

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GENE *EGFR* VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN Ở PHỔI

Trần Nguyễn Song Toàn^{1}, Nguyễn Hà Phát¹, Nguyễn Thị Thanh Thảo¹
Trịnh Trung Hiếu¹, Hồ Phước Gia Bảo¹, Trần Ngọc Dũng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét tình trạng đột biến gene *EGFR* với sự bộc lộ PD-L1 của một số phân loại ung thư biểu mô tuyến ở phổi (UTBMTP). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 218 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến ở phổi bằng xét nghiệm mô bệnh học, được xét nghiệm PD-L1 và làm xét nghiệm đột biến gene *EGFR* tại Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/01/2022 - 31/8/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $65,17 \pm 10,19$, tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1, phân loại xâm nhập không chế nhầy chiếm 72,8%. Tỷ lệ phát hiện đột biến gene *EGFR* là 46,3%, tỷ lệ PD-L1 dương tính là 45,1%. **Kết luận:** Tỷ lệ phát hiện đột biến *EGFR* < 60 tuổi gặp nhiều hơn > 60 tuổi. Tỷ lệ PD-L1 < 60 tuổi bộc lộ PD-L1 cao hơn > 60 tuổi. Không có sự khác biệt về tình trạng đột biến và bộc lộ PD-L1 giữa hai giới. Tăng tỷ lệ đột biến gene *EGFR* ở các nhóm chù nang, nhú, vi nhú, lepidic và giảm ở nhóm đặc, keo, ruột. Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* cao hơn ở nhóm có mức độ biểu hiện PD-L1 thấp.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến ở phổi; Đột biến gene *EGFR*; Bộc lộ PD-L1.

THE RELATIONSHIP BETWEEN *EGFR* GENE MUTATION STATUS AND SOME HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA

Abstract

Objectives: To evaluate *EGFR* mutation status with PD-L1 expression in some lung adenocarcinoma subtypes. **Methods:** A retrospective and prospective study was conducted on 218 patients diagnosed with lung adenocarcinoma by histopathology,

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Nguyễn Song Toàn (5453010285@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 13/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 22/7/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i7.1342>

tested for PD-L1, and tested for *EGFR* mutations at the Department of Pathology, Forensic Medicine, Military Hospital 103 from January 1, 2022 to August 31, 2024. **Result:** The average age of patients was 65.17 ± 10.19 , the male:female ratio was 2.2:1, and the non-mucinous invasive subtype accounted for 72.8%. The rate of *EGFR* mutation detection was 46.3%, PD-L1 positive rate was 45.1%. **Conclusion:** The rate of *EGFR* mutation detection was higher in patients < 60 years of age than in patients > 60 years of age. The rate of PD-L1 < 60 years of age expressing PD-L1 was higher than in patients > 60 years of age. There was no difference in PD-L1 mutation status and expression by gender. The rate of *EGFR* mutation increased in the follicular, papillary, micropapillary, and lepidic groups and decreased in the solid, colloid, and intestinal groups. The rate of *EGFR* mutation was higher in the group with low PD-L1 expression levels.

Keywords: Lung adenocarcinoma; *EGFR* mutation; PDL-1 expression.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP), đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Theo Globocan (2020), UTP là loại ung thư phổ biến thứ hai và dẫn đầu về tỷ lệ tử vong, chiếm 18% tổng số ca tử vong do ung thư, vượt xa ung thư đại trực tràng và ung thư gan cộng lại [1]. Đến năm 2022, theo Globocan, UTP xếp thứ ba về số ca mới mắc, sau ung thư vú và ung thư gan, và đứng thứ hai về tỷ lệ tử vong, sau ung thư gan. Dù thứ hạng có giảm, số ca mắc mới và tử vong vẫn tăng so với các năm trước. Trong bối cảnh này, các phương pháp điều trị hiện đại như nhắm đích và liệu pháp miễn dịch đóng vai trò quan trọng. Để áp dụng hiệu quả, BN cần thực hiện các xét

nghiệm phân tử nhằm xác định dấu ấn sinh học dự đoán, hỗ trợ lựa chọn điều trị cá thể hóa. Trong điều trị nhắm đích, xét nghiệm đột biến gene *EGFR* nổi bật là cơ sở để sử dụng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) - phương pháp tiêu chuẩn cho BN UTP không tế bào nhỏ (KTBN) giai đoạn tiến triển [2]. Với liệu pháp miễn dịch, xét nghiệm PD-L1 bằng hóa mô miễn dịch là tiêu chuẩn để đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trên mẫu mô ung thư. Sự tương tác giữa PD-L1 trên tế bào ung thư và PD-1 trên tế bào T ngăn chặn khả năng tiêu diệt tế bào ung thư của tế bào miễn dịch. Các thuốc như kháng thể kháng PD-L1 giúp phá vỡ kết nối này, khôi phục chức năng tiêu diệt của tế bào T. Nhờ đó, các xét nghiệm phân tử đã trở thành công cụ không thể thiếu trong quản lý và điều trị

UTP hiện nay. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu trong nước về mối liên quan giữa *EGFR* và PD-L1, do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Nhận xét mối liên quan giữa tình trạng đột biến gene EGFR với mức độ bộc lộ PD-L1 và một số đặc điểm mô bệnh học UTBMTP.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 218 BN được chẩn đoán xác định UTBMTP bằng xét nghiệm mô bệnh học tại Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 từ ngày 01/01/2022 - 31/8/2024, được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch với PD-L1 và đột biến gene *EGFR*.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu (29 BN tiền cứu và 189 BN hồi cứu).

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu có chủ đích, thu thập dữ liệu về tuổi, giới tính, phân loại mô bệnh học (WHO 2021), đột biến gene *EGFR*, bộc lộ PD-L1.

* *Phương pháp tiến hành:*

Xét nghiệm đột biến gene *EGFR*: Tách DNA từ bệnh phẩm cố định trong parafin bằng kit AmoyDx (CE-IVD), khuếch đại gene *EGFR* bằng PCR, lai

sản phẩm với đầu dò đặc hiệu bằng kit *EGFR* XL StripAssay (ViennaLab).

Sử dụng kháng thể Leica 73-10 RMA, đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trên mô u ác tế bào u không bắt màu vàng nâu ở màng và bào tương tế bào). Dương tính (tế bào u bắt màu vàng nâu ở một phần hay toàn bộ chu vi màng tế bào). Tính điểm tỷ lệ % tế bào u (tumor proportion score - TPS) bằng tổng số tế bào u dương tính chia cho tổng số tế bào u, nhân với 100:

$$TPS = \frac{\text{Tế bào u bộc lộ dấu ấn PD-L1}}{\text{Tổng số tế bào u}} \times 100$$

Dựa vào kết quả điểm TPS, chia thành các nhóm: TPS < 1%; TPS 1 - 49% và TPS ≥ 50%. TPS < 1% được coi là âm tính.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 xử lý số liệu tìm mối liên hệ giữa sự biểu hiện *EGFR* với sự bộc lộ PD-L1 và một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến ở phổi.

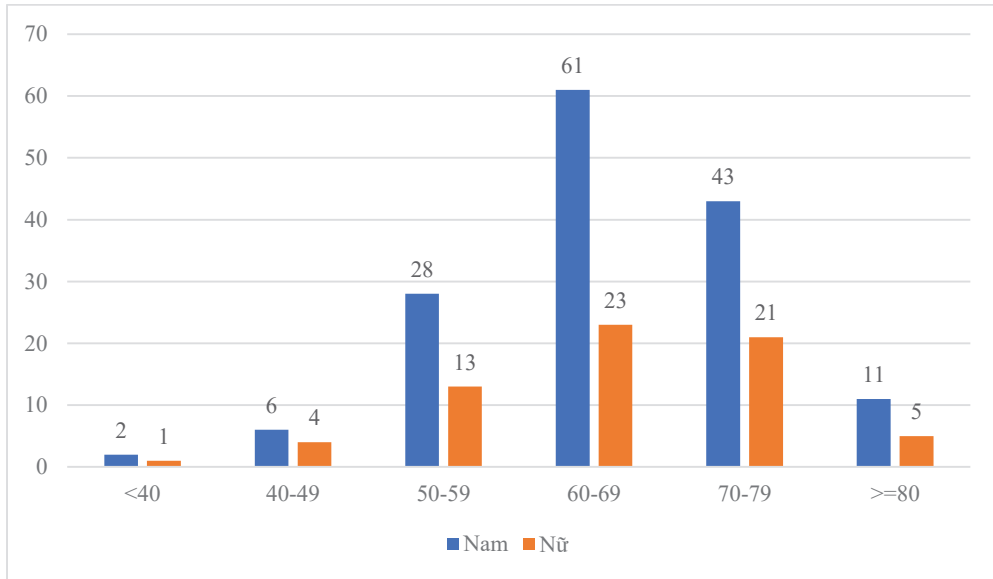
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết các số liệu, kết quả trong nghiên cứu là trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nào khác và không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm BN nghiên cứu

* Đặc điểm về giới tính, độ tuổi ($n = 218$):



Biểu đồ 1. Giới tính, tuổi BN ung thư biểu mô tuyến ở phổi.

Trong tổng số 218 BN nghiên cứu có 67 BN nữ (31%), 151 BN nam (69%). BN nam chiếm đa số, tỷ lệ nam:nữ là 2,2:1. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về tỷ lệ nam:nữ mắc UTP. Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Nguyên Cường, tỷ lệ nam:nữ là 3,6:1 [3]. Tỷ lệ nam cao vượt trội so với nữ một phần là do yếu tố nguy cơ hàng đầu gây UTP là hút thuốc. Tỷ lệ nam cao hơn nữ cũng thường gặp ở khu vực các quốc gia đang phát triển, còn tại các nước phát triển, sự khác biệt về giới tính không chênh lệch rõ như vậy [1].

Tuổi trung bình của nhóm BN là $65,175 \pm 10,19$, gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 60 - 69 (38,5%). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Phùng Quang Thịnh (57 tuổi) [4]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trên 320 BN UTP KTBN của tác giả Phạm Văn Luận (2017), tỷ lệ BN > 60 chiếm đa số (62,2%) [5]. Nhìn chung các nghiên cứu đều cho thấy UTP gặp ở lứa tuổi cao, ít gặp ở tuổi trẻ, tuổi trung bình của nữ cao hơn nam.

* Kết quả subtype mô bệnh học UTBMTP:

Bảng 1. Kết quả subtype mô bệnh học.

Đặc điểm mô bệnh học	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tuyến	173	100
Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập không chế nhầy	126	72,8
Ung thư biểu mô tuyến Lepidic	4	2,3
Ung thư biểu mô tuyến chùm nang	57	32,9
Ung thư biểu mô tuyến nhú	18	10,4
Ung thư biểu mô tuyến vi nhú	4	2,3
Ung thư biểu mô tuyến đặc	43	24,9
Ung thư biểu mô tuyến dạng keo	3	1,7
Ung thư biểu mô tuyến bào thai	0	0
Ung thư biểu mô tuyến thể ruột	2	1,2

Trong 173/218 ca UTBMTP, thể xâm nhập không chế nhầy chiếm ưu thế (72,8%) với 5 subtype: Chùm nang (32,9%), đặc (24,9%), nhú (10,4%), Lepidic (2,3%) và vi nhú; tiếp theo là thể không đặc hiệu (NOS) 24,3% và những trường hợp keo, ruột; không ghi nhận các thể xâm lấn tối thiểu, nhầy xâm nhập hay bào thai. Tỷ lệ xâm nhập cao phù hợp với Phạm Văn Luận (2017) [5]. So với WHO 2021, Lepidic thấp (2,3% vs 5 - 10%) [1]

có thể liên quan yếu tố di truyền hoặc tỷ lệ hút thuốc thấp ở nữ Việt Nam trong khi tỷ lệ đặc (24,9%) thấp hơn nghiên cứu Pioneer châu Á (64,2%). So với nghiên cứu của Phùng Quang Thịnh (2012), nghiên cứu của chúng tôi thấy nhú thấp hơn (10,4% vs 28,6%) nhưng chùm nang và đặc lại cao hơn (32,9% vs 15,6% và 24,9% vs 9,4%); tỷ lệ NOS tương đương, và không ghi nhận thể nhầy hay bào thai như Phùng Quang Thịnh [4].

2. Bộc lộ PD-L1 và tình trạng đột biến gene *EGFR* ở BN UTBMTP

Bảng 2. Đặc điểm tình trạng đột biến gene *EGFR*, bộc lộ PD- L1.

Đặc trưng	Giá trị, n (%)
Đột biến <i>EGFR</i>	Dương tính
	101 (48,8)
	Âm tính
	106 (51,2)
PD-L1	< 1
	50 (54,9)
	1 - 49
	20 (22)
	≥ 50
	21 (23,1)

Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,3%, so với 41,2% trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa [7]. Toàn cầu, đột biến gene *EGFR* tập trung ở exon 18 - 21, liên quan đáp ứng *EGFR*-TKIs, gặp nhiều ở BN châu Á, nữ, adenocarcinoma và không hút thuốc (30 - 64,2% ở châu Á, thấp hơn ở châu Âu) [8]; khác biệt giữa các nghiên cứu thường do chủng tộc, phương pháp phát hiện và quy mô mẫu. Vì vậy, xét nghiệm đột biến gene *EGFR* là bắt buộc để lựa chọn liệu pháp nhắm trúng đích.

Tỷ lệ biểu lộ PD-L1 ở BN UTP KTBN dao động 18 - 80%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 48,5% BN dương tính (TPS $\geq$ 1%), trong đó 23,1% có TPS $\geq$ 50% và 22% TPS 1 - 49%. Tác giả Konrad và CS ghi nhận 32,5% BN $\geq$ 1% (10,6% $\geq$ 50%) [6]. Tác giả Chen và CS cho thấy theo thang IRS 65,3% dương tính, Cooper và CS chỉ xem $\geq$ 50% là dương tính (32%), còn Tang và CS dùng ngưỡng $\geq$ 5% (65,9%). Sự sai khác này chủ yếu do khác biệt kháng thể (22C3, 22 - 8, SP142, SP263), thang điểm, ngưỡng cắt và kích thước/mẫu sinh thiết không đại diện.

Bảng 3. Mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 với tuổi, giới tính.

Đặc điểm		Điểm tỷ lệ u (TPS)						p	Spearman
		< 1		1 - 49		≥ 50			
		n	%	n	%	n	%		
Tuổi	< 60	11	50	2	9,1	9	40,9	0,042	-0,121
	≥ 60	39	56,5	18	26,1	12	17,4		
Giới tính	Nữ	16	66,7	4	16,7	4	16,7	0,404	0,137
	Nam	34	50,7	16	23,9	17	25,4		

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm < 60 tuổi cao hơn nhóm từ $\geq$ 60 tuổi (p = 0,042). Về giới tính, nam giới có tỷ lệ dương tính PD-L1 là 73,6% (34 BN TPS $\geq$ 50%), cao hơn nữ giới (26,4%), nhưng không có khác biệt ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2016) [7].

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến gene *EGFR* với tuổi, giới tính.

Đặc điểm		Đột biến gene <i>EGFR</i>				p	Phi
		Đột biến		Không đột biến			
		n	%	n	%		
Tuổi	< 60	37	69,8	16	30,2	0	-0,247
	≥ 60	64	41,6	90	58,4		
Giới tính	Nữ	51	78,5	14	21,5	0	-0,402
	Nam	50	35,2	92	64,8		

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ đột biến gene *EGFR* với tuổi và giới tính trong đó tỷ lệ đột biến gene *EGFR* cao hơn ở nhóm < 60 tuổi và nữ giới và thấp hơn ở nhóm ≥ 60 tuổi và nam giới. So sánh với nghiên cứu của Chen và CS cho thấy sự tương đồng về tỷ lệ đột biến ở hai giới (nữ cao hơn nam), tuy nhiên, có sự khác biệt về tuổi trong khi nghiên cứu của chúng tôi khi tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, còn nghiên cứu của Chen và CS thì không có sự khác biệt [9].

Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng đột biến gene *EGFR* với bộc lộ PD-L1 và dưới type mô bệnh học ở BN UTBMTP.

Yếu tố		Đột biến gene <i>EGFR</i>		p	Hệ số
		Dương tính	Âm tính		
		n (%)	n (%)		
PD-L1	< 1	27 (62,8)	16 (37,2)	0,046	-0,272
	1 - 49	6 (37,5)	10 (62,5)		
	≥ 50	7 (33,3)	14 (66,7)		
Subtype	Chùm nang	35 (62,5)	21 (37,5)	0,001	0,365
	Lepidic	3 (100)	0		
	Nhú	12 (70,6)	5 (29,4)		
	Vi nhú	3 (75)	1 (25)		
	Đặc	10 (25,6)	29 (74,4)		
	NOS	21 (52,5)	19 (47,5)		
	Keo	1 (33,3)	2 (66,7)		
	Ruột	0	3 (100)		

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gene *EGFR* và phân bố subtype mô bệnh học ($p = 0,001$; hệ số = 0,346). Nhóm có tỷ lệ đột biến cao là Lepidic (100%), vi nhú (75%), nhú (70,6%) và chùm nang (62,5%). Ngược lại, tỷ lệ đột biến thấp nhất ở các nhóm đặc (25,6%), keo (33,3%), và ruột (0%). So sánh với Tác giả Chen và CS (2014), tỷ lệ đột biến tổng thể thấp hơn (51,8% so với 59,7%), nhưng tương đồng ở thể nhú (70,6 - 70,7%) và chùm nang (62,5 - 69,5%), thấp ở thể đặc (22,5 - 25,6%). Số lượng mẫu nhỏ ở các thể vi nhú, keo, lepidic gây hạn chế so sánh. Kết quả gợi ý xu hướng tăng đột biến gene *EGFR* ở subtype chùm nang, nhú, vi nhú, Lepidic và giảm ở thể đặc, keo, ruột, tương đồng với nghiên cứu của Chen và CS [9]. Ngoài ra, đột biến gene *EGFR* có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với mức độ bộc lộ PD-L1 (hệ số = -0,272; $p = 0,046$), tức đột biến gene *EGFR* càng cao thì PD-L1 càng thấp. So sánh với nghiên cứu của Li và CS cũng cho thấy tỷ lệ đột biến gene *EGFR* thấp hơn ở nhóm có PD-L1 cao và ngược lại, cho thấy sự tương đồng giữa hai nghiên cứu [10].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu phân loại mô bệnh học, sự bộc lộ PD-L1, đột biến gene *EGFR* trên 218 BN ung thư biểu mô tuyến ở phổi, chúng tôi rút ra một số kết luận:

Tuổi trung bình của nhóm BN là $65,17 \pm 10,19$, đa số ở nhóm > 60 tuổi; nam giới chiếm ưu thế (tỷ lệ nam:nữ $\approx 2,2:1$). Về mô học, ung thư biểu mô tuyến xâm nhập không chế nhầy là phổ biến nhất, tiếp theo là thể tuyến NOS thể keo và thể ruột. Tỷ lệ PD-L1 dương tính cao hơn ở BN < 60 tuổi, không phân biệt theo giới tính. Đột biến gene *EGFR* gặp nhiều hơn ở nữ và nhóm < 60 tuổi, tập trung chủ yếu ở các thể chùm nang, nhú, vi nhú và Lepidic, trong khi ít hơn ở các thể đặc, keo và ruột. Có mối liên quan nghịch giữa biểu hiện PD-L1 và tần suất đột biến gene *EGFR*: Nhóm có PD-L1 thấp thường có đột biến gene *EGFR* cao và ngược lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, FJ, Siegel RL et al, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Cli.* 2021; 71:209-249.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Quyết định số 4825/QĐ-BYT. 2018.
3. Phạm Nguyên Cường. Nghiên cứu mô bệnh học ung thư biểu mô phổi có ứng dụng phân loại IASLC 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi. Đại học Y Hà Nội. 2015.

4. Phùng Quang Thịnh. Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì trong ung thư biểu mô tuyến của phổi. Đại học Y Hà Nội. 2012.

5. Phạm Văn Luận. Tỷ lệ đột biến gene *EGFR* và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở 320 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108*. 2017; 12(9):192-197.

6. Pawelczyk K., Piotrowska A, Ciesielska U, et al. Role of PD-L1 Expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(824).

7. Mai Trọng Khoa. Xác định đột biến gene EGRF trên bệnh nhân ung thư

phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2016; 2(1):235-242.

8. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J. Natl Cancer Inst*. 2005; 97:339-346.

9. Chen Z, et al. Correlation of *EGFR* mutation and histological subtype according to the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(11): 8039-8045.

10. L Li, CG, L Guo, H Dai, J Ying, Y Gao. PD-L1 Expression in primary lung adenocarcinoma and its relation with *EGFR*/KRAS mutation and clinicopathological features. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13:761.