

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR LOẠI EXON 20

Võ Thị Ngọc Diệp¹

TÓM TẮT

Việc phát hiện ra đột biến gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và sự phát triển của chất ức chế EGFR tyrosine kinase (TKIs) đã đánh dấu bước khởi đầu của kỷ nguyên điều trị nhắm trúng đích cho ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Tuy nhiên, hiệu quả điều trị khá khác biệt ở những bệnh nhân có đột biến chèn EGFR exon 20 (viết tắt ex20ins) so với các đột biến thông thường. Bệnh nhân có đột biến chèn exon 20ins không nhạy với EGFR-TKIs và có tiên lượng xấu. Một số loại thuốc nhắm vào đột biến gen EGFR exon 20ins đã được phê duyệt.

SUMMARY

THE UPDATE ON THERAPY FOR EGFR EXON 20 INSERTION MUTATIONS IN ADVANCED NON- SMALL-CELL LUNG CANCER

The discovery of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations and the development of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) marked the beginning of the targeted therapy era for non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, therapeutic efficacy is quite different in patients with EGFR exon 20 insertion (ex20ins) mutations versus common mutations. Patients with exon 20ins mutations are

insensitive to EGFR-TKIs and have poor prognosis. Some drugs targeting EGFR exon 20ins mutations have been approved.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân ung thư trên toàn thế giới, và ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm đa số (85%) các trường hợp ung thư phổi, bao gồm các loại mô học ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn, và ung thư biểu mô tuyến (thường gặp nhất). Do sự xuất hiện và thay thế của các loại thuốc nhắm trúng đích, hiệu quả điều trị ở ung thư biểu mô tuyến đã được cải thiện, và thời gian sống của bệnh nhân được kéo dài. Đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là loại đột biến thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, với khoảng 30% bệnh nhân mang đột biến EGFR. Trong số các bệnh nhân có đột biến EGFR, khoảng 4 - 10% bệnh nhân có đột biến chèn gen EGFR exon 20 (ex20ins), với 46% bệnh nhân có đột biến gen EGFR exon 19 (ex19del) và 38% bệnh nhân có đột biến điểm EGFR L858R. Đột biến ex20ins phổ biến hơn ở phụ nữ, người không hút thuốc, bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và người châu Á. Một nghiên cứu quan sát ở Tây Ban Nha báo cáo rằng 36,4% bệnh nhân có đột biến EGFR đồng thời (ex19del/L858R), 8% có đột biến hiếm

¹BSCKII. Phó Trưởng khoa Nội phụ khoa, phổi - Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diệp

Email: vongocdiep69@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/7/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

G719X/L861Q/S768I và 26% có khuếch đại EGFR. Năm bệnh nhân có thêm đột biến ở PI3K, KRAS và MEK1. Các nghiên cứu cho rằng những bệnh nhân có đột biến EGFR phổ biến đồng thời có tiên lượng tốt hơn.

Hiện tại, chưa có tyrosine kinase (TKIs) nào đã phê duyệt chứng minh được hoạt tính kháng bươu để điều trị EGFR ex20ins. Một nghiên cứu đời thực cho thấy bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR ex20ins có thời gian sống còn toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển (PFS) thấp hơn so với những bệnh nhân có đột biến EGFR phổ biến (EGFR ex19del và EGFR L858R).

Các đột biến ex20ins EGFR phổ biến nhất là sự chèn vào sau chuỗi xoắn C của một đến bốn axit amin, tổng hợp các axit amin này chiếm 80 - 90% tổng số các đột biến ex20ins. Những đột biến này di chuyển vào trong liên kết ATP, hạn chế liên kết của nó với các TKI vì vị trí chèn nằm ở phần cuối. Đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang đột biến hiếm, việc phát hiện kịp thời loại đột biến driver là rất quan trọng cho liệu pháp nhắm trúng đích tiếp theo. Tuy nhiên, tính không đồng nhất của các đột biến EGFR ex20ins là cao và các phương pháp phát hiện PCR thông thường có tỷ lệ bỏ sót hơn 50%, do đó, giải trình tự gen (NGS) là rất quan trọng để phát hiện các đột biến này. Trong những năm gần đây đã đạt được nhiều tiến bộ đáng kể trong việc phát triển các liệu pháp nhắm trúng đích hiệu quả cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins(1).

II. CÁC PHƯƠNG THỨC ĐIỀU TRỊ

2.1. Hóa trị

Hóa trị vẫn là lựa chọn điều trị chính cho các bệnh nhân EGFR ex20ins nhưng hiệu quả không khả quan. Một nghiên cứu hồi cứu với 105 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ với EGFR ex20ins được hóa trị bước đầu bộ đôi có platinum. Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) là 19,2%, và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lúc 6 tháng là 41,3%. PFS trung bình là 6,4 tháng. Trong một nghiên cứu hồi cứu khác với 49 bệnh nhân bị đột biến được hóa trị bước một, mPFS là 7,6 tháng và OS trung bình (mOS) là 19,9 tháng. Một nghiên cứu hồi cứu nữa với 77 bệnh nhân được hóa trị pemetrexed, mPFS là 5,5 tháng và mOS là 25 tháng. Các nhà nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng hóa trị dựa trên pemetrexed có thể kiểm soát bệnh tốt hơn so với hóa trị không dựa trên pemetrexed(2).

2.2. EGFR-TKI và liệu pháp kết hợp

Đối với bệnh nhân đột biến gen EGFR, phương pháp điều trị chính hiện nay là TKIs, thế hệ thứ nhất gefitinib, erlotinib và icotinib; TKIs thế hệ thứ hai là afatinib và dacomitinib, và TKI osimertinib là thế hệ thứ ba. Đột biến EGFR chủ yếu được tìm thấy ở các đột biến exon 18, 19, 20 và 21. EGFR ex19del và đột biến điểm EGFR exon 21 L858R là những đột biến phổ biến nhạy với điều trị EGFR-TKI. Các đột biến ex20ins ít nhạy hơn với EGFR-TKIs. Đột biến EGFR ex20ins có các kiểu phụ khác nhau; 80 - 90% đột biến có vị trí chèn ở phía sau của exon 20 và chúng có khả năng đề kháng đối với TKI thế hệ thứ nhất và thứ hai. Tuy nhiên, một số

lượng nhỏ các đột biến có vị trí chèn ở phía trước; ví dụ, đột biến A763_Y764insFQEA thì lại nhạy với erlotinib(3).

Một nghiên cứu đa trung tâm về đột biến gen EGFR hiếm gặp ở Pháp cho thấy trong số 25 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins nhận erlotinib/ gefitinib, mOS là 9,5 tháng, mPFS là 2 tháng và ORR là 8%(4). Một phân tích kết hợp dữ liệu LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 và LUX-Lung 6 cho thấy rằng mOS và mPFS ở 23 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins nhận afatinib lần lượt là 9,2 và 2,7 tháng. Osimertinib là EGFR-TKI thế hệ thứ ba điều trị cho các đột biến EGFR nhạy và đột biến kháng EGFR T790M. Các nghiên cứu đã báo cáo osimertinib có hiệu quả trong các dòng tế bào đột biến EGFR ex20ins. Một khảo sát 6 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, các bệnh nhân này nhận 80mg osimertinib mỗi ngày, có bốn bệnh nhân đáp ứng một phần (PR), và những bệnh nhân còn lại bệnh ổn định (SD). PFS là 6,2 tháng (khoảng tin cậy 95% 5,0 - 12,9 tháng; khoảng 4,9 - 4,6 tháng)(5).

Piotrowska Zofia và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu pha II về osimertinib 160mg ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins. Trong số 20 bệnh nhân đáp ứng một phần 4 bệnh nhân và một bệnh nhân, đáp ứng hoàn toàn với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 25%; 12 (60%) bệnh nhân đạt được bệnh ổn định. PFS là 9,7 tháng và thời gian kéo dài đáp ứng là 5,7 tháng. Osimertinib (160mg mỗi ngày) được xem là dung nạp tốt và cho thấy có hy vọng cho những bệnh nhân đột biến gen EGFR

ex20(6). Kết quả cần được xác minh trong các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn. Tăng liều lượng thuốc có thể mang lại nhiều lợi ích hơn cho việc điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins.

Luminespib

Một nghiên cứu pha 2 cho thấy đột biến EGFR exon 20 phụ thuộc vào Hsp90 và có thể bị ức chế bởi luminespib của chất ức chế Hsp90. Nghiên cứu pha II này thu nhận 29 bệnh nhân với EGFR ex20ins. Kết quả PFS và OS lần lượt là 2,9 tháng và 12,8 tháng, và các tác dụng phụ liên quan đến điều trị thường gặp nhất là tiêu chảy (83%), thay đổi thị giác (76%) và mệt mỏi (45%)(7).

Cetuximab và afatinib

Một nghiên cứu sử dụng các thí nghiệm tế bào học in vitro và in vivo trên chuột mang khối u cho thấy sự kết hợp của kháng thể đơn dòng EGFR (mAb) cetuximab và afatinib đã ức chế sự phát triển của tế bào hoặc khối u cấy ghép mang EGFR ex20ins một phần. Một nghiên cứu ở Phần Lan đã sử dụng afatinib kết hợp với cetuximab ở bốn bệnh nhân, và ba trong số bốn bệnh nhân đạt được kết quả đáp ứng một phần với PFS là 5,4 tháng. Các nghiên cứu trên sơ bộ đã chỉ ra rằng afatinib kết hợp với cetuximab có hiệu quả hơn so với đơn trị liệu(8).

2.3. Liệu pháp miễn dịch

Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như PD-1/PD-L1 đã mang lại những lợi ích lâm sàng lâu dài và chưa từng có cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng tỷ lệ đáp ứng ở bệnh nhân có đột biến

gen vẫn còn tương đối thấp. Một phân tích tổng hợp bao gồm các nghiên cứu như CheckMate 057, KEYNOTE-010 và POPLAR. Phân tích so sánh nivolumab, pembrolizumab và atezolizumab với docetaxel, và kết quả cho thấy rằng 186 bệnh nhân có đột biến EGFR dương như không được hưởng lợi từ liệu pháp miễn dịch(10). Đối với những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, cơ chế cơ bản của đáp ứng chất ức chế PD-1/PD-L1 vẫn chưa rõ ràng. Trong một nghiên cứu, 24 bệnh nhân có đột biến gen EGFR được điều trị bằng nivolumab, kết quả cho thấy các đột biến hiếm gặp có hiệu quả tốt hơn. Một nghiên cứu hồi cứu 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins, trong đó 15 bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc miễn dịch, OS ngắn hơn so với những bệnh nhân không được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch.

Một nghiên cứu đời thực ở Mỹ cho thấy ORR, OS và PFS của những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đơn trị đều không tốt bằng những bệnh nhân được hóa trị bộ đôi có platinum hoặc liệu pháp miễn dịch kết hợp với hóa trị.

Những bệnh nhân có đột biến EGFR, biểu hiện PD-L1 cao hơn dường như liên quan đến PFS dài hơn. Tuy nhiên, môi trường miễn dịch của khối u đột biến EGFR rất phức tạp và việc sử dụng các yếu tố như PD-L1 để dự đoán hiệu quả miễn dịch là không đủ. Một loạt các thông số miễn dịch đã được phát hiện có liên quan đến phản ứng của khối u đột biến EGFR với liệu pháp

miễn dịch, bao gồm biểu hiện PD-L1, gánh nặng đột biến khối u (TMB), trục của thụ thể tế bào-T (HLA)-tế bào-kháng nguyên bạch cầu người (HLA), các yếu tố chuyển hóa của khối u, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), sự xâm nhập của tế bào miễn dịch và các phân tử hòa tan.

Một nghiên cứu hồi cứu ở Trung Quốc với 35 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins và khảo sát các đặc điểm vi môi trường. Tổng số 48,6% bệnh nhân (17/35) có biểu hiện PD-L1 dương tính. Một nghiên cứu 88 bệnh nhân Tây Ban Nha có đột biến gen EGFR ex20ins. Kết quả cho thấy biểu hiện PD-L1 trung bình trong quần thể này dường như cao hơn so với những bệnh nhân có đột biến EGFR thông thường và 81,7% bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 dương tính (1 - 50%)(9).

2.4. Các liệu pháp mới và các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra

Đối với những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, nhiều loại thuốc mới đang được tìm tòi. Liệu pháp kết hợp đã trở thành một xu hướng phát triển thuốc, và một số thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành.

2.4.1. Pozitotinib

ZENITH20, một thử nghiệm pha II đa trung tâm, được thiết kế để đánh giá hiệu quả và an toàn của pozitotinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR hoặc HER2 ex20ins, 115 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins trước đó đã được điều trị bằng pozitotinib. ORR và DCR lần lượt là 14,8 và 69%. MPFS và DOR trung bình lần lượt là 4,2 và 7,4 tháng(10).

2.4.2. Mobocertinib (TAK-788)

Tháng 7 năm 2021, kết quả thử nghiệm mobocertinib giai đoạn 1/2 đã được chấp nhận và đang được xem xét ở Trung Quốc. Vào ngày 15 tháng 9 năm 2021, FDA đã phê duyệt việc áp dụng mobocertinib cho bệnh nhân người lớn ung thư phổi tế bào nhỏ tiến xa hoặc di căn với đột biến EGFR ex20ins. ORR là 28%. DOR trung bình là 17,5 tháng, mOS là 24 tháng, mPFS 7,3 tháng và DCR đạt 78%. Độ an toàn tương tự như các EGFR-TKI khác. Tổng số 22-25% bệnh nhân xuất hiện các tác dụng ngoại ý cần điều chỉnh liều. Có 10 - 17% bệnh nhân ngừng điều trị do các tác dụng phụ(10).

2.4.3. Amivantamab (JNJ-372)

CHRYSALIS là thử nghiệm pha I. Những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins trước đó đã được hóa trị được tuyển tham gia nghiên cứu. Kết quả cho thấy mOS là 22,8 tháng, mPFS là 8,3 tháng và ORR là 40% ở nhóm amivantamab[58,66]. Dựa trên những kết quả này, FDA đã phê duyệt amivantamab để điều trị cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins, những người bị tiến triển sau khi thất bại hóa trị.

2.4.4. CLN-081

Trong nghiên cứu CLN-081, bệnh nhân có EGFR ex20ins trước đó đã được hóa trị nhận CLN-081 hai lần một ngày (BID) trong 21 ngày theo chu kỳ. Các liều bao gồm 30mg, 45mg, 65mg, 100mg và 150mg. Chín mươi tám phần trăm (41/42) bệnh nhân đạt được đáp ứng tốt nhất với SD hoặc PR(10).

2.4.5. DZD9008

James Chih-Hsin Yang và cộng sự đã khám phá hiệu quả và tính an toàn của DZD9008 trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR ex20ins, và kết quả cho thấy DZD9008 có tính an toàn và hiệu quả kháng u tốt ở bệnh nhân NSCLC EGFR ex20ins. Trong số các nhóm liều khác nhau, nhóm liều 200mg có ORR cao nhất (45,5%; 5/11); nhóm liều 300mg có ORR là 41,9% (13/31), và DCR đạt 90,3% (28/31)(10). Các nhà nghiên cứu có kế hoạch tìm hiểu sâu hơn tác động của hai liều (200mg và 300mg) đối với lợi ích sống còn của bệnh nhân.

2.4.6. Furmonertinib

Kết quả ban đầu của nghiên cứu FAVOR cho thấy ở bệnh nhân EGFR ex20ins có cải thiện, ORR là 60%, DCR là 100%. Các báo cáo sơ bộ về furmonertinib đã cho thấy hiệu quả tốt và an toàn. Dựa trên những phát hiện này, nghiên cứu lâm sàng sâu hơn về furmonertinib kết hợp với hóa trị sẽ được nghiên cứu thêm trong tương lai(10).

2.5. Các liệu pháp kết hợp khác và nghiên cứu đang diễn ra

Hiện tại, theo quan điểm cá nhân, hóa trị vẫn là phương pháp điều trị đầu tay được sử dụng phổ biến nhất cho bệnh nhân có EGFR ex20ins, vì hiệu quả của các TKI hiện chưa khả quan. Một số thử nghiệm lâm sàng được thiết kế để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp phối hợp đang được tiến hành. Ví dụ, osimertinib kết hợp với bevacizumab, afatinib cộng với cetuximab, và amivantamab cộng với hóa trị đang được thử

nghiệm. Kết quả cuối cùng của các nghiên cứu này vẫn đang được chờ đợi.

III. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins không lớn nhưng hiệu quả điều trị ở nhóm bệnh nhân này chưa cải thiện. Việc điều trị cho những bệnh nhân có đột biến gen EGFR ex20ins vẫn còn nhiều thách thức. Một mặt, có những vấn đề liên quan đến việc phát hiện các đột biến EGFR ex20ins. Tỷ lệ phát hiện thấp do sự đa dạng và cấu trúc phức tạp của các phần chèn. NGS có khả năng phát hiện toàn diện hơn các đột biến EGFR ex20ins, nhưng vẫn chưa có tiêu chuẩn hoặc thông số kỹ thuật để phát hiện chính xác hơn. Trước những vấn đề trên, cần có những nghiên cứu cơ bản sâu hơn mới có thể giúp ích cho nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB.** EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012.
2. **Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, editors.** Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019.
3. **Vasconcelos P, Gergis C, Viray H, et al.** EGFR-A763_Y764insFQEA is a unique exon 20 insertion mutation that displays sensitivity to approved and in-development lung cancer EGFR tyrosine kinase inhibitors. *JTO Clin Res Rep.* 2020.
4. **Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al.** Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol.* 2014.
5. **Fang W, Huang Y, Hong S, et al.** EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019.
6. **Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV, et al.** ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol.* 2020.
7. **Piotrowska Z, Costa DB, Oxnard GR, et al.** Activity of the Hsp90 inhibitor luminespib among non-small-cell lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *Ann Oncol.* 2018.
8. **van Veggel B, de Langen AJ, Hashemi SMS, et al.** Afatinib and cetuximab in four patients with EGFR exon 20 insertion-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018.
9. **Chen K, Pan G, Cheng G, et al.** Immune microenvironment features and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer patients with EGFR or HER2 exon 20 insertions. *Thorac Cancer.* 2021.
10. **Jiabao Hou et al** EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives *Biomarker Research* 2022.