

tác dụng phụ của thuốc. Giá trị trung vị thời gian nằm ICU của nhóm bệnh nhân này là 4 ngày với khoảng tứ phân vị là 2-7 ngày. Kết quả này thấp hơn so với Shah (2018) $8,2 \pm 2,4$ ngày. Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn nằm ICU của từng đơn vị y tế khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Kết quả chung: áp dụng phác đồ thành công kiểm soát hội chứng cai ở 92% số bệnh nhân, 8% thất bại, không có bệnh nhân tử vong.

Điểm CIWA-Ar cao nhất vào ngày đầu tiên và giảm dần vào các ngày sau đó khi thực hiện phác đồ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Liều KET ở 2 nhóm cắt cơn thất bại lớn hơn so với nhóm cắt cơn thành công, chủ yếu được sử dụng trong ngày đầu tiên nhập viện.

Liều DIA cao nhất trong ngày đầu và giảm dần trong các ngày sau đó khi phối hợp với KET.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tilman Wetterling, Bernhard Weber, Markus Depfenhart et al. Development of a rating scale to predict the severity of alcohol withdrawal syndrome. Alcohol and Alcoholism. 2006; 41(6):611-615.
2. Tilman Wetterling, Bernhard Weber, Markus Depfenhart et al. Development of a rating scale to predict the severity of alcohol withdrawal syndrome. Alcohol and Alcoholism. 2006; 41(6):611-615.
3. Shah P, McDowell M, Ebisu R, Hanif T, Toerne T. Adjunctive Use of Ketamine for Benzodiazepine-Resistant Severe Alcohol Withdrawal: a Retrospective Evaluation. J Med Toxicol. 2018;14(3):229-236. doi:10.1007/s13181-018-0662-8
4. Pizon AF, Lynch MJ, Benedict NJ, et al. Adjunct Ketamine Use in the Management of Severe Ethanol Withdrawal. Crit Care Med. 2018;46(8):e768-e771. doi:10.1097/CCM.0000000000003204
5. Ngô Chí Hiếu, Nguyễn Thị Dụ. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hồi sức bệnh nhân có hội chứng cai rượu. 2003.
6. Phan Văn Tiếng, Phạm Công Hòa, Nguyễn Văn Bảy. Nhận xét kết quả điều trị sáng rượu bằng diazepam tại Bệnh viện Tâm thần Trung ương 2. 2011.
7. Nông Thế Đoàn. Đánh giá hiệu quả lâm sàng phác đồ phối hợp diazepam và phenobarbital trong điều trị hội chứng cai rượu. 2018.
8. Jeremiah J. Duby, Andrew J. Berry, Paricheh Ghayyem. Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients: Protocolized vs Non-Protocolized Management. The journal of trauma and acute care surgery. 77(6):938-943.

KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR, KRAS Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Nguyễn Hoàng Bắc^{1,2}, Nguyễn Hữu Huy¹, Mai Thị Bích Chi¹,
Luu Nguyễn Trung Thông¹, Lê Minh Khôi^{1,2}, Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}

TÓM TẮT

Mở đầu: Bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là loại bệnh ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng cao tại Việt Nam. Các xét nghiệm phân tử của EGFR, KRAS được sử dụng rộng rãi để định hướng điều trị cá thể hóa ở bệnh nhân UTPKTBN. **Mục tiêu:** Khảo sát một số đặc điểm cận lâm sàng và tỷ lệ đột biến gen EGFR, KRAS ở bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** DNA được tách chiết từ 111 mẫu mô FFPE thu thập từ các bệnh nhân UTPKTBN. Thư viện DNA được giải trình tự trên thiết bị NextSeq (Illumina). **Kết quả:** Theo kết quả NGS, các đột biến được phát hiện ở gen EGFR

(52/111, 46,8% bệnh nhân), KRAS (16/111, 14,4%). Đối với đột biến EGFR có xu hướng phổ biến ở nữ giới, lứa tuổi <60 và chủ yếu ở nhóm Carcinôm tế bào tuyến. Trong khi đó đột biến KRAS có xu hướng phổ biến ở nam giới, lứa tuổi ≥60 và nhóm Carcinôm tế bào tuyến. **Kết luận:** NGS cho phép xác định cụ thể và chính xác các đột biến gen ở bệnh nhân UTPKTBN.

Từ khóa: UTPKTBN, giải trình tự thế hệ mới

SUMMARY

SURVEY OF SUBCLINICAL FEATURES AND FREQUENCY OF EGFR, KRAS MUTATIONS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a cancer with increasing morbidity and mortality in Vietnam. Molecular assays of EGFR, KRAS are widely used to guide individualized treatment in NSCLC patients. **Objective:** To investigate subclinical features and frequency of EGFR, KRAS mutations in patients with non-small cell lung cancer in University medical center HCMC. **Materials and Methods:** DNA was isolated from 111 FFPE samples collected from

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Băng Sương
Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2023

Ngày duyệt bài: 29.3.2023

NSCLC patients. DNA libraries were sequenced on NextSeq instrument (Illumina). **Results:** According to NGS results, mutations were detected in EGFR (52/111, 46,8% of patients), KRAS (16/111, 14,4%). EGFR mutations were frequent in women, <60 years old, adenocarcinoma. EGFR mutations were frequent in women, <60 years old, adenocarcinoma. Meanwhile, KRAS mutations were frequent in men, ≥ 60 years old, adenocarcinoma. **Conclusions:** NGS allows for specific detection and precise identification of gene mutations in NSCLC patients.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Next-generation sequencing

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (Globocan 2020), Việt Nam ghi nhận 26,2 nghìn trường hợp mới mắc và trên 23,7 nghìn trường hợp tử vong do ung thư phổi, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan [1]. Trong điều trị ung thư phổi, các phương pháp điều trị được dựa trên đặc điểm mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Theo phân loại mô bệnh học có hai type ung thư phổi chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ phương pháp điều trị có thể là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch hoặc phối hợp, trong khi đối với ung thư tế bào nhỏ phương pháp thường được điều trị bằng hóa trị và xạ trị. Đối với ung thư phổi, đột biến gen EGFR (Epidermal growth factor receptor – thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì) là đích nhắm điều trị đầu tiên được chấp thuận và hiện vẫn tiếp tục được nghiên cứu đến ngày nay. Đây là loại đột biến gen thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư phổi, đặc biệt là trên dân số Châu Á, bệnh nhân nữ, không hút thuốc lá và tế bào ung thư phổi có nguồn gốc từ biểu mô tuyến [2]. Đột biến gen KRAS là một trong những gen sinh ung thư đầu tiên được phát hiện cách đây hơn 30 năm và là gen sinh ung thư bị đột biến phổ biến nhất. Ung thư bắt nguồn từ đột biến RAS chiếm gần 1/4 tổng số ca ung thư ở người và gây ra 1 triệu ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới. Trong số họ ung thư RAS, đột biến gen KRAS là phổ biến nhất, chiếm tới 85% tổng số đột biến RAS [3]. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự mới nhằm xác định tỷ lệ đột biến EGFR, KRAS và đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM để

lựa chọn phương pháp điều trị hợp lý cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả

Ước tính cỡ mẫu. Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho độ nhạy TP+FN =

$$\frac{Z_{\alpha}^2 p_{se} x (1 - p_{se})}{w^2} \quad \text{và} \quad n_{se} = \frac{TP + FN}{P_{dis}}$$

Lựa chọn độ nhạy p_{se} là 0,9, chấp nhận sai số là 0,1, p_{dis} là 0,35 thì cỡ mẫu của nghiên cứu là 98 bệnh nhân.

Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng trong nghiên cứu này gồm 111 bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 01/2019 – 07/2022. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng kết quả giải phẫu bệnh.

Tiêu chuẩn chọn vào. Bệnh nhân UTPKTBN thuộc một trong các loại mô học: carcinôm tuyến; carcinôm gai tuyến; carcinôm tế bào gai; và carcinôm tế bào lớn, trên 18 tuổi, có kết quả giải phẫu bệnh, không phân biệt giới tính, giai đoạn bệnh

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh có kèm ung thư cơ quan khác
- Mẫu mô tách chiết không đạt chất lượng

Thiết kế và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả.

Xác định đột biến gen EGFR, KRAS bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới trên hệ thống máy giải trình tự gen thế hệ mới NextSeq (Illumina).

Xử lý và phân tích số liệu. Dữ liệu từ nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.

Vấn đề Y đức. Nghiên cứu đã thông qua hội đồng Y đức theo quyết định số 88/GCN-HĐĐĐ ngày 29 tháng 9 năm 2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian tháng 01 năm 2019 đến tháng 7/2022, chúng tôi thu thập số liệu của 111 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UTPKTBN tham gia nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

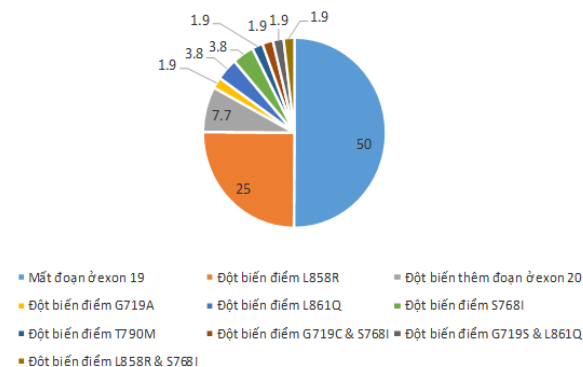
Yếu tố	Số lượng mẫu	Tỷ lệ %	Đột biến EGFR		Không đột biến EGFR		Đột biến KRAS		Không đột biến KRAS	
			Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng mẫu	Tỷ lệ %

			mẫu		mẫu		mẫu			
Tổng số	111	100%	52	46,8%	59	53,2%	16	14,4%	95	85,6%
Độ tuổi										
<60	37	33,3%	31	27,9%	6	5,4%	2	1,8%	35	31,5%
≥60	74	66,7%	21	18,9%	53	47,7%	14	12,6%	60	54,1%
			OR: 13,04, p<0,001				OR: 0,24, p<0,001			
Giới tính										
Nữ	48	43,2%	31	27,9%	17	15,3%	0	0,0%	48	43,2%
Nam	63	56,8%	21	18,9%	42	37,8%	16	14,4%	47	42,3%
			OR: 3,65, 13,04,p<0,001				OR: 0, p<0,001			
Mô bệnh học										
Carcinôm tế bào tuyến	105	94,6%	51	45,9%	54	48,6%	16	14,4%	89	80,2%
Carcinôm tế bào gai	6	5,4%	1	0,9%	5	4,5%	0	0,0%	6	5,4%
			OR: 4,72, p<0,001				OR:1,08, p<0,001			
Di căn										
Có	39	35,1%	18	16,2%	21	18,9%	6	5,4%	33	29,7%
Không	72	64,9%	33	29,7%	39	35,1%	10	9,0%	62	55,9%
			OR:1,01, p<0,001				OR: 1,13, p<0,001			

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là $63,7 \pm 11,8$; giới tính nam chiếm ưu thế (56,8%) và chủ yếu là Carcinôm tế bào tuyến (94,6%), tỷ lệ di căn là 35,1% chủ yếu là di căn não và di căn xương. Đối với đột biến EGFR có xu hướng phổ biến ở nữ giới, lứa tuổi <60 và chủ yếu ở nhóm Carcinôm tế bào tuyến. Trong khi đó đột biến KRAS có xu hướng phổ biến ở nam giới, lứa tuổi ≥60 và nhóm Carcinôm tế bào tuyến, có xu hướng di căn hơn đột biến EGFR.

Kết quả phát hiện đột biến gen ở bệnh nhân UTPKTBN

Phân bố các loại đột biến EGFR



Hình 1. Phân bố các loại đột biến EGFR

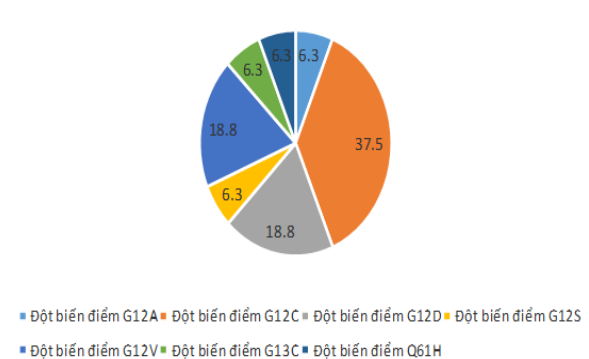
Nhận xét: Trong 52 bệnh nhân có đột biến EGFR, có 26 bệnh nhân (50%) có đột biến mất đoạn ở exon 19. Đột biến điểm L858R được tìm thấy ở 13 bệnh nhân (25%). Đột biến thêm đoạn ở exon 20 được tìm thấy ở 4 bệnh nhân (7,7%). Các đột biến điểm khác chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 2. Tỷ lệ đột biến EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN

	Tỷ lệ
NC này	46,8%(52/111)
Đặng Huỳnh Anh Thư (2021) [4]	25,1%(14/55)
Dan Li (2020) [5]	57,7%(510/884)
Maria Colombino (2019) [6]	12,6%(181/1440)

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến EGFR là 46,8% (52/111), cao hơn so với nghiên cứu của Đặng Huỳnh Anh Thư (2021) và Maria Colombino (2019) nhưng thấp hơn so với nghiên cứu Dan Li (2020).

Phân bố các loại đột biến KRAS



Hình 2. Phân bố các loại đột biến KRAS

Nhận xét: Trong 16 bệnh nhân có đột biến KRAS, có 6 bệnh nhân (37,5%) có đột biến điểm G12C. Mỗi đột biến điểm G12D và G12V được tìm thấy ở 3 bệnh nhân (18,8%). Các đột biến điểm khác chiếm tỷ lệ thấp chỉ tìm thấy ở 1 bệnh nhân.

Bảng 3. Tỷ lệ đột biến KRAS ở bệnh nhân UTPKTBN

	Tỷ lệ
NC này	14,4%(16/111)
Đặng Huỳnh Anh Thư (2021)[4]	10,9%(6/55)
Dan Li (2020) [5]	10,3%(91/884)
Maria Colombino (2019) [6]	22,1% (231/1047)

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến KRAS là 14,4% (16/111) cao hơn so với nghiên cứu của Đặng Huỳnh Anh Thư (2021) và Dan Li (2020) nhưng thấp hơn so với nghiên cứu Maria Colombino (2019).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân UTPKTBN tham gia nghiên cứu. Trong 111 BN nghiên cứu thì có 63 BN nam (56,8%) và 48 BN nữ (43,2%), tỷ lệ nam so với nữ là 1,3/1. Về đặc điểm mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận lệ carcinôm tế bào tuyến chiếm đa số (94,6%), sau đó là carcinôm tế bào gai (7,2%). Tỷ lệ di căn chiếm 35,1% trong đó chủ yếu là di căn não và di căn xương. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu lại các quốc gia khác nhau, các kết quả phân tích đều cho thấy carcinôm tế bào tuyến là dạng tổn thương hay gặp nhất. Đối với đột biến EGFR có xu hướng phổ biến ở nữ giới, lứa tuổi <60 và chủ yếu ở nhóm Carcinôm tế bào tuyến. Trong khi đó đột biến KRAS có xu hướng phổ biến ở nam giới, lứa tuổi ≥60 và nhóm Carcinôm tế bào tuyến, có xu hướng di căn hơn nhóm có đột biến EGFR tương tự như nghiên cứu Lee B (2016) [7].

Kết quả phát hiện đột biến gen ở bệnh nhân UTPKTBN. Đột biến gen EGFR là dạng đột biến rất thường được gặp những người mắc bệnh ung thư phổi. Tỷ lệ đột biến gen EGFR dao động khoảng 5-15% ở người da trắng và khoảng 30% -58% ở bệnh nhân Đông Á. Những bệnh nhân ung thư phổi tế bào không nhỏ ở giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được điều trị bằng các thuốc ức chế tyrosin kinase [2]. Trong các trường hợp đột biến gen EGFR chúng tôi ghi nhận chủ yếu là đột biến mất đoạn exon 19 và L858R trên exon 21 đều liên quan đến khả năng đáp ứng tốt với TKIs. Các trường hợp đột biến khác chiếm tỷ lệ thấp. Trong ung thư phổi, đột biến gen KRAS chủ yếu xảy ra ở codon 12 và 13. Đột biến gen KRAS là một yếu tố tiên đoán không đáp ứng với điều trị bằng kháng thể đơn dòng chống EGFR cũng như với TKIs trong carcinôm tuyến của phổi. Nghiên cứu của chúng

tôi ghi nhận trong các trường hợp đột biến KRAS thì đột biến điểm G12C chiếm tỷ lệ cao nhất (37,5%). Thuốc Sotorasib đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ- FDA cấp phép điều trị với người bệnh mắc UTPKTBN giai đoạn tiến xa và di căn và có đột biến KRAS G12C và đã thất bại với ít nhất một phác đồ hoá chất [8].

V. KẾT LUẬN

Theo kết quả NGS, các đột biến được phát hiện ở gen EGFR (52/111, 46,8% bệnh nhân), KRAS (16/111, 14,4%). Đối với đột biến EGFR có xu hướng phổ biến ở nữ giới, lứa tuổi <60 và chủ yếu ở nhóm Carcinôm tế bào tuyến. Trong khi đó đột biến KRAS có xu hướng phổ biến ở nam giới, lứa tuổi ≥60 và nhóm Carcinôm tế bào tuyến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, Hyuna và các cộng sự.** (2021), "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA: a cancer journal for clinicians. 71(3), tr. 209-249.
2. **Hsu, W. H., Yang, J. H., Mok, T. S., & Loong, H. H.** (2018). Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. Annals of Oncology, 29, i3-i9.
3. **Salgia, R., Pharaon, R., Mambetsariev, I., Nam, A., & Sattler, M.** (2021). The improbable targeted therapy: KRAS as an emerging target in non-small cell lung cancer (NSCLC). Cell Reports Medicine, 2(1), 100186.
4. **Đặng Huỳnh Anh Thư, Vũ Trần Thiên Quân, Lê Xuân Trường, Nguyễn Hoài Nghĩa** (2021), "Áp dụng sinh thiết lỏng phát hiện đột biến gen EGFR trên bệnh nhân UTPKTBN", Tạp chí Y học TP.HCM. 25(1), tr. 138-143.
5. **Colombino, M., Paliogiannis, P., Cossu, A., Santeufemia, D. A., Sini, M. C., Casula, M.,... & Palmieri, G.** (2019). EGFR, KRAS, BRAF, ALK, and cMET genetic alterations in 1440 Sardinian patients with lung adenocarcinoma. BMC pulmonary medicine, 19(1), 1-10.
6. **Li, D., Ding, L., Ran, W., Huang, Y., Li, G., Wang, C.,... & Xing, X.** (2020). Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in eastern China: A study of 884 patients based on NGS in a single institution. Thoracic cancer, 11(9), 2580-2589.
7. **Lee, B., Lee, T., Lee, S. H., Choi, Y. L., & Han, J.** (2016). Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6,595 lung cancers. Oncotarget, 7(17), 23874.
8. **Skoulidis, Ferdinandos và các cộng sự.** (2021), 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, chủ biên, Wolters Kluwer Health.