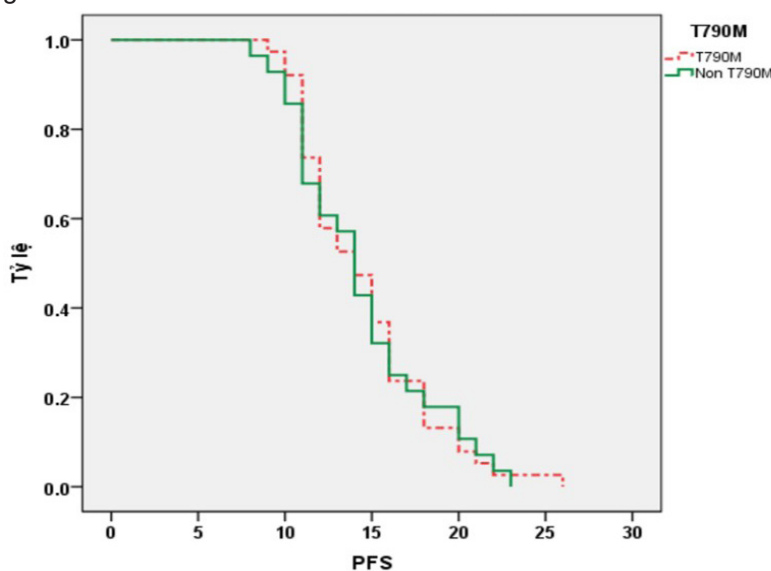
66 BN kháng EGFR-TKI đã được sinh thiết phổi lại, sinh thiết các tổn thương di căn ung thư hoặc xét nghiệm khối tế bào để xác định tổn thương mô bệnh học, kết quả 64 BN xác định là ung thư biểu mô tuyến (96,9%) và 2 BN chuyển dạng tế bào sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ (3,1%). Phân tích đột biến gen được thực hiện cho tất cả 66 BN bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real-time PCR. Kết quả đột biến EGFR-T790M được tìm thấy ở 36/66 BN (54,5%). Tìm hiểu một số yếu tố như giới tính, tình trạng hút thuốc liên quan đến đột biến EGFR-T790M được mô tả trong bảng 3.

Bảng 3. Liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng đột biến EGFR-T790M (n = 66)

Yếu tố liên quan		Đột biến EGFR-T790M		p
		Có	Không	
Giới tính	Nam	22	12	0,227
	Nữ	16	16	
Tình trạng hút thuốc	Có	21	9	0,062

Kết quả cho thấy không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố giới tính, tình trạng hút thuốc liên quan đến sự đột biến EGFR-T790M.

Tìm hiểu thời gian sống bệnh không tiến triển giữa 2 nhóm có và không có đột biến T790M-EGFR được mô tả trong biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Liên quan giữa đột biến T790M-EGFR với PFS (n = 66)

Kết quả cho thấy trung bình PFS có sự khác nhau giữa nhóm có mang đột biến *T790M-EGFR* (14,5 tháng; 95%CI 13,3 - 15,8) với nhóm không mang đột biến *T790M-EGFR* (14,1 tháng; 95%CI 12,7-15,6) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,216$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,6 \pm 10,7$ tuổi, BN 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 tại Việt Nam và thế giới. Một nghiên cứu trên 100 BN UTP có đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương năm 2019 ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là $56,27 \pm 7,9$ tuổi, dao động từ 39 đến 80 tuổi.⁸ Nghiên cứu của Xu Q và cộng sự (2019) tại Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 58 tuổi, dao động từ 28 đến 83 tuổi.⁹

Về giới tính của nhóm nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 34 BN nam (51,5%) và 32 BN nữ (48,5%), tỷ lệ UTP có đột biến *EGFR* ở nam giới cao hơn không đáng kể so với nữ giới. Một nghiên cứu gần đây tại Việt Nam cũng ghi nhận một tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới, Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự nghiên cứu trên 100 BN UTP tại Bệnh viện K Trung ương (2019) ghi nhận nam giới chiếm tỷ lệ 60%.⁸ Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thế giới với cỡ mẫu lớn hơn lại ghi nhận nữ giới phổ biến hơn ở nhóm UTP có đột biến *EGFR*. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 417 BN UTP tại Hàn Quốc ghi nhận nữ giới chiếm đến 61,9%.¹⁰ Wang JF và cộng sự tiến hành một phân tích cộng gộp với 478 BN UTP có đột biến gen *EGFR* từ 10 nghiên cứu trước đó, kết quả cũng cho thấy có đến 310 BN nữ giới, chiếm 64,9%.¹¹

Về tình trạng hút thuốc ở những BN UTP mang 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). So với những nghiên cứu về UTP nói chung, tỷ lệ BN không hút thuốc của chúng tôi là khá cao. Một nghiên cứu trên 5628 BN UTP tại Bệnh viện Mayo Clinic, Mỹ ghi nhận tỷ lệ hút thuốc lá lên đến 86,6%.¹² Trong khi đó, các nghiên cứu về UTP có đột biến *EGFR* đều ghi nhận bệnh phổ biến hơn ở nhóm không hút thuốc. Nghiên cứu của Xu Q và cộng sự (2019) tại Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận tỷ lệ không hút thuốc là 60,7%.⁹ Một nghiên cứu khác của Kim HR và cộng sự trên 417 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ BN không hút thuốc là 67,5% BN.¹⁰

Về kết quả mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 65/66 BN (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 mang 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 BN UTP 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%.¹³

Đánh giá loại đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 54,5% BN mang đột biến *LREA* tại exon 19; 44% BN 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*. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự năm 2019 trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương ghi nhận có 54% BN mang đột biến *LREA* và

36% BN mang đột biến L858R8. Kim HR và cộng sự nghiên cứu trên 110 BN UTP mang 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*.¹³

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị bằng *EGFR*-TKI, chúng tôi ghi nhận có 87,9% BN có đáp ứng một phần và 12,1% BN ổn định bệnh, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng (Bảng 2). Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều được đánh giá có đáp ứng hoặc ổn định bệnh sau 6 tháng điều trị với các *EGFR*-TKI, đây là tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng kháng thuốc thứ phát sau điều trị TKIs.⁷ Khi đánh giá hiệu quả của các *EGFR*-TKI ở 100 BN UTP có đột biến *EGFR*, Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự ghi nhận 75% BN được đánh giá có đáp ứng một phần, 19% BN được đánh giá là ổn định bệnh và 6% BN có tiến triển sau điều trị 6 tháng.⁸ Nghiên cứu của Hata A và cộng sự trên 78 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị bởi *EGFR*-TKIs tại Kobe, Nhật Bản năm 2013 ghi nhận có đến 70,5% BN đạt đáp ứng bệnh và 29,5% BN đạt ổn định bệnh.¹⁴

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 đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng; thời gian xuất hiện bệnh tiến triển sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng. Phần lớn BN có thời gian đáp ứng hoặc ổn định bệnh trong khoảng thời gian 13-18 tháng (42,4%) và 6-12 tháng (39,3%). Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển PFS trong nghiên cứu của chúng tôi là 14 tháng (Biểu đồ 3.1). 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 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Mỹ được điều trị với *EGFR*-TKI ghi nhận trung vị

PFS là 13 tháng.¹⁵

Nghiên cứu trên 66 BN UTP đề kháng *EGFR*-TKI, chúng tôi ghi nhận 54,5% BN có đột biến *EGFR-T790M*. 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 BN UPT đề kháng *EGFR*-TKIs tại Hà Lan năm 2013 ghi nhận có 52% trường hợp kháng thuốc do xuất hiện đột biến *EGFR-T790M*.¹⁶ Nghiên cứu của Joo WJ và cộng sự cũng ghi nhận có 52,3 BN UTP đề kháng *EGFR*-TKI do xuất hiện đột biến *EGFR-T790M*.¹⁷

Chúng tôi tiến hành phân tích để xác định các yếu tố như giới tính, tình trạng hút thuốc của BN có liên quan gì đến khả năng xuất hiện đột biến *EGFR-T790M* gây đề kháng *EGFR*-TKIs hay không, tuy nhiên không 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 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 BN hay không. Kết quả cho thấy, trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm có mang đột biến *EGFR-T790M* (14,5 tháng; 95%CI 13,3-15,8) với nhóm không mang đột biến *EGFR-T790M* (14,1 tháng; 95%CI 12,7-15,6) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,216$) (Biểu đồ 2). Nghiên cứu của Li W và cộng sự trên 54 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với *EGFR*-TKI tại Trung Quốc năm 2014 ghi nhận có sự khác biệt về thời gian sống bệnh không tiến triển giữa nhóm có đột biến *EGFR-T790M* (13,0 tháng) và nhóm không có đột biến *EGFR-T790M* (10,5 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê $p = 0,89$.¹⁸

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs, sau điều trị thuốc *EGFR*-TKIs một thời gian xuất hiện tình trạng kháng thuốc, chúng tôi có một số kết luận sau:

Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: các BN UTP mang 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%).

Trung vị PFS là 14 tháng (dao động từ 8-26 tháng). Đột biến *EGFR-T790M* xuất hiện ở 54,5% BN.

Chưa ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện đột biến *EGFR-T790M* và cũng chưa ghi nhận đột biến *EGFR-T790M* ảnh hưởng đến PFS của BN.

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 lo-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 Trung ương, 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.isn.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. Nguyễn Thanh Hoa, Đỗ Hùng Kiên. Đánh giá kết quả điều trị bước một của thuốc Erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi tại Bệnh viện K. *Y học thực hành*. 2019; 1106 (8):10-12.

9. 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

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. 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

12. Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients: Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003. *Chest*. 2005; 128 (1):452-62. doi: 10.1378/chest.128.1.452

13. 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

14. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor:

Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer*. 2013, 119 (24): 4325-32. doi: 10.1002/cncr.28364

15. 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

16. 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

17. 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

18. Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer*. 2014; 84 (3): 295-300. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.03.011

Summary

EGFR-T790M MUTATION IS ASSOCIATED WITH ACQUIRED RESISTANCE TO TYROSINE KINASE INHIBITORS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Target-therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), were proven as an effective treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. However, drug resistance eventually occurred to almost every EGFR-TKIs treated NSCLC patient within the 12-24 months period after initial drug use. This study focused on assessing acquired resistance to EGFR-TKIs related to EGFR-T790M mutation. Although the mechanism of EGFR-TKIs resistance remains intricate in many cases, EGFR-

T790M mutation has been found in about 50% of NSCLC patients who developed TKIs resistance.

Key words: NSCLC, acquired resistance to EGFR-TKIs, EGFR-T790M mutation