

ĐỘT BIẾN KRAS TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Kim Thông¹, Nghiêm Trần Vượng¹, Lương Thị Mỹ Trang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng đột biến KRAS và đáp ứng điều trị trong nhóm bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 419 mẫu xét nghiệm NGS và hồ sơ bệnh án của BN ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, từ tháng 04-2020 đến tháng 07-2022.

Kết quả: Đột biến KRAS chiếm tỷ lệ 13.8%, chủ yếu ở codon 12, chiếm tỷ lệ 75.9%; 87.9% xảy ra ở nam giới; 10.3% đột biến KRAS xảy ra đồng thời với các đột biến gen khác. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 4.14 tháng.

Kết luận: Tình trạng đột biến KRAS tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng tương đồng với các dữ liệu trong y văn.

Từ khóa: KRAS, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

SUMMARY

KRAS MUTATION CHARACTERISTICS IN NON-SMALL- CELL LUNG CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

¹Khoa Nội 2, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng
Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Trần Vượng
SĐT: 0373346951

Email: ntvtn.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 19/02/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

Purpose: We aimed to evaluate the KRAS mutation and treatment response in non-small-cell lung cancer patients at Da nang Oncology Hospital.

Materials and Methods: 419 NGS test samples and medical records from April 2020 through July 2022 in Da nang Oncology Hospital were reviewed retrospectively.

Results: KRAS mutation accounted for 13.8%, mainly in codon 12, accounting for 75.9%. 87.9% occurred in men. 10.3% of KRAS mutation occurred concurrently with other gene mutations. The objective response rate was 13.3%. Median progression-free survival was 4.14 months.

Conclusion: The KRAS mutation in Da nang Oncology Hospital is consistent with the data in the literature.

Keywords: KRAS, non-small cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới và tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, ở Việt Nam, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan, chiếm 19.4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư[1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 80 – 85 %, phần lớn được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi bệnh đã tiến triển, di căn xa[2]. BN được khuyến cáo làm xét nghiệm đột biến gen để có thể sử dụng các thuốc đích tương ứng (EGFR, ALK, ROS1...), trong đó EGFR là đột biến thường gặp nhất ở người châu Á.

Họ gen RAS (gồm HRAS, NRAS và KRAS) là những gen có tỷ lệ đột biến cao trong các bệnh ung thư ở người. Trong UTPKTBN, KRAS (Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog) là một trong những gen sinh ung thư (oncogene) bị đột biến chiếm tỷ lệ cao với chủ yếu là dạng đột biến thay thế một nucleotid tại codon 12 và 13, hiếm khi ở codon 61[3]. Đột biến KRAS phổ biến ở ung thư phổi loại biểu mô tuyến, có tỷ lệ thấp ở ung thư biểu mô vảy và không bao giờ xảy ra ở ung thư phổi tế bào nhỏ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, đột biến KRAS thường gắn liền với tiên lượng đáp ứng điều trị kém cũng như thời gian sống thêm ngắn hơn.

Chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: 1. Đánh giá tình trạng đột biến KRAS trong nhóm bệnh nhân (BN) ung thư phổi

không tế bào nhỏ tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng. 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 419 mẫu NGS và hồ sơ bệnh án bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 04/2020 – 07/2022.

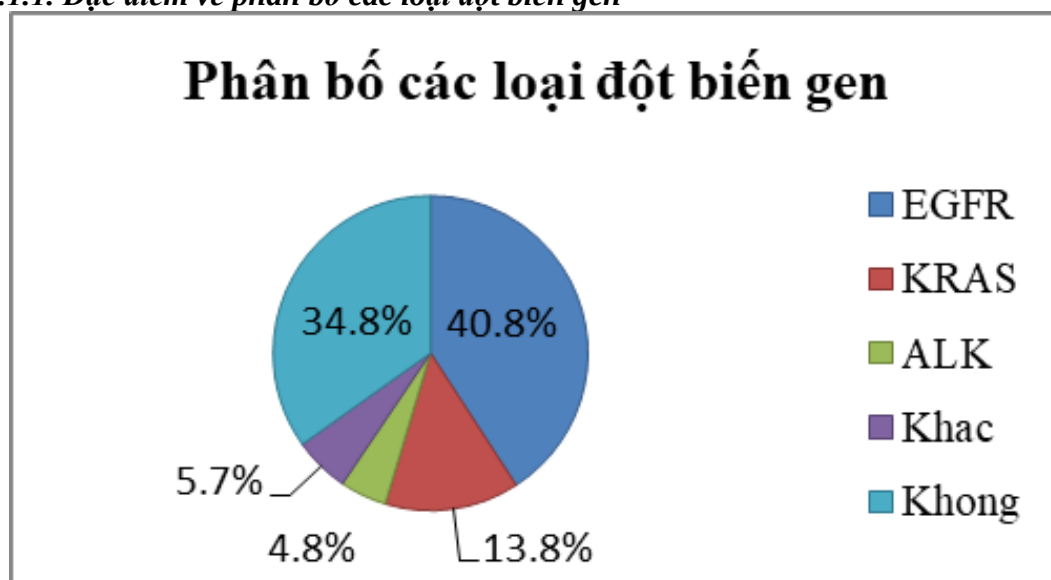
2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu dựa trên kết quả giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing) được thực hiện tại Viện di truyền y học và dựa trên hồ sơ bệnh án các bệnh nhân có đột biến gen KRAS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm các loại đột biến gen

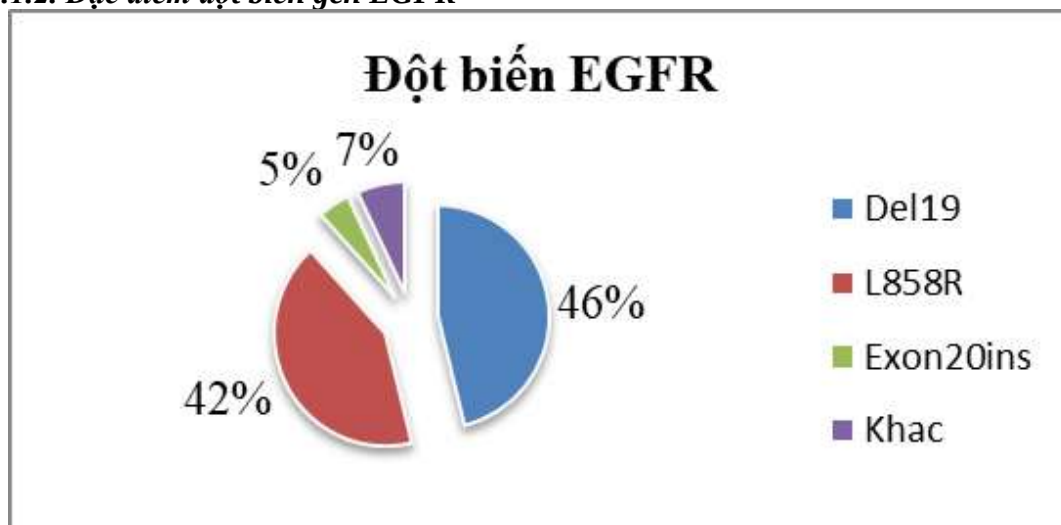
3.1.1. Đặc điểm về phân bố các loại đột biến gen



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo loại đột biến

Nhận xét: Đột biến thường gặp nhất là EGFR, chiếm tỷ lệ 40.8%. Đột biến KRAS đứng thứ 2, chiếm tỷ lệ 13.8%. Có 34.8% không phát hiện có đột biến gen.

3.1.2. Đặc điểm đột biến gen EGFR



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đột biến gen EGFR

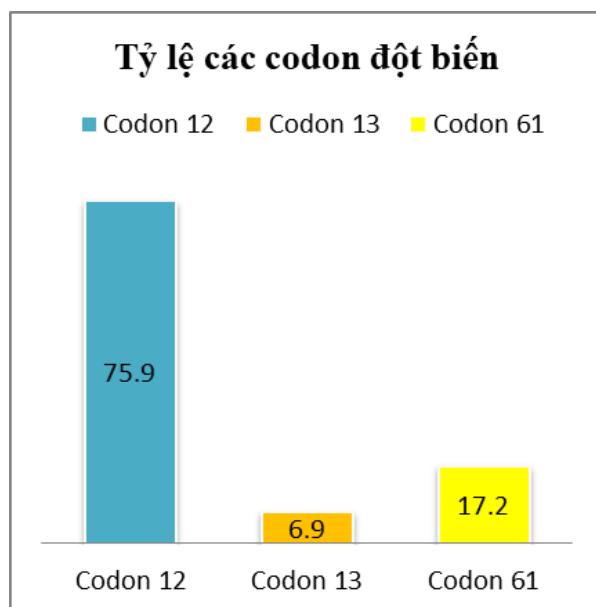
Nhận xét: Đột biến Del19 và L858R thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 88%. Đột biến chèn đoạn exon20 và các đột biến khác chiếm tỷ lệ thấp.

3.2. Đột biến KRAS

3.2.1. Mẫu xét nghiệm trong nhóm KRAS



Biểu đồ 3.3. Tình trạng đột biến gen EGFR

**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các codon đột biến KRAS**

Nhận xét: Mẫu xét nghiệm thực hiện NGS chủ yếu là mẫu mô, chiếm tỷ lệ 86.2%.

3.2.2. Tỷ lệ các codon đột biến

Bảng 3.1. Tỷ lệ các loại đột biến KRAS

Đột biến	Số BN	%
G12A	4	6.9
G12C	23	39.7
G12D	11	19.0
G12F	3	5.2
G12S	1	1.7
G12V	2	3.4
G13C	3	5.2
G13D	1	1.7
Q61H	4	6.9
Q61L	1	1.7
Q61R	5	8.6

Nhận xét: Đột biến phổ biến nhất là G12C, chiếm tỷ lệ 39.7%

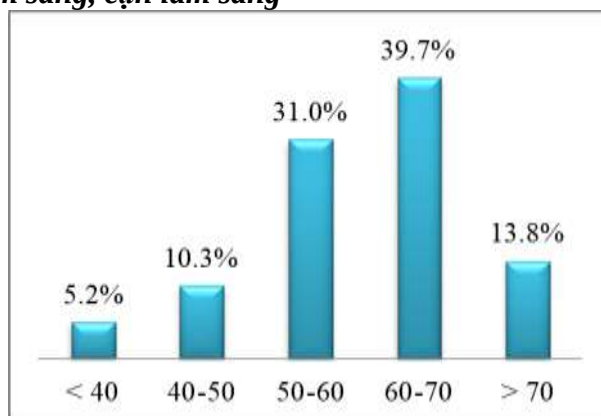
Bảng 3.2: Tỷ lệ các đột biến kép có KRAS(+)

Đột biến	Số BN	Tỷ lệ %
KRAS	52	89.7
KRAS+EGFR	2	3.4
KRAS+ROS1	1	1.7
KRAS+BRAF	1	1.7
KRAS+PIK3CA	2	3.4

Nhận xét: Đột biến KRAS chủ yếu là đột biến điểm xảy ra ở codon 12, chiếm tỷ lệ 75.9%.

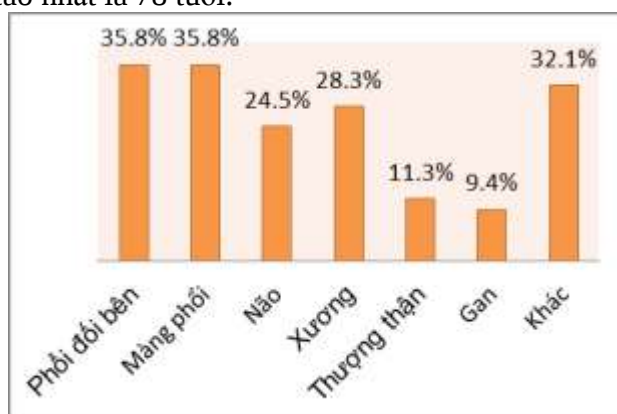
3.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS

3.3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân theo tuổi

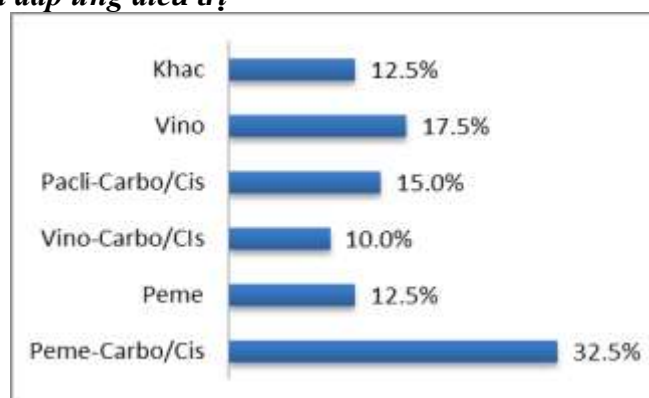
Nhận xét: Tuổi trung vị là 62, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-70 tuổi, chiếm 70.7%. Tuổi thấp nhất là 33, cao nhất là 78 tuổi.



Biểu đồ 3.6. Vị trí di căn

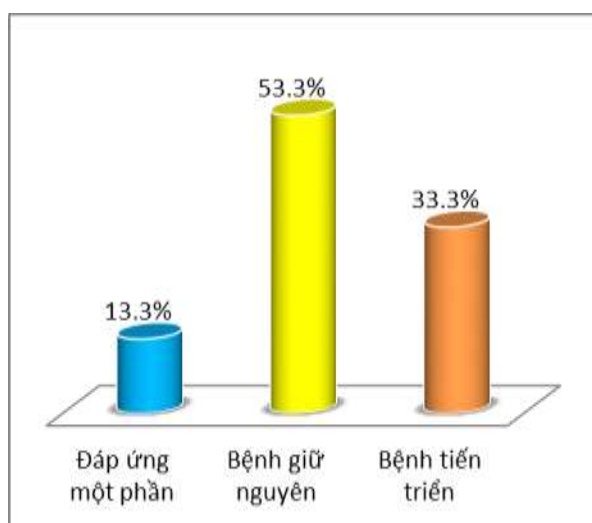
Nhận xét: Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi đối bên, màng phổi, chiếm tỷ lệ 35.8%. Di căn não chiếm tỷ lệ 24.5%.

3.3.2. Phác đồ và đáp ứng điều trị



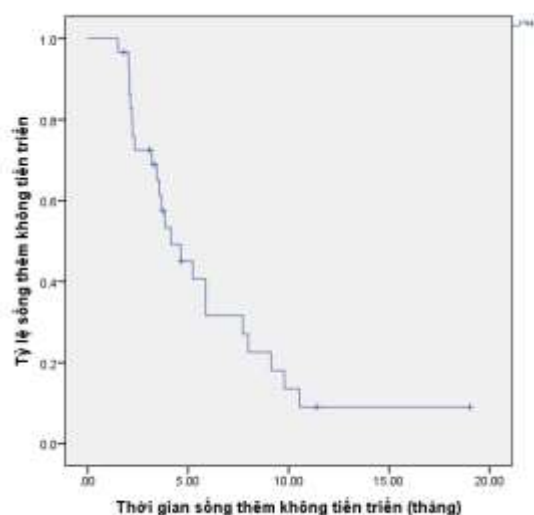
Biểu đồ 3.7. Phác đồ hóa chất sử dụng

Nhận xét: Phác đồ hóa chất thường dùng nhất là Pemetrexed-Carboplatin/Cisplatin chiếm tỷ lệ 32.5%.



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ đáp ứng khách quan

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Có 33.3% bệnh tiến triển.



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm các loại đột biến

Trong số 419 BN được xét nghiệm bằng phương pháp NGS, có 65.2% xuất hiện các loại đột biến, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến EGFR 40.8%. Trong một phân tích tổng hợp từ 94 nghiên cứu, tỷ lệ đột biến

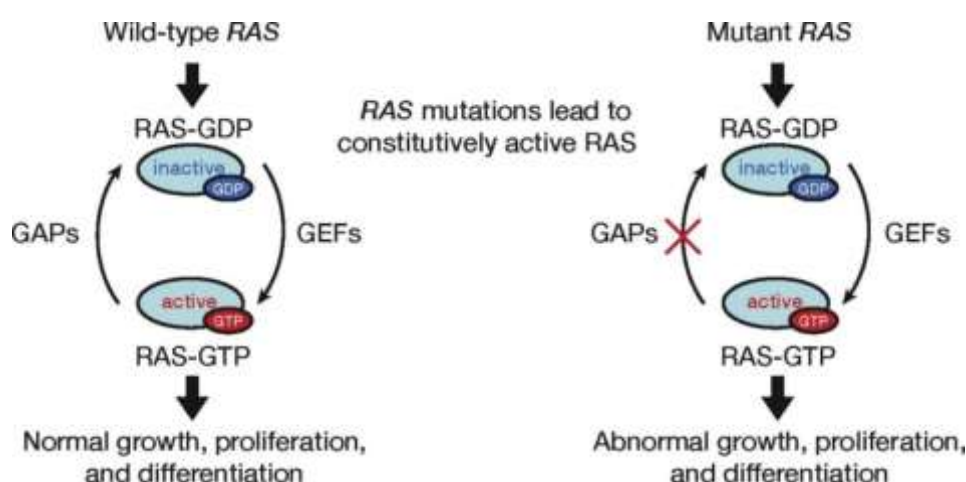
EGFR trong ung thư biểu mô tuyến của phổi ở người châu Á là 47.9%, cao hơn so với châu Âu (19.2%), trong nghiên cứu PIONEER tỷ lệ này lên đến 51.4%, đặc biệt ở nữ giới, không hút thuốc lá; do vậy được hưởng lợi từ các thuốc điều trị nhắm trúng đích EGFR, giúp kéo dài thời gian sống thêm

bệnh không tiến triển so với hóa trị[4]. Hai loại đột biến EGFR thường gặp là Del 19 (46.2%) và L858R (42.1%). Theo Đỗ Mai Linh (2017) tỷ lệ này lần lượt là 61.1% và 38.9%. Tương tự theo nghiên cứu EURTAC (châu Âu) đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ 66% so với 34% có đột biến exon 21[5].

Đột biến KRAS được phát hiện ở khoảng 20-25% trong nhóm ung thư biểu mô tuyến của phổi ở châu Âu và khoảng 10-15% số trường hợp ở châu Á. Trong nghiên cứu này, kết quả là 13.8%. KRAS thường được phát hiện trong nhóm ung thư biểu mô tuyến, ít gặp ở nhóm ung thư biểu mô tế bào vảy; đặc biệt ở nhóm BN hút thuốc lá nhiều; chỉ khoảng 5-10% đột biến KRAS ở nhóm không hút hoặc hút ít thuốc lá[3]. Gen KRAS

mã hóa cho protein KRAS đóng vai trò truyền tín hiệu nội bào xuôi dòng từ EGFR. Gen KRAS bị đột biến sẽ mã hóa những protein RAS có khả năng chống lại hoạt tính GTPase của GAPs. Do đó, những protein RAS này sẽ luôn tồn tại ở trạng thái hoạt hóa RAS-GTP, có khả năng kích hoạt các con đường tín hiệu nằm xuôi dòng nó, bất kể có sự hoạt hóa thụ thể EGFR hay không. Một số báo cáo cho thấy đột biến KRAS đồng thời với EGFR làm giảm tác dụng của thuốc đích kháng EGFR tyrosin kinase[6].

Các đột biến khác gặp với tỷ lệ thấp hơn như ALK (4.8%) và các đột biến hiếm gặp khác (ROS1, BRAF V600E, PIK3CA, NRAS).



Biểu đồ 4.1: Vai trò của đột biến KRAS trong việc kích hoạt gây ung thư và bất hoạt các con đường tín hiệu RAS bình thường

4.2. Đặc điểm đột biến KRAS

Các mẫu xét nghiệm NGS được lấy là mẫu mô, mẫu máu và dịch màng phổi/ màng tim, trong đó chủ yếu là mẫu mô sinh thiết, chiếm tỷ lệ 86.2%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến KRAS xảy ra chủ yếu ở codon 12 (75.9%), trong đó phổ biến nhất là đột biến KRAS G12C, chiếm tỷ lệ 39.7%. Kết quả này phù

hợp với các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam. Trong một nghiên cứu trên thế giới, đột biến KRAS xảy ra phần lớn (95%) ở codon 12 (>80%) và 13. Thay đổi codon phổ biến nhất, chiếm khoảng 39% đột biến KRAS là KRAS-G12C. Một số đột biến phổ biến khác bao gồm KRAS-G12V (18-21%) và KRAS-G12D (17-18%)[7].

4.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là 62 ± 9.4 tuổi. Hầu hết các BN ở lứa tuổi trên 40, nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp (5.2%), nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50 – 70, chiếm 70.7%. Trong nghiên cứu EORTC tuổi trung vị trên nhóm BN châu Âu là 65 tuổi. Vị trí di căn thường gặp nhất là phổi đối bên và màng phổi, chiếm tỷ lệ 35.8%. Di căn não chiếm tỷ lệ 24.5%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Phác đồ hóa chất thường dùng là hóa trị bộ đôi dựa trên nền tảng platinum, chiếm 57.5%. Trong đó thường dùng nhất là Pemetrexed-Carboplatin/Cisplatin chiếm tỷ lệ 32.5%. Một số trường hợp dùng hóa trị đơn chất do toàn trạng ban đầu kém. Kết quả này phù hợp với các hướng dẫn điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ở Việt Nam và trên thế giới. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%, trong đó đều là đáp ứng một phần, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả này thấp hơn so với trong các nghiên cứu khác: Hàn Thị Thanh Bình (2018) là 31%; trong NC của Nguyễn Việt Hà (2022) điều trị phác đồ Pemetrexed-Cisplatin là 39.4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ bệnh giữ nguyên) là 66.6%, thấp hơn so với các nghiên cứu khác về điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV nói chung.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng, thấp hơn trong NC của Nguyễn Việt Hà (2022) là 6.1 tháng; Hàn Thị Thanh Bình (2018) là 5.9 tháng; hay trong NC EORTC (2012) là 5.2 tháng, liên quan đến đáp ứng điều trị kém của nhóm bệnh nhân.

Đột biến KRAS liên quan đến tiên lượng xấu với thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn so với nhóm không có đột biến ở nhóm UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm trên 580 BN UTPKTBN giai đoạn IV, trong đó 35.5% có đột biến KRAS (KRAS^{mut}). Khi so sánh với nhóm KRAS không có đột biến (KRAS^{wt}) được điều trị bước 1 với hóa trị bộ đôi có platinum, KRAS^{mut} có thời gian sống thêm ngắn hơn, với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ OS là 9 tháng so với nhóm KRAS^{wt} là 11 tháng ($p=0.018$). Ở nhóm bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 cao ($TPS \geq 50\%$), BN KRAS^{mut} có OS kéo dài hơn nhóm KRAS^{wt} ($p=0.036$). Đáp ứng bước 1 với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm KRAS^{mut} ($p=0.006$)[8].

Nghiên cứu CodeBreak 100 là một nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, nhân mở bao gồm các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn có đột biến KRAS G12C tiến triển trong hoặc sau ít nhất một liệu pháp điều trị toàn thân trước đó. Bệnh nhân được nhận sotorasib 960mg uống hàng ngày – một chất ức chế họ RAS GTPase, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ORR là 36% (95% CI: 28%, 45%) với trung vị khoảng thời gian đáp ứng là 10 tháng (thay đổi từ 1.3-11.1). Các tác dụng không mong muốn thường gặp là tiêu chảy, đau cơ xương, buồn nôn, mệt mỏi; xét nghiệm giảm BC lympho, thiếu máu, tăng men gan. Ngày 28/05/2021, FDA đã phê duyệt sotorasib (Lumakras) trong điều trị BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn đã nhận được ít nhất một liệu pháp toàn thân trước đó[9].

Một số nghiên cứu khác về điều trị đích phân tử KRAS vẫn đang được tiến hành

và các kết quả đang chờ được công bố với hi vọng tăng tỷ lệ đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS.

V. KẾT LUẬN

- EGFR là đột biến thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 40.8%, chủ yếu là đột biến ở exon 19 (46.2%) và exon 21 (42.1%).

- Đột biến KRAS đứng thứ hai, chiếm tỷ lệ 13.8%, chủ yếu ở codon 12 (75.9%).

- 87.9% đột biến KRAS xảy ra ở nam giới; 10.3% đột biến KRAS đồng thời với các đột biến gen khác.

- Trong nhóm BN có đột biến KRAS: tỷ lệ đáp ứng khách quan là 13.3%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4.14 tháng.

- Một số NC cho thấy đột biến KRAS liên quan đáp ứng điều trị tốt hơn với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và đáp ứng kém hơn với hóa trị bộ đôi có platinum ở BN UTPKTBN giai đoạn IV.

- Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án do đó đặc điểm lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu không được đầy đủ. Nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ bước đầu đánh giá đặc điểm và đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS. Điều trị liệu pháp miễn dịch bước một và điều trị sotorasib bước hai ở nhóm KRAS G12C cần được kiểm chứng bằng các nghiên cứu trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN**. International agency for research on cancer, 2020.
2. **Nguyễn Văn Hiếu.**, Ung thư học. 2015, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 153-169.
3. **Dearden, S., et al.**, Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Annals of oncology*, 2013. 24(9): p. 2371-2376.
4. **Shi, Y., et al.**, 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*, 2014. 9(2): p. 154-162.
5. **Gridelli, C. and A. Rossi**, EORTC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis*, 2012. 4(2): p. 219-20.
6. **Skoulidis, F., et al.**, Co-occurring Genomic Alterations Define Major Subsets of KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma with Distinct Biology, Immune Profiles, and Therapeutic Vulnerabilities Co-occurring Genomic Alterations Define KRAS Subgroups. *Cancer discovery*, 2015. 5(8): p. 860-877.
7. **Dogan, S., et al.**, Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related KRAS-Mutant Cancers Molecular Epidemiology of Lung Cancer Driver Mutations. *Clinical cancer research*, 2012. 18(22): p. 6169-6177.
8. **Eklund, E.A., et al.**, KRAS Mutations Impact Clinical Outcome in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, 2022. 14(9): p. 2063.
9. **Skoulidis, F., et al.**, Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p. G12C mutated non-small cell lung cancer. 2021, Wolters Kluwer Health.