

Các đột biến gen trong điều trị đích ung thư phổi không tế bào nhỏ

Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Gene mutations

Lê Thành Đô^{a,b*}, Hồ Thanh Tâm^{a,b}, Phạm Thị Thùy Linh^c, Nguyễn Thuận Lợi^d
Le Thanh Do^{a,b*}, Ho Thanh Tam^{a,b}, Pham Thi Thuy Linh^c, Nguyen Thuan Loi^d

^aViện Sáng kiến Sức khỏe Toàn cầu, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aInstitute for Global Health Innovations, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^bKhoa Y, Trường Y-Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bFaculty of Medicine, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^cKhoa Dược, Trường Y-Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cFaculty of Pharmacy, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^dTrung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam

^dNuclear Medicine and Oncology Center, Bach Mai Hospital, Hanoi, 100000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 16/6/2022, ngày phản biện xong: 29/6/2022, ngày chấp nhận đăng: 15/02/2023)

Tóm tắt

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) chiếm trên 80% số ca ung thư phổi, loại ung thư có số lượng ca tử vong chiếm tỷ lệ cao nhất. Sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử giúp các nhà nghiên cứu phát hiện những bất thường trong hệ gen liên quan đến những con đường tín hiệu sống sót và sự xâm lấn của các tế bào NSCLC. Trong đó, đáng chú ý nhất là các con đường liên quan đến thụ thể tyrosin kinase, đặc biệt là thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGFR). Các phát hiện mới đã cung cấp nền tảng cho sự phân loại bệnh nhân, tạo tiền đề cho y học cá thể và sự ra đời của một nhóm thuốc ức chế thụ thể tyrosin (TKI). Các thuốc TKI cho tác dụng tối ưu trên những bệnh nhân mang đột biến tăng chức năng của EGFR. Mặc dù những đột biến kháng thuốc đã được xác định, các TKI đang thực sự cải thiện thời gian sống của các bệnh nhân NSCLC. Do đó, nghiên cứu này tóm lược các đột biến gen quan trọng trong NSCLC, trình bày cơ chế hoạt động của các chất ức chế TKI và cập nhật kiến thức về các đột biến của EGFR trong điều trị NSCLC.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị đích NSCLC, ức chế thụ thể tyrosin kinase, đột biến gen ung thư phổi.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for over 80% of lung cancers, the cancer with the highest deaths. The development of sequencing technology helps scientists detect abnormalities in the genome involved in the survival signaling pathways and invasion of NSCLC cells. Of these, the most notable are pathways involving the tyrosin kinase receptor family, especially the epithelial growth factor receptor (EGFR). The new findings provided the basis for patient classification, paved the way for personalized medicine and the development of tyrosin receptor inhibitors (TKIs). TKIs show highest efficacy in patients carrying activating mutations of EGFR. Although resistance and acquired mutations have been identified, TKIs are truly improving the survival of NSCLC patients. This study, therefore, summarizes the important gene mutations in NSCLC, describes the mechanism of action of TKI and updates the understanding on EGFR mutations in the treatment of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer, targeting therapy for NSCLC, tyrosine kinase inhibitors, EGFR mutations.

*Tác giả liên hệ: Lê Thanh Đô; Viện Sáng kiến Sức khỏe Toàn cầu, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam; Khoa Y, Trường Y-Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam
Email: lethanhdo1@duytan.edu.vn; lethdo@gmail.com

Giới thiệu

Mặc dù tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong của ung thư phổi dần được cải thiện trong hai thập kỷ vừa qua, ung thư phổi vẫn là dạng ung thư nguy hiểm nhất với tỷ lệ gây chết hàng đầu (chiếm 18% số ca tử vong do ung thư) [1, 2]. Về mức độ phổ biến, ung thư phổi giữ vị trí hàng đầu trong nhiều thập kỷ và chỉ nhường vị trí này cho ung thư vú (11.4% số ca mắc mới) trong vài năm gần đây [2]. Hai dạng ung thư phổi phổ biến gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer, NSCLC) [3], ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) [4]. Các dạng ít phổ biến gồm ung thư hạch phổi (nốt sần, lung nodules) [5] và ung thư trung biểu mô màng phổi (mesothelioma) [6]. Các dạng hiếm gặp có thể là ung thư thành ngực và các dạng ung thư khác di căn vào phổi.

Trong nhiều thập kỷ, NSCLC được coi như một nhóm đồng nhất và được điều trị cùng một phác đồ [7]. Hai thập niên gần đây, cùng với sự phát triển của gen được học, nhiều bất thường ở mức độ phân tử được phát hiện, mở đường cho điều trị đích và cá nhân hóa trong điều trị NSCLC, nâng cao khả năng sống sót của bệnh nhân [8]. Đến nay, đột biến ở một số đích gồm thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô (epidermal growth factor receptor, EGFR), protein *ALK* (anaplastic lymphoma kinase), ROS proto-oncogene 1 (*ROS1*) và programmed cell death ligand-1 (PD-L1) đã được khuyến nghị sàng lọc cho NSCLC [9]. Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi tóm lược một số dấu chuẩn đã và đang được quan tâm trong điều trị NSCLC trong phần đầu của bài báo. Sau đó, các nghiên cứu về cấu trúc và chức năng của thụ thể EGFR được cập nhật. Phần cuối bài tập trung thảo luận về các yếu tố ức chế thụ thể tyrosin kinase (TKI) và các dạng đột biến của EGFR.

1. Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ là dạng phổ biến nhất, chiếm khoảng 80-90% số ca ung thư

phổi nói chung [10, 11]. Dạng này được chia thành các nhóm nhỏ hơn gồm ung thư biểu mô tuyến (lung adenocarcinoma, ADC), ung thư biểu mô tế bào lớn (large cell lung carcinoma) và ung thư biểu mô tế bào vảy (lung squamous cell carcinoma). Ung thư biểu mô tuyến của phổi chiếm khoảng 40% các trường hợp ung thư phổi nói chung (chiếm một nửa số ca NSCLC) [11, 12]. Các ung thư biểu mô tuyến phần lớn xuất hiện trong vùng 1/3 phía ngoài trên lát cắt ngang của phổi [13]. Chúng không chỉ xuất hiện ở nhóm người có tiền sử hút thuốc, mà còn phổ biến ở nhóm người không hút thuốc [14]. Khoảng 10-15% là dạng ung thư biểu mô tế bào lớn, còn lại 20-25% là ung thư tế bào vảy [11, 15] (trên tổng số ca ung thư phổi).

2. Một số dấu chuẩn phân tử và đích trong điều trị NSCLC hiện tại

Các đột biến được xác định đầu tiên và phổ biến nhất trong ung thư phổi là p53 (protein ức chế khối u) và *KRAS* (Kirsten rat sarcoma) [16]. Dù đã có những nghiên cứu theo hướng điều trị đích *KRAS*, các đột biến này cho thấy chúng liên quan đến diễn tiến và phát sinh bệnh hơn là đích điều trị. Sau đó, các đột biến và bất thường liên quan đến các thụ thể tyrosin kinase bao gồm EGFR, *ROS1* [17] và *ALK* [18] và mức độ biểu hiện của PD-L1 [19] ở NSCLC đã được phát hiện. Các nghiên cứu về vai trò của chúng trong phát sinh bệnh, khả năng đáp ứng thuốc (đích điều trị/ kháng thuốc) và tiên lượng cho nhóm NSCLC mang các đột biến này đã được thúc đẩy và đạt được những hiểu biết có ý nghĩa. Ví dụ như những hiểu biết về các đột biến ở codon 12 và 13 của *KRAS*, hay những đột biến làm tăng hoạt động của EGFR được trình bày dưới đây.

TP53 và *KRAS*

TP53 (tumor suppressor protein coding gene), như cái tên của nó, là một gen mã hóa protein ức chế các khối u p53 [20]. p53 tham gia kích hoạt các con đường chết theo chương

trình của tế bào khi xảy ra những bất thường trên hệ gen (vd: DNA hoặc nhiễm sắc thể bị đứt gãy và không thể sửa chữa), xảy ra rối loạn trong tổng hợp DNA hay các pha khác trong phân chia tế bào [21]. Các đột biến khác nhau của gen *TP53* này được xác định ở hầu hết các loại ung thư với tỷ lệ khác nhau [22]. Các đột biến giảm/ mất chức năng tự nhiên của p53 là một trong điểm mấu chốt trong phát sinh rất nhiều dạng ung thư [20, 21]. Tỷ lệ đột biến của *TP53* trong NSCLC giai đoạn cuối vào khoảng 35%, đi kèm với tiên lượng xấu và tình trạng đáp ứng kém với các chất ức chế TKI [23].

KRAS, tên đầy đủ là “Kirsten rat sarcoma”, là protein chiếm số lượng đột biến cao nhất trong họ protein Ras [24]. Họ protein Ras bao gồm những protein nhỏ kết cặp với GTP để truyền tải tín hiệu ngoại bào thành các con đường tín hiệu đáp ứng trong nội bào [25]. Do RAS tham gia vào các con đường tín hiệu tế bào mà cuối cùng làm tăng sức sống và tăng sinh tế bào, nhiều đột biến làm rối loạn chức năng của họ protein này dẫn đến các chứng bệnh khác nhau trong đó phát sinh ung thư nói chung và NSCLC nói riêng [25]. Đây là lý do chúng được gọi là các protein sinh ung thư, mặc dù chức năng của chúng rất quan trọng trong đời sống bình thường của tế bào. Các nghiên cứu điều trị ung thư thông qua ức chế hay điều hòa chức năng của *KRAS* còn hạn chế và chưa đưa ra được phác đồ điều trị [24, 26].

Các bất thường của *ALK* và *ROS1*

Gen *ALK* được biểu hiện mạnh trong những tế bào hình thành nên hệ thần kinh của bào thai [27], biểu hiện của nó giảm dần sau khi sinh, và chỉ còn ở mức độ thấp trong một số dạng tế bào thuộc thần kinh trung ương [28]. Bất thường của *ALK* liên quan đến sự bất ổn trong cấu trúc của nhiễm sắc thể và qua đó tái cấu trúc gen. Sự tái cấu trúc gen *ALK* tạo nên những gen dung hợp (fusion gene) của *ALK* với một số gen khác. Nhiều gen dung hợp như vậy đã tăng mức

biểu hiện, kích hoạt các con đường sống sót và tăng sinh tế bào, và trở thành các gen sinh ung thư. Các trường hợp NSCLC dương tính *ALK* (gen dung hợp với *ALK* được xác định là gen sinh ung thư), chiếm khoảng 5-6% NSCLC [29], đáp ứng rất tốt với các chất ức chế *ALK*, đặc biệt với thế hệ thứ 2, và 3 (vd: ceritinib, lorlatinib) [30, 31].

Tương tự như các bất thường xảy ra với *ALK*, *ROS1* cũng tạo nên các gen dung hợp hoạt động trong nhiều loại ung thư khác nhau [17]. Dạng kinase hoạt động không bình thường của *ROS1* được phát hiện trong khoảng 1-2% mẫu NSCLC [32], phổ biến nhất là dạng dung hợp *CD74-ROS1* [33]. Đã có nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư dương tính với *ROS1* đáp ứng tốt với crizotinib [34, 35]. Nhưng vấn đề kháng thuốc đang là cản trở lớn với điều trị hướng đích *ROS1* [36]. Do một số chất ức chế thế hệ thứ 3 có tác dụng ức chế cả *ALK* và *ROS1* và hạn chế phần nào sự kháng thuốc, ví dụ như lorlatinib (ClinicalTrials: NCT04621188), hay repotrectinib (ClinicalTrials: NCT03093116) đang được nghiên cứu.

PD-L1

PD-L1 là protein được biểu hiện trên nhiều dạng tế bào bao gồm nhiều dạng ung thư khác nhau [37], làm nhiệm vụ của “chất gắn” ức chế [38]. Khi PD-L1 bắt cặp với thụ thể PD-1 (death receptor 1) trên tế bào T sẽ ức chế các tế bào T đang hoạt động, chuyển sang dạng “ngủ” và kích hoạt sự thoái hóa của các tế bào này [38]. Nghiên cứu về liệu pháp miễn dịch ức chế sự bắt cặp của PD-1 và PD-L1 đã được trao giải Nobel về sinh y năm 2018 [39]. Các kháng thể ức chế sự gắn kết PD-L1 với PD-1 là nhóm kháng thể duy nhất được FDA cấp phép để sử dụng trong liệu pháp miễn dịch chống ung thư [40]. Liệu pháp này đã được chúng tôi thảo luận chi tiết trong công bố trước đây. PD-L1 được phát hiện trong khoảng 40% mẫu NSCLC

[41, 42], mức độ biểu hiện của nó rất khác biệt ở các mẫu khác nhau [43] và tỷ lệ nghịch với khả năng sống sót của bệnh nhân mang ADC [41]. Các kháng thể khóa PD-L1 cho kết quả điều trị tốt trên những bệnh nhân NSCLC biểu hiện protein này [44]. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị sẽ khác nhau khi các đột biến xuất hiện, và cần được nghiên cứu thêm [45].

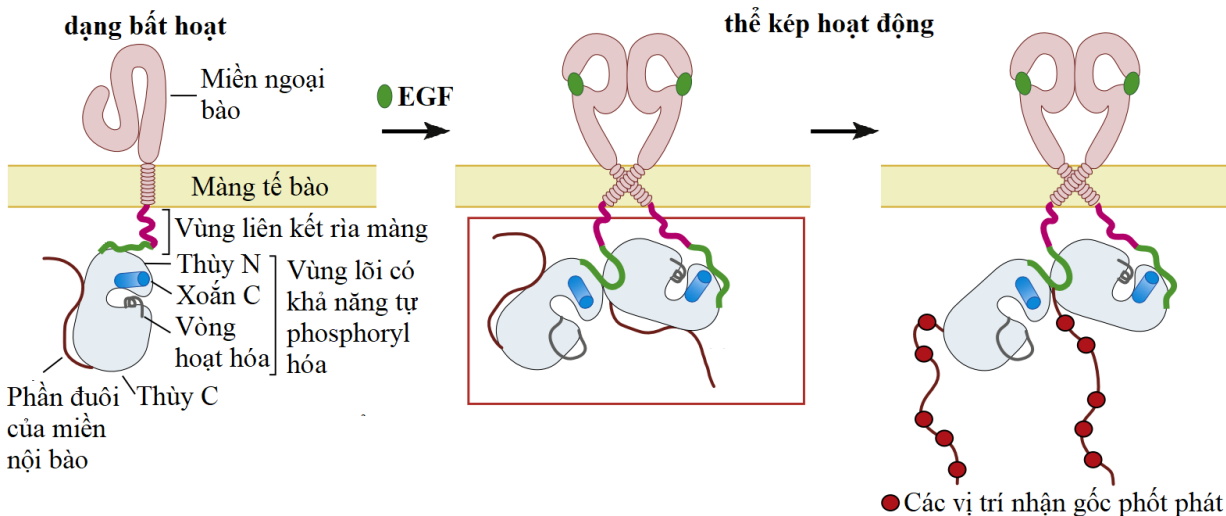
Thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô EGFR

Các đột biến trên EGFR gây chú ý, năm 2004, do chúng có tác động rất lớn lên hiệu quả điều trị của một chất ức chế thụ thể tyrosin kinase (TKI), gefitinib, trên ung thư phổi [46, 47]. Các đột biến này phổ biến ở ung thư biểu mô tuyến và ở nhóm người không hút thuốc, do đó chúng phổ biến ở nữ giới [48]. Ở các chủng tộc khác nhau, tỷ lệ đột biến trên EGFR trong nhóm NSCLC giai đoạn cuối có khác biệt lớn, nhưng đều ở mức rất cao. Ví dụ, chủng người châu Âu ở Mỹ tỷ lệ này là khoảng 15% [49], người Ấn Độ là trên 22%, người Trung Quốc, Thái Lan, và Philippines là trên 50%, người Kinh của Việt Nam là trên 60% [50].

3. Cấu trúc - chức năng của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô và các chất ức chế TKI

Thụ thể tyrosin kinase và hoạt động của chúng

Thụ thể tyrosin kinase một họ protein xuyên màng có cấu trúc gồm: miền ngoại bào tiếp nhận tín hiệu (extracellular domain), miền xuyên màng (transmembrane domain) và miền nội bào (intracellular domain) với vùng lõi kinase có hoạt tính phosphoryl hóa tyrosin (tyrosine kinase core) [51]. Ở trạng thái nghỉ, các thụ thể này tồn tại ở trạng thái thể đơn (đơn phân tử) [51]. Khi được kích thích bởi các phối tử, hai đơn phân hợp lại thành dạng thể kép ở dạng đồng hợp (cả hai gắn với phối tử) hoặc dị hợp (chỉ một đơn phân gắn phối tử) [51]. Sự kết hợp của hai đơn phân này kích hoạt quá trình phosphoryl hóa lẫn nhau của các miền nội bào trong thể kép, gắn các gốc phốt phát lên các axit amin tyrosin có trong trình tự của chúng [52] (Hình 1). Đến lượt mình, các gốc tyrosin được phosphoryl hóa này kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào khác nhau, làm tăng khả năng sống sót, tăng sinh, xâm lấn và di cư của tế bào [52].



Hình 1. Hoạt hóa EGFR bởi EGF (nguồn [53] có chỉnh sửa)

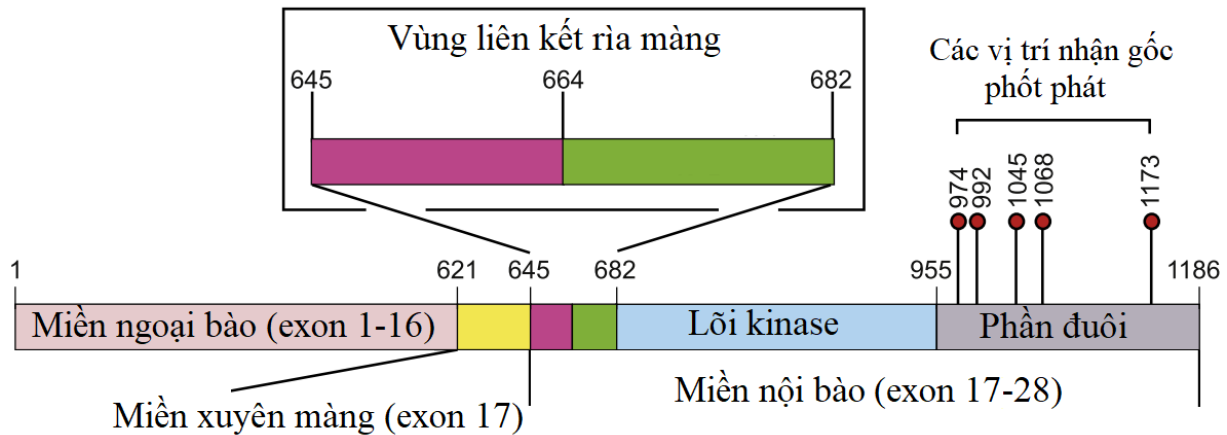
Cấu trúc - chức năng của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô EGFR

Thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô, EGFR, tên phổ biến khác là ErbB1, là một thành viên

của họ thụ thể tyrosin kinase [51]. Gen mã hóa EGFR định khu trên vai ngắn của nhiễm sắc thể số 7, ở vị trí p11.2-p12 [54].

Gen mã hóa EGFR bao gồm 28 exon, mã hóa một chuỗi polypeptit với 1210 axit amin, trong đó 24 axit amin tận cùng đầu N là đoạn peptit tín hiệu, chúng được loại bỏ khỏi protein chức năng

(còn lại 1186 axit amin) [55]. Cấu trúc của protein EGFR, giống như tất cả các thụ thể tyrosin kinase khác, cũng gồm miền ngoại bào, miền xuyên màng và miền nội bào (Hình 1).

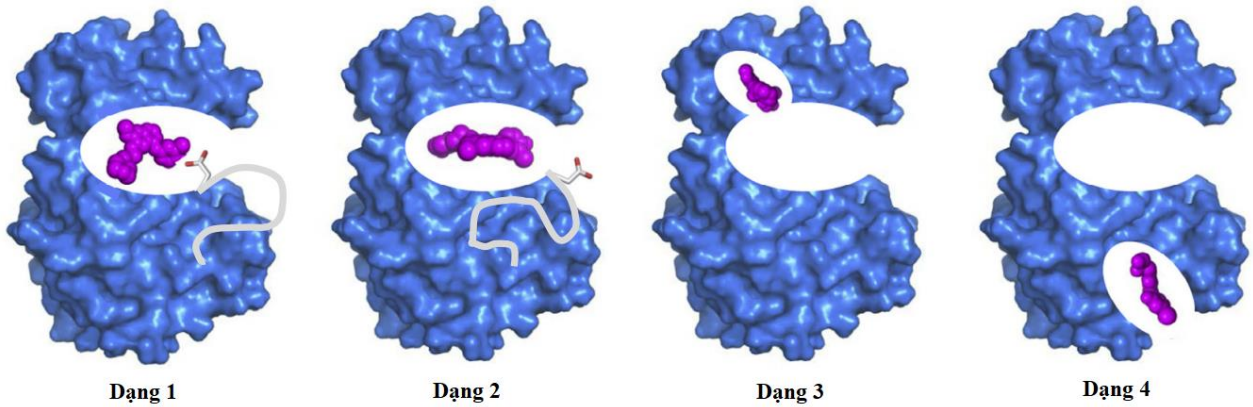


Hình 2. Sơ đồ cấu trúc các miền và vùng của protein EGFR (nguồn [53] có chỉnh sửa)

Miền ngoại bào gồm 621 axit amin đầu N của protein (exon 1-16), tạo thành 4 vùng và cuộn lại tạo nên 3 vị trí liên kết với phối tử (vd: yếu tố sinh trưởng EGF) [56] (Hình 2). Miền xuyên màng của EGFR là một đoạn xoắn alpha (các gốc axit amin 621 – 664, exon 17) có đặc tính kỵ nước của chuỗi polypeptit, xuyên qua màng 1 lần [56] (Hình 2). Miền xuyên màng có vai trò rất quan trọng trong quá trình kết cặp của hai đơn phân khi bị kích thích [56-58] (Hình 2). Miền nội bào của EGFR bao gồm các axit amin từ 685 đến axit amin 1186 (tận cùng đầu C của protein, exon 17-28) [59]. Trong đó, các axit amin từ 645 đến 682 (exon 17) là các axit amin ở rìa màng trong. Tiếp đến là vùng lõi kinase của miền nội bào gồm các axit amin từ 683 đến 955 (exon 17-22) có hoạt tính enzym (chuyển gốc photphat từ ATP, adenosine triphosphate, lên gốc tyrosin) (Hình 2). Phần đuôi của miền nội bào từ axit amin 956 đến 1186 (exon 22-28) có các gốc tyrosin, nơi nhận các gốc photphat khi thụ thể được hoạt hóa [59] (Hình 2), đây là phần tương đối tự do trong tế bào chất, kích hoạt các chuỗi kinase và các con đường tín hiệu bên trong tế bào [60].

Cơ chế tác dụng của các chất ức chế TKI

Với vai trò của nó trong sinh lý bình thường và trong phát sinh ung thư, EGFR được chú ý trong điều trị đích ung thư từ rất sớm [61]. Đặc biệt, với hoạt tính enzym và vai trò kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào, vùng lõi kinase của EGFR là đối tượng ức chế của các TKI [62]. Danh sách và các đặc tính của các TKI do FDA cấp phép được cập nhật thường xuyên [63, 64]. Chúng là những phân tử nhỏ có khả năng làm gián đoạn sự gắn bám của ATP lên vùng lõi kinase của các thụ thể tyrosin kinase nói chung và EGFR nói riêng [62] (Hình 3). Cơ chế ức chế đầu tiên là các chất bám trực tiếp lên hộp gắn ATP trong vùng lõi kinase, đẩy ATP ra khỏi hộp đang hoạt động (dạng 1) hoặc chiếm giữ hộp đang nghỉ (dạng 2) [65]. Một cơ chế khác, các chất ức chế bám lên vùng điều hòa dị lập thể, vị trí bám có thể ở bên rìa hộp gắn ATP (dạng 3) cũng có thể xa hộp này (dạng 4), làm thay đổi cấu trúc không gian của hộp và do đó ATP không tiếp cận được nó [62]. Cuối cùng, nhóm các chất có nhiều cơ chế bám/ ức chế khác nhau được đề xuất và đang được nghiên cứu [66, 67].

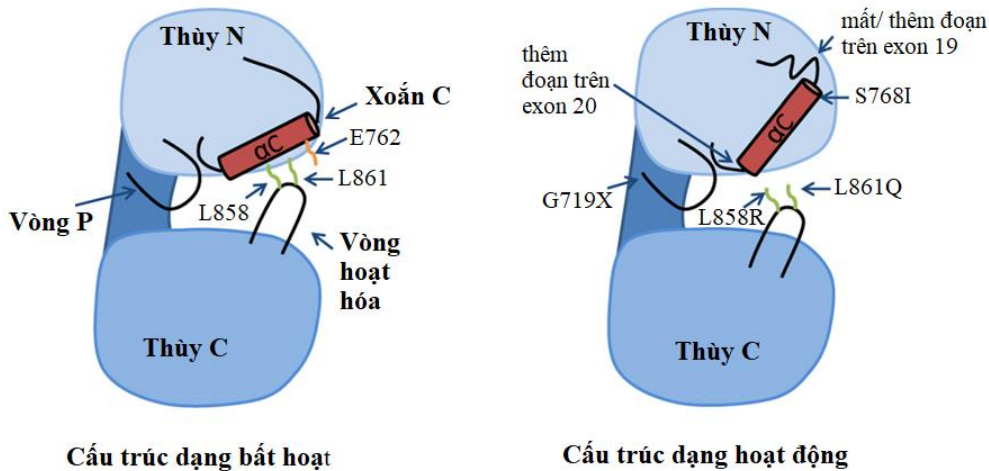


Hình 3. Các cơ chế ức chế của các dạng TKI (nguồn: [62] có chỉnh sửa)

4. Các đột biến của EGFR cần quan tâm và sàng lọc trong điều trị NSCLC

Đột biến trên EGFR có liên quan và đặc trưng cho ung thư biểu mô phổi, với sự phổ biến cao ở nhóm người ít hoặc chưa từng hút

thuốc lá và ở bệnh nhân nữ [68]. Các đột biến xảy ra trên vùng lõi kinase của miền nội bào, đặc biệt là trên các exon 18-21 (Hình 4), có ảnh hưởng lớn đến diễn tiến bệnh và sự đáp ứng với các TKI [69].



Hình 4. Vị trí các đột biến trong vùng lõi kinase (nguồn [70] có chỉnh sửa)

Các đột biến làm tăng hoạt động (activating mutations) của EGFR có thể coi là một trong những nguyên nhân phát sinh bệnh. Thuộc nhóm này, ba dạng đột biến với tỷ lệ cao nhất trong NSCLC gồm đột biến mất đoạn trên exon 19 (E19del), đột biến thay thế L858R (arginine thay thế leucine tại vị trí axit amin 858) trên exon 21 và đột biến chèn thêm trên exon 20 (E20ins). Đột biến E10del cùng với đột biến điểm L858R chiếm trên 85% mẫu NSCLC có phát hiện EGFR [71]. Các dạng đột biến này thường được đề cập là những đột biến phổ biến

(common mutations) hay “cổ điển” (classical mutations) trong các công bố, các dạng khác được coi là dạng hiếm (rare mutations). E19del là nhóm các đột biến mất đi những đoạn ngắn trên exon 19 (thường xảy ra ở đoạn axit amin 746 đến 750), với trên 20 dạng mất đoạn có độ dài và vị trí của đoạn bị mất khác nhau. E19del là dạng đột biến phổ biến nhất (trên 45%) và L858R đứng thứ hai (chiếm trên 40%) [71]. Hai dạng đột biến này dẫn đến tình trạng kéo dài kích thích của phổi từ trên EGFR, làm tăng tín hiệu nội bào và tăng sinh các tế bào mang đột

biến [69]. E19del và L858R đáp ứng khác nhau với các TKI khác nhau nhưng cả hai cho kết quả khả quan [72].

E20ins là một dạng đột biến “hiếm gặp” của EGFR, có mức độ phổ biến đứng thứ 3 trong NSCLC, chiếm 5-12% mẫu có đột biến. Đặc biệt, E20ins rất phổ biến nhóm bệnh nhân chưa từng hút thuốc lá và ở bệnh nhân nữ [73-75]. Đột biến này chèn thêm/ lặp lại một số axit amin trong khoảng vị trí 762 đến 774 trên trình tự axit amin của EGFR [76]. Đoạn trình tự này tham gia cấu tạo nên vùng điều hòa của EGFR, E20ins làm tăng tính ổn định của dạng thể kép của thụ thể, do đó, kéo dài tín hiệu được kích hoạt bởi các phối tử [77, 78]. E20ins đáp ứng với các TKI kém hơn E19del và L858R và cần được nghiên cứu thêm [72].

Trong số các đột biến hiếm gặp, đột biến T790M (methionine thay thế threonine ở vị trí axit amin 790 trên exon 20) gây chú ý đặc biệt. T790M xuất hiện trong số những bệnh nhân dương tính EGFR sau một thời gian được điều trị với TKI (đột biến thứ cấp), với trung vị 10 tháng dùng thuốc [79]. Đột biến này làm tăng ái lực của hộp gắn ATP với ATP, do đó, các TKI không còn cạnh tranh được với ATP, dẫn đến hiện tượng kháng thuốc phát sinh [80] và chịu trách nhiệm cho khoảng 50% số bệnh nhân kháng thuốc sau khi dùng TKI [79]. Đột biến T790M cũng được phát hiện trên những bệnh nhân chưa từng dùng TKI với tỷ lệ tương đối thấp, dưới 2% [81, 82], và được cho là có di truyền [81].

Một số dạng khác gồm các đột biến điểm trên exon 18 (G719X), trên exon 20 (S768I) và trên exon 21 (L861Q) và đột biến thêm đoạn trên exon 19 (E19ins) đã được ghi nhận. Các đột biến trên exon 18 là những đột biến điểm thay thế, thường được gọi chung là G719X, glycine ở vị trí 719 bị thay thế bởi axit amin khác, bao gồm bởi alanine G719A, bởi serine G719S, hoặc bởi cysteine G719C [83]. Các đột

biến này chiếm từ 1,5-3% các đột biến EGFR trong NSCLC [70]. Những bệnh nhân mang đột biến này cho kết quả điều trị với TKI ở mức trung bình, và cần được nghiên cứu thêm [84]. E19ins chiếm khoảng 1-2% số đột biến xảy ra trên exon 19 [85]. Bệnh nhân mang E19ins đa số là những người chưa từng hút thuốc (chiếm 92%) và tỷ lệ nữ giới là 75% [85]. Dạng thêm đoạn phổ biến nhất là một vài axit amin được chèn vào giữa gốc 745 và 746 trên trình tự của protein EGFR, chúng đều làm tăng hoạt động của thụ thể và đáp ứng với các TKI [86]. Đột biến thay thế S768I (serine bị thay thế bởi isoleucine) trên exon 20 chiếm tỷ lệ rất nhỏ trong NSCLC, khoảng 0,6% [87]. Đột biến này có thể kháng, hoặc cho đáp ứng khác nhau với các TKI, nhạy với erlotinib [87]. L861Q đã được ghi nhận, nhưng chưa có nhiều báo cáo để có tỷ lệ tổng hợp của nó trong NSCLC. L861Q kháng lại các TKI thế hệ 1, nhưng khá nhạy với một số TKI thế hệ sau [88].

Kết luận

Hai thập kỷ nghiên cứu và phát triển TKI gắn liền với các đột biến của EGFR đã mang lại những hi vọng cho các bệnh nhân NSCLC mang các đột biến tăng hoạt động của EGFR. Các hướng nghiên cứu đang tiếp tục cho thấy khả năng nâng cao tính cá nhân hóa trong điều trị và mang lại lợi ích lớn hơn cho các bệnh nhân. Tỷ lệ các đột biến EGFR và hiệu quả điều trị NSCLC phụ thuộc rất lớn về chủng tộc và vùng lãnh thổ, nhưng những kết quả nghiên cứu về các đột biến này từ Việt Nam còn rất hạn chế. Do đó, các nghiên cứu như vậy sẽ mang lại lợi ích lớn hơn cho bệnh nhân Việt mắc NSCLC và cần thiết thực hiện.

Tài liệu tham khảo

- [1] Siegel, R. L., et al. (2019), "Cancer statistics, 2019", *CA Cancer J Clin* **69**(1): 7-34.
- [2] Sung, H., et al. (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin* **71**(3): 209-249.

- [3] Herbst, R. S., et al. (2018), "The biology and management of non-small cell lung cancer", *Nature* **553**(7689): 446-454.
- [4] Hayashi, R. and M. Inomata (2022), "Small cell lung cancer; recent advances of its biology and therapeutic perspective", *Respir Investig* **60**(2): 197-204.
- [5] Ko, J. P. and L. Azour (2018), "Management of Incidental Lung Nodules", *Semin Ultrasound CT MR* **39**(3): 249-259.
- [6] Asciak, R., et al. (2021), "Update on biology and management of mesothelioma", *Eur Respir Rev* **30**(159).
- [7] Group, N. M.-A. C. (2008), "Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials", *J Clin Oncol* **26**(28): 4617-4625.
- [8] Mok, T. S. K. (2011), "Personalized medicine in lung cancer: what we need to know", *Nature Reviews Clinical Oncology* **8**(11): 661-668.
- [9] Sholl, L. (2017), "Molecular diagnostics of lung cancer in the clinic", *Transl Lung Cancer Res* **6**(5): 560-569.
- [10] Planchard, D., et al. (2018), "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol* **29**(Suppl 4): iv192-iv237.
- [11] Rami-Porta, R., et al. (2014), "The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer", *Journal of Thoracic Oncology* **9**(11): 1618-1624.
- [12] Denisenko, T. V., et al. (2018), "Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma", *Cell Death Dis* **9**(2): 117.
- [13] Horeweg, N., et al. (2013), "Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial", *Am J Respir Crit Care Med* **187**(8): 848-854.
- [14] Sun, S., et al. (2007), "Lung cancer in never smokers — a different disease", *Nature Reviews Cancer* **7**(10): 778-790.
- [15] Chansky, K., et al. (2017), "The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer", *J Thorac Oncol* **12**(7): 1109-1121.
- [16] Vavalà, T., et al. (2014), "Lung cancer in never smokers: a different disease", *Current Respiratory Care Reports* **3**(1): 26-34.
- [17] Lin, J. J. and A. T. Shaw (2017), "Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer", *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* **12**(11): 1611-1625.
- [18] Du, X., et al. (2018), "ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC)", *Thoracic cancer* **9**(4): 423-430.
- [19] Schoenfeld, A. J., et al. (2020), "Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas", *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **31**(5): 599-608.
- [20] Ozaki, T. and A. Nakagawara (2011), "Role of p53 in Cell Death and Human Cancers", *Cancers (Basel)* **3**(1): 994-1013.
- [21] Marei, H. E., et al. (2021), "p53 signaling in cancer progression and therapy", *Cancer Cell Int* **21**(1): 703.
- [22] Mantovani, F., et al. (2019), "Mutant p53 as a guardian of the cancer cell", *Cell Death & Differentiation* **26**(2): 199-212.
- [23] Qin, K., et al. (2020), "Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR- TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis", *BMC Cancer* **20**(1): 328.
- [24] Reck, M., et al. (2021), "Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches", *Ann Oncol* **32**(9): 1101-1110.
- [25] Simanshu, D. K., et al. (2017), "RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease", *Cell* **170**(1): 17-33.
- [26] Erlanson, D. A. and K. R. Webster (2021), "Targeting mutant KRAS", *Curr Opin Chem Biol* **62**: 101-108.
- [27] Iwahara, T., et al. (1997), "Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system", *Oncogene* **14**(4): 439-449.
- [28] Motegi, A., et al. (2004), "ALK receptor tyrosine kinase promotes cell growth and neurite outgrowth", *J Cell Sci* **117**(Pt 15): 3319-3329.
- [29] Devarakonda, S., et al. (2015), "Genomic alterations in lung adenocarcinoma", *Lancet Oncol* **16**(7): e342-351.
- [30] Chuang, C. H., et al. (2021), "Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer", *Cancers (Basel)* **13**(8).
- [31] Chuang, J. C. and J. W. Neal (2015), "Crizotinib as first line therapy for advanced ALK-positive non-small cell lung cancers", *Translational lung cancer research* **4**(5): 639-641.
- [32] Bergethon, K., et al. (2012), "ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers", *J Clin Oncol* **30**(8): 863-870.

- [33] Gainor, J. F. and A. T. Shaw (2013), "Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions", *Oncologist* **18**(7): 865-875.
- [34] Shaw, A. T., et al. (2014), "Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer", *N Engl J Med* **371**(21): 1963-1971.
- [35] Masuda, K., et al. (2019), "Efficacy and safety of crizotinib in patients with ROS1 rearranged non-small cell lung cancer: a retrospective analysis", *J Thorac Dis* **11**(7): 2965-2972.
- [36] Gainor, J. F., et al. (2017), "Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer", *JCO Precis Oncol* **2017**.
- [37] Han, Y., et al. (2020), "PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer", *American journal of cancer research* **10**(3): 727-742.
- [38] Yi, M., et al. (2021), "Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment", *Journal of Hematology & Oncology* **14**(1): 10.
- [39] Ledford, H., et al. (2018), "Cancer immunologists scoop medicine Nobel prize", *Nature* **562**(7725): 20-21.
- [40] De Sousa Linhares, A., et al. (2019), "Therapeutic PD-L1 antibodies are more effective than PD-1 antibodies in blocking PD-1/PD-L1 signaling", *Scientific Reports* **9**(1): 11472.
- [41] Chen, Y., et al. (2019), "PD-L1 expression and tumor mutational burden status for prediction of response to chemotherapy and targeted therapy in non-small cell lung cancer", *J Exp Clin Cancer Res* **38**(1): 193.
- [42] Yu, H., et al. (2019), "Correlation of PD-L1 Expression with Tumor Mutation Burden and Gene Signatures for Prognosis in Early-Stage Squamous Cell Lung Carcinoma", *J Thorac Oncol* **14**(1): 25-36.
- [43] Lamberti, G., et al. (2020), "The Mechanisms of PD-L1 Regulation in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Which Are the Involved Players?", *Cancers (Basel)* **12**(11): 3129.
- [44] Masuda, K., et al. (2021), "Efficacy of anti-PD-1 antibodies in NSCLC patients with an EGFR mutation and high PD-L1 expression", *J Cancer Res Clin Oncol* **147**(1): 245-251.
- [45] Rizvi, N. A., et al. (2015), "Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer", *Science* **348**(6230): 124-128.
- [46] Paez, J. G., et al. (2004), "EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy", *Science* **304**(5676): 1497-1500.
- [47] Lynch, T. J., et al. (2004), "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib", *N Engl J Med* **350**(21): 2129-2139.
- [48] Dias, M., et al. (2017), "Lung cancer in never-smokers – what are the differences?", *Acta Oncologica* **56**(7): 931-935.
- [49] Campbell, J. D., et al. (2016), "Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas", *Nature genetics* **48**(6): 607-616.
- [50] Shi, Y., et al. (2014), "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)", *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* **9**(2): 154-162.
- [51] Schlessinger, J. (2000), "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* **103**(2): 211-225.
- [52] Lemmon, M. A. and J. Schlessinger (2010), "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* **141**(7): 1117-1134.
- [53] Jura, N., et al. (2009), "Mechanism for activation of the EGF receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment", *Cell* **137**(7): 1293-1307.
- [54] Martin, P., et al. (2006), "Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Agents for Lung Cancer", *Cancer Control* **13**(2): 129-140.
- [55] Amelia, T., et al. (2022), "Structural Insight and Development of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors", *Molecules* **27**(3).
- [56] Arkhipov, A., et al. (2013), "Architecture and membrane interactions of the EGF receptor", *Cell* **152**(3): 557-569.
- [57] Kaplan, M., et al. (2016), "EGFR Dynamics Change during Activation in Native Membranes as Revealed by NMR", *Cell* **167**(5): 1241-1251.e1211.
- [58] Sinclair, J. K. L., et al. (2018), "Mechanism of Allosteric Coupling into and through the Plasma Membrane by EGFR", *Cell Chem Biol* **25**(7): 857-870.e857.
- [59] Jura, N., et al. (2009), "Mechanism for activation of the EGF receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment", *Cell* **137**(7): 1293-1307.
- [60] Gajiwala, K. S. (2013), "EGFR: tale of the C-terminal tail", *Protein science : a publication of the Protein Society* **22**(7): 995-999.
- [61] Voldborg, B. R., et al. (1997), "Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials", *Ann Oncol* **8**(12): 1197-1206.
- [62] Wu, P., et al. (2015), "FDA-approved small-molecule kinase inhibitors", *Trends Pharmacol Sci* **36**(7): 422-439.

- [63] Roskoski, R. (2020), "Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update", *Pharmacological Research* **152**: 104609.
- [64] Roskoski Jr, R. (2022), "Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2022 update", *Pharmacological Research* **175**: 106037.
- [65] Huang, D., et al. (2010), "Kinase selectivity potential for inhibitors targeting the ATP binding site: a network analysis", *Bioinformatics* **26**(2): 198-204.
- [66] Lamba, V. and I. Ghosh (2012), "New directions in targeting protein kinases: focusing upon true allosteric and bivalent inhibitors", *Curr Pharm Des* **18**(20): 2936-2945.
- [67] Turdo, A., et al. (2021), "Targeting Phosphatases and Kinases: How to Checkmate Cancer", *Frontiers in cell and developmental biology* **9**: 690306-690306.
- [68] Rosell, R., et al. (2009), "Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer", *N Engl J Med* **361**(10): 958-967.
- [69] Cortot, A. B. and P. A. Jänne (2014), "Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas", *European Respiratory Review* **23**(133): 356.
- [70] Harrison, P. T., et al. (2020), "Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer", *Seminars in Cancer Biology* **61**: 167-179.
- [71] Stewart, E. L., et al. (2015), "Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations—a review", *Translational lung cancer research* **4**(1): 67-81.
- [72] Fang, W., et al. (2019), "EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer", *BMC Cancer* **19**(1): 595.
- [73] Riess, J. W., et al. (2018), "Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC", *J Thorac Oncol* **13**(10): 1560-1568.
- [74] Oxnard, G. R., et al. (2013), "Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions", *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* **8**(2): 179-184.
- [75] Arcila, M. E., et al. (2013), "EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics", *Molecular Cancer Therapeutics* **12**(2): 220-229.
- [76] Vyse, S. and P. H. Huang (2019), "Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer", *Signal Transduction and Targeted Therapy* **4**(1): 5.
- [77] Eck, M. J. and C.-H. Yun (2010), "Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of EGFR mutations in non-small cell lung cancer", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **1804**(3): 559-566.
- [78] Malapelle, U., et al. (2022), "Epidermal growth factor receptor exon 20 insertion variants in non-small cell lung cancer patients", *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **169**: 103536.
- [79] Suda, K., et al. (2009), "EGFR T790M Mutation: A Double Role in Lung Cancer Cell Survival?", *Journal of Thoracic Oncology* **4**(1): 1-4.
- [80] Pao, W., et al. (2005), "Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain", *PLoS Med* **2**(3): e73.
- [81] Gazdar, A., et al. (2014), "Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations", *J Thorac Oncol* **9**(4): 456-463.
- [82] Zhou, Y., et al. (2018), "Epidermal growth factor receptor T790M mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) of Yunnan in southwestern China", *Scientific Reports* **8**(1): 15426.
- [83] Floc'h, N., et al. (2020), "Osimertinib, an Irreversible Next-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, Exerts Antitumor Activity in Various Preclinical NSCLC Models Harboring the Uncommon EGFR Mutations G719X or L861Q or S768I", *Molecular Cancer Therapeutics* **19**(11): 2298-2307.
- [84] Li, K., et al. (2017), "Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review)", *Oncology reports* **37**(3): 1347-1358.
- [85] He, M., et al. (2012), "EGFR Exon 19 Insertions: A New Family of Sensitizing EGFR Mutations in Lung Adenocarcinoma", *Clinical Cancer Research* **18**(6): 1790-1797.
- [86] Otto, C., et al. (2012), "Molecular modeling and description of a newly characterized activating mutation of the EGFR gene in non-small cell lung cancer", *Diagn Pathol* **7**: 146.
- [87] Leventakos, K., et al. (2016), "S768I Mutation in EGFR in Patients with Lung Cancer", *Journal of Thoracic Oncology* **11**(10): 1798-1801.
- [88] Banno, E., et al. (2016), "Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor?", *Cancer Sci* **107**(8): 1134-1140.