

NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN BẢNG GEN LIÊN QUAN ĐIỀU TRỊ ĐÍCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI NGƯỜI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Trang¹, Lê Tú Linh^{1,2}, Đinh Văn Lượng²
Nguyễn Xuân Đại¹, Nguyễn Hồng Quang³, Lê Thị Minh Phương^{1,4,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phổi Trung Ương

³Trường Công nghệ thông tin và truyền thông, Đại học Bách khoa Hà Nội

⁴Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Ung thư phổi vẫn đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Cá nhân hóa điều trị dựa trên dữ liệu giải trình tự của từng bệnh nhân góp phần tích cực trong cải thiện triệu chứng và thời gian sống của bệnh nhân. Việc phát triển bảng gen, tức là danh sách các gen cần được xem xét trong việc chẩn đoán và điều trị, trở thành một nhiệm vụ cần thiết để tăng cường hiệu quả của điều trị cá nhân hóa đối với ung thư phổi. Nghiên cứu khảo sát cơ sở dữ liệu COSMIC và CIVic về đột biến gen liên quan đến bệnh ung thư phổi trên thế giới để xây dựng bảng gen. Sử dụng bảng đó để khảo sát dữ liệu giải trình tự của một số bệnh nhân tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Kết quả xây dựng được bảng giải trình tự liên quan đến điều trị đích cho bệnh nhân ung thư phổi bao gồm 16 gen AKT1, AKT2, ALK, BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), HRAS, KRAS, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PIK3CA, RET, ROS1, TP53. Biến đổi gen liên quan đến điều trị đích được phát hiện ở 43% bệnh nhân trẻ tuổi và 62% bệnh nhân lớn tuổi. Các biến đổi gen được phát hiện ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi tập trung ở các gen đóng vai trò cốt lõi trong hình thành khối u (driver gene) bao gồm: EGFR 28,6%, ALK 14%. Trong khi ở bệnh nhân lớn tuổi còn mang các biến đổi khác như KRAS 24%, PIK3CA (4%).

Từ khóa: Bảng gen, Giải trình tự thế hệ mới, Ung thư phổi.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến và gây tử vong cao nhất trên thế giới.¹ Theo thống kê, tại Việt Nam ung thư phổi đứng hàng thứ nhất trong 10 loại ung thư thường gặp trên cả hai giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.^{2,3}

Trong thập kỷ qua, nhờ sự phát triển của công nghệ giải trình tự thế hệ mới, hàng loạt biến đổi trên các gen có liên quan đến ung thư phổi tế bào không nhỏ đã được phát hiện, tiêu biểu như các gen ALK, BRAF, EGFR, KRAS,

MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, RET, ROS...⁴

Trong số các đột biến gen này, một số đột biến đã được nghiên cứu kỹ ở mức độ gen (trật tự các nucleotide) và ở mức độ protein (trình tự các axit amin trong chuỗi polypeptit của protein). Các đột biến này ảnh hưởng nhất định tới đáp ứng thuốc, trong đó một số đột biến làm giảm độ nhạy đối với điều trị đích, nhưng một số đột biến lại làm giảm cũng như chưa rõ ý nghĩa lâm sàng hoặc vẫn đang được thử nghiệm lâm sàng.⁵

Việc xác định các đột biến gen dự đoán khả năng đáp ứng thuốc điều trị đích các bệnh ung thư tại Việt Nam vẫn đang là một vấn đề cấp thiết khi chưa có đầy đủ cơ sở dữ liệu (CSDL) về đột biến gen liên quan đến điều trị đích cá thể hoá cho người Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến

Tác giả liên hệ: Lê Thị Minh Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phuongltm.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận: 17/05/2024

Ngày được chấp nhận: 30/05/2024

hành xây dựng một bảng gen đầy đủ phù hợp nhất có thể với người bệnh ung thư Việt Nam, để tránh bỏ sót những đột biến đáp ứng với điều trị đích cho người bệnh. Bảng gen là một tập hợp các gen liên quan đến một bệnh, một hội chứng hay một kiểu hình cụ thể, được thiết kế và xây dựng nhằm mục đích xác định đồng thời trình tự của các gen này qua một lần xét nghiệm. Các bảng gen phát triển bởi các phòng thí nghiệm phân tử đánh giá đồng thời một loạt các nguyên nhân di truyền tiềm năng của một hoặc nhiều các rối loạn nghi ngờ và làm giảm chi phí và thời gian cho việc xét nghiệm chẩn đoán. Các bảng gen cũng hữu ích cho việc chẩn đoán các rối loạn với tính di truyền phức tạp và khó nhận diện qua các triệu chứng lâm sàng. Các bảng cho các rối loạn liên quan đến kiểu hình có thể làm tăng khả năng định danh tương tác di truyền ngầm. Do đó, việc ưu tiên sử dụng bảng gen hơn so với việc giải mã toàn bộ exome và genome nhằm đạt hiệu quả tối đa trong việc phủ các gen cần xem xét và tránh những phát hiện không cần thiết. Các bảng gen giải trình tự là một công cụ chẩn đoán mạnh mẽ cho rất nhiều tình trạng liên quan đến rối loạn về di truyền. Sự phát triển của kỹ thuật giải trình tự gen hiện nay giúp cho bảng gen trở nên linh động, hiệu quả và mang lại nhiều lợi ích về kinh tế.⁶

Sau khi xây dựng được bảng gen liên quan đến bệnh ung thư phổi, chúng tôi bước đầu nghiên cứu sử dụng bảng để phân tích kết quả giải trình tự trên một số bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm này tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Mục tiêu của nghiên cứu là:

1. Xây dựng thư viện gen đặc thù liên quan điều trị đích ở bệnh nhân ung thư phổi người Việt Nam.

2. Xác định tỷ lệ đột biến gene của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Việt Nam trong thư viện gen đã xác định.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Mục tiêu 1: Các tài liệu hướng dẫn điều trị bệnh ung thư phổi của Bộ Y tế Việt Nam và của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI - National Cancer Institute), Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN - National Comprehensive Cancer Network).

- Các cơ sở dữ liệu về các đột biến liên quan đến ung thư và thuốc điều trị: COSMIC, CIViC...

COSMIC (the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) là nguồn tài nguyên lớn nhất và toàn diện nhất thế giới về các đột biến soma liên quan đến các bệnh ung thư gặp trên con người. Cơ sở dữ liệu tại COSMIC được cập nhật công bố bởi các chuyên gia lớn nhất trên thế giới, thường xuyên cập nhật các dữ liệu mới nhất liên quan đến các đột biến soma ở người. Do đó, đây là nguồn dữ liệu quan trọng và đáng tin cậy được sử dụng trong nghiên cứu về di truyền ung thư trên thế giới.

CIViC là một nguồn dữ liệu web truy cập mở, mã nguồn mở, vận hành bởi cộng đồng về các Diễn dịch lâm sàng cho các đột biến ung thư, cung cấp thông tin thuốc điều trị cá thể hóa bằng cách cung cấp một diễn đàn học thuật nhằm phổ biến kiến thức và thúc đẩy các thảo luận về tầm quan trọng lâm sàng của các biến đổi genome ung thư.

Mục tiêu 2: Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chỉ định thực hiện xét nghiệm giải trình tự thế hệ mới từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2023.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư khác di căn phổi.
- Bệnh nhân mắc đồng thời ung thư phổi và ung thư khác.

2. Phương pháp**Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 6/2023 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Phổi Trung ương.

Cỡ mẫu nghiên cứu**Quy trình nghiên cứu**

Mục tiêu 1: Tại thời điểm nghiên cứu, cơ sở dữ liệu của COSMIC có 107.464 dữ liệu bệnh nhân ung thư phổi.

Mục tiêu 2: Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ.

Từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 12 năm 2023, chúng tôi thu thập được dữ liệu của 39 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.



Sơ đồ 1. Quy trình nghiên cứu

Xử lý số liệu

Bước 1: Xác định mối quan hệ gen-đột biến-thuốc đích và khả năng đáp ứng thuốc đích trong điều trị ung thư phổi dựa vào Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi của Bộ Y tế Việt Nam và hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư

Toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN - National Comprehensive Cancer Network).

Bước 2: Sử dụng AI thống kê các nghiên cứu lâm sàng sử dụng thuốc điều trị đích trong ung thư phổi trên các cơ sở dữ liệu COSMIC, CIVic... để bổ sung thêm mối quan hệ gen-đột

biến-thuốc đích và khả năng đáp ứng thuốc đích trong điều trị UTPT.

Bước 3: Xác định tình trạng cấp phép của thuốc.

- Tra trên trang web của Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế Việt Nam để xác định các thuốc được Bộ Y tế cấp phép lưu hành tại Việt Nam:

<https://dichvucong.dav.gov.vn/congbothuoc/index>

- Tra trên trang web của FDA để xác định các thuốc được FDA phê duyệt:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

- Tra trên các web tra cứu thuốc lưu hành tại một số quốc gia khác (Anh, Úc, Canada, Pháp, Đức, Trung Quốc, Nhật Bản...).

Bước 4: Kết hợp các yếu tố: mối quan hệ gen-đột biến-thuốc đích, khả năng đáp ứng thuốc đích và tình trạng cấp phép của thuốc để xác định thứ tự ưu tiên lựa chọn bằng gen.

Xác định trình tự mồi của các gen khảo sát sử dụng công cụ Primer-BLAST.

Xử lý số liệu

Nhập số liệu và làm sạch, phân tích và xử lý số liệu trên phần mềm MS - Excel 2013. Phân tích bối cảnh bộ gen của bệnh nhân dựa trên phần mềm R 4.3.2, sử dụng gói ComplexHeatmap. Phân tích OR và kiểm định sự khác biệt trên phần mềm SPSS 22.0.

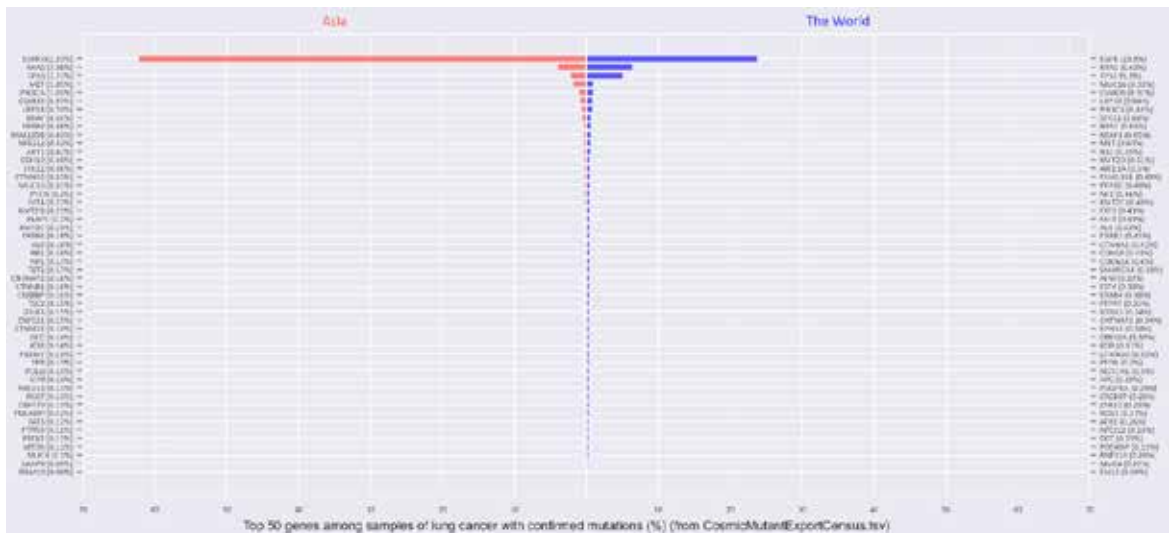
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 912/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 11 tháng 05 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

1. Xây dựng bảng gen liên quan đến bệnh ung thư phổi

Sau khi phân tích dữ liệu của 107.464 trường hợp bệnh nhân ung thư phổi được công bố trên cơ sở dữ liệu COSMIC, nhóm nghiên cứu xác định top 50 gen có tần số biến đổi trên gen cao nhất, kết quả thể hiện ở biểu đồ sau:



Biểu đồ 1. Biểu đồ top 50 gen có mức độ đột biến cao nhất ở bệnh nhân ung thư phổi theo dữ liệu của Cosmic

Những gen phổ biến nhất liên quan đến bệnh ung thư phổi bao gồm *EGFR*, *KRAS*, *TP53*, *MET*, *PIK3CA*. Ở quần thể người châu Á, tần suất mang biến đổi trên gen *EGFR* là 62,23%, cao hơn đáng kể so với quần thể chung (23,8%). Trong khi tần suất mang biến đổi trên gen *KRAS* và *TP53* thấp hơn khi xét chung trên toàn thế giới (3,98% và 2,27% so với 6,42% và 5,1%).

Dựa trên top 50 gen có tần số biến đổi trên gen cao nhất này, chúng tôi đối chiếu khuyến

cáo của Bộ Y tế và các tổ chức quốc tế như Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ NCI (National Cancer Institute), Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia - The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) cũng như các thử nghiệm lâm sàng về các thuốc điều trị đích liên quan đến bệnh ung thư phổi để xác định các gen có giá trị nhất với điều trị bệnh ung thư phổi, chúng tôi lựa chọn được bảng gồm 16 gen với vị trí xác định trên nhiễm sắc thể như sau:

Bảng 1. Bảng gene liên quan đến điều trị ung thư phổi

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí trên nhiễm sắc thể
1	<i>AKT1</i>	NST 14	14q32.33
2	<i>AKT2</i>	NST 19	19q13.2
3	<i>ALK</i>	NST 2	2p23.2-p23.1
4	<i>BRAF</i>	NST 7	7q34
5	<i>EGFR</i>	NST 7	7p11.2
6	<i>ERBB2 (HER2)</i>	NST 17	17q12
7	<i>HRAS</i>	NST 11	11p15.5
8	<i>KRAS</i>	NST 12	12p12.1
9	<i>MET</i>	NST 7	7q31.2
10	<i>NTRK1</i>	NST 1	1q23.1
11	<i>NTRK2</i>	NST 9	9q21.33
12	<i>NTRK3</i>	NST 15	15q25.3
13	<i>PIK3CA</i>	NST 3	3q26.32
14	<i>RET</i>	NST 10	10q11.21
15	<i>ROS1</i>	NST 6	6q22.1
16	<i>TP53</i>	NST 17	17p13.1

2. Kết quả về trình tự môi

Sử dụng công cụ Primer BLAST nhóm nghiên cứu xác định được trật tự môi của các gen khảo sát. Bảng sau minh họa trình tự môi

của gen *EGFR*. Trình tự môi tương ứng với các gen khác đã được thiết kế và tối ưu theo quy trình tương tự.

Bảng 2. Trình tự mỗi của gen EGFR

Exon		Trình tự mỗi	Chiều dài		
			đoạn mỗi (bp)	Tm (°C)	%GC
Exon 1	Mỗi xuôi	CCCCTGACTCCGTCCAGTAT	20	60,40	60,0
	Mỗi ngược	CTTTTCCTCCAGAGCCCGAC	20	60,39	60,0
Exon 2	Mỗi xuôi	ACGAGTAACAAGCTCACGCA	20	59,97	50,0
	Mỗi ngược	CCAAGGACCACCTCACAGTT	20	59,53	55,0
Exon 3	Mỗi xuôi	CCAGGAGGTGGCTGGTTATG	20	60,11	60,0
	Mỗi ngược	CAGCTCCTTCAGTCCGTTT	20	59,96	55,0
Exon 4	Mỗi xuôi	AACGTGGAGAGCATCCAGTG	20	60,04	55,0
	Mỗi ngược	CCCAGGTGGTTCTGGAAGTC	20	59,96	60,0
Exon 5	Mỗi xuôi	GCCAAAAGTGTGATCCAAGC	20	57,93	50,0
	Mỗi ngược	CAGTTCTCCTCTCCTGCACC	20	59,75	60,0
Exon 6	Mỗi xuôi	AATCATCTGTGCCCAGCAGT	20	59,67	50,0
	Mỗi ngược	CCTGCAGCACACTGGTTGT	19	60,83	57,89
Exon 7	Mỗi xuôi	GCAAATTCGAGACGAAGCC	20	59,90	55,0
	Mỗi ngược	CTGTATTTGCCCTCGGGT	20	60,03	55,0
Exon 8	Mỗi xuôi	TATGTGGTGACAGATCACGGC	21	60,13	52,38
	Mỗi ngược	AAGGCCCTTCGCACTTCTTA	20	59,31	50,0
Exon 9	Mỗi xuôi	TGTGTAACGGAATAGGTATTGGTG	24	58,58	41,67
	Mỗi ngược	GGAGATCGCCACTGATGGAG	20	59,97	60,0
Exon 10	Mỗi xuôi	TCCTTCACACATACTCCTCCTCT	23	59,99	47,83
	Mỗi ngược	CTGTGATTTCTTTACGGTTTTCA	24	57,93	37,50
Exon 11	Mỗi xuôi	TTTGCTGATTCAGGCTTGGC	20	59,40	50,0
	Mỗi ngược	TCCTGCCGCGTATGATTTCT	20	59,54	50,0
Exon 12	Mỗi xuôi	TTCTCTTGACGTCGTCAGCC	20	60,32	55,0
	Mỗi ngược	TTCTGACCGGAGGTCCCAA	20	60,77	55,0
Exon 13	Mỗi xuôi	AGGTCTGCCATGCCTTGTG	19	60,30	57,89
	Mỗi ngược	GTTGCACTTGTCCACGCATT	20	59,97	50,0
Exon 14	Mỗi xuôi	CCAAGGGAGTTTGTGGAGAACT	22	60,16	50,0
	Mỗi ngược	GTCCTGTGCAGGTGATGTTT	20	58,84	55,0

Exon		Trình tự mỗi	Chiều dài		
			đoạn mỗi (bp)	Tm (°C)	%GC
Exon 15	Mỗi xuôi	GTGTGCCCACTACATTGACG	20	59,20	55,0
	Mỗi ngược	CTGCGTACTTCCAGACCAGG	20	60,11	60,0
Exon 17	Mỗi xuôi	CCTAAGATCCCGTCCATCGC	20	60,04	60,0
	Mỗi ngược	CTTCGCATGAAGAGGCCGAT	20	60,53	55,0
Exon 18	Mỗi xuôi	GCTCCCAACCAAGCTCTCTT	20	59,96	55,0
	Mỗi ngược	TTATACACCGTGCCGAACGC	20	61,08	55,0
Exon 19	Mỗi xuôi	ACTCTGGATCCCAGAAGGTGA	21	59,92	52,38
	Mỗi ngược	TGGCTTTCGGAGATGTTGCT	20	59,96	50,0
Exon 20	Mỗi xuôi	CCTGGACTATGTCCGGGAAC	20	59,54	60,0
	Mỗi ngược	CTTTGCGATCTGCACACACC	20	60,11	55,0
Exon 21	Mỗi xuôi	CGTACTGGTGAAAACACCGC	20	59,77	55,0
	Mỗi ngược	TTCTTTCTCTTCCGCACCCA	20	59,24	50,0
Exon 22	Mỗi xuôi	ATCAAGTGGATGGCATTGGAATCA	24	60,88	41,67
	Mỗi ngược	CGTAGCTCCAGACATCACTCTG	22	60,22	54,55
Exon 23	Mỗi xuôi	GGGTGACCGTTTGGGAGTT	19	59,85	57,89
	Mỗi ngược	GAGGGAGGCGTTCTCCTTTC	20	60,11	60,0
Exon 24	Mỗi xuôi	GCCCAAAGTTCCGTGAGTTG	20	59,69	55,0
	Mỗi ngược	AATGACAAGGTAGCGCTGGG	20	60,39	55,0
Exon 25	Mỗi xuôi	CGAGTACCTCATCCCACAGC	20	59,90	60,0
	Mỗi ngược	GAGAGCTCAGGAGGGGAGTC	20	60,76	65,0
Exon 27	Mỗi xuôi	TGCAAAGCTGTCCCATCAAG	20	58,75	50,0
	Mỗi ngược	ACTGGGAGGAAGGTGTCGTC	20	61,19	60,0
Exon 28	Mỗi xuôi	AGTTCATCCAGGCCCAACTG	20	59,96	55,0
	Mỗi ngược	CAAAGCGTAAGGAGGGGGTT	20	59,96	55,0

Nhận xét: Trình tự mỗi của từng exon được xác định gồm mỗi xuôi và mỗi ngược, chiều dài đoạn mỗi dao động trong khoảng 19 - 24 nucleotide, nhiệt độ nóng chảy của mỗi thấp

nhất là 58,75°C, cao nhất là 61,19°C. %GC chủ yếu nằm trong khoảng 55 - 60%.

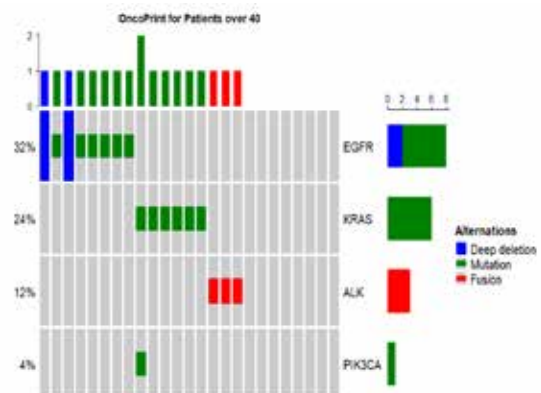
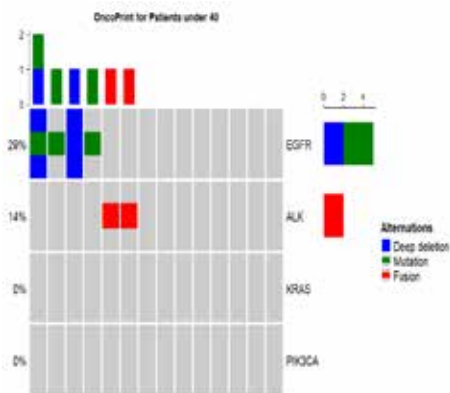
3. Xác định tỷ lệ đột biến gen của bệnh nhân Việt Nam trong thư viện gen đã xây dựng

Đặc điểm giới**Bảng 3. Đặc điểm giới của đối tượng tham gia nghiên cứu**

	Nhóm > 40 tuổi		Nhóm < 40 tuổi		p
	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	
Nữ	6	24	7	50	0,157
Nam	19	76	7	50	
Tổng	25	100	14	100	

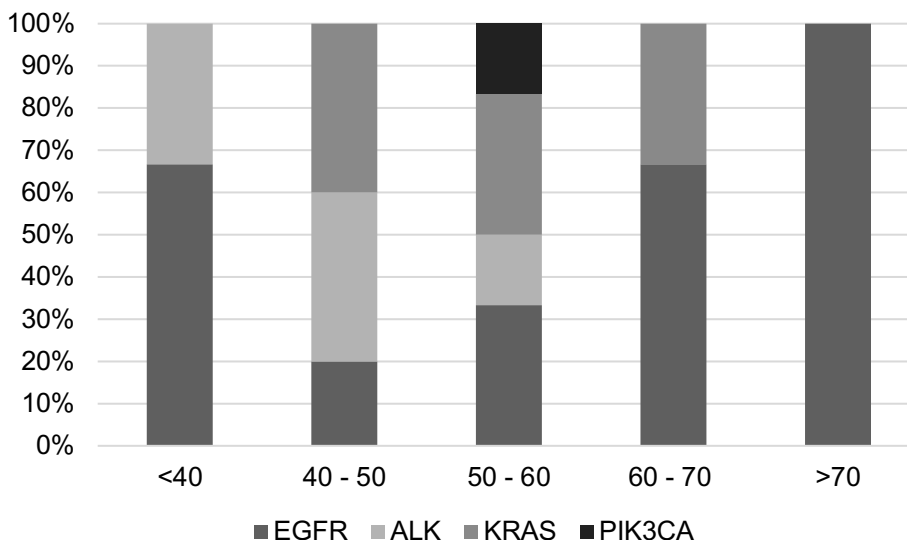
Ở nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi, bệnh nhân nữ chỉ chiếm 24% nhưng ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi tỷ lệ này đạt 50%. Tuy nhiên, $p < 0,157$

cho thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố giới tính giữa hai nhóm này.

Đặc điểm bộ gen bệnh nhân ung thư phổi**Biểu đồ 2. So sánh các biến thể giữa bệnh nhân ung thư phổi trẻ tuổi và bệnh nhân lớn tuổi**

Có 4 gen phổ biến được phát hiện ở bệnh nhân trẻ tuổi và lớn tuổi mắc ung thư phổi. Biến đổi gen liên quan đến điều trị đích được phát hiện ở 43% bệnh nhân trẻ tuổi và 62% bệnh nhân lớn tuổi. Có 1 bệnh nhân mang đồng thời 2 đột biến gen được phát hiện ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi và 1 bệnh nhân ở nhóm lớn tuổi. Biến đổi trên gen *EGFR* được phát hiện ở 4/14 bệnh

nhân trẻ tuổi (28,6%) và trong 8/25 mẫu bệnh nhân lớn tuổi (32%). 14% bệnh nhân trẻ tuổi và 12% bệnh nhân lớn tuổi mang biến đổi trên gen *ALK*. Những biến đổi trên gen *KRAS* được phát hiện ở 24% bệnh nhân lớn tuổi nhưng ở bệnh nhân trẻ tuổi không phát hiện trường hợp nào. Ngoài ra, 1 trường hợp bệnh nhân lớn tuổi mang biến đổi trên gen *PIK3CA* (4%).



Biểu đồ 1. Phân bố biến đổi bộ gen theo độ tuổi

Ở những bệnh nhân ung thư phổi trẻ tuổi (< 40 tuổi), các biến đổi trong bộ gen phổ biến nhất là biến đổi trên gen *EGFR* và *ALK*. Bệnh nhân càng lớn tuổi, tần suất xuất hiện thêm các biến đổi trên các gen khác càng cao.

IV. BÀN LUẬN

Khi số lượng đột biến gen phải xét nghiệm tăng lên, việc giải trình tự theo bảng bảng gene có thể phát hiện đồng thời nhiều gen liên quan đến ung thư đang trở thành xét nghiệm chính được sử dụng thay vì xét nghiệm đơn phân tử. Năm 2019, tại Nhật Bản đã phê duyệt bảng gene Oncomine CDx Target trong danh mục xét nghiệm phân tử thường xuyên đối với bệnh ung thư phổi, điều đó có nghĩa là xét nghiệm này có thể được sử dụng để chọn bệnh nhân sử dụng thuốc nhắm mục tiêu phân tử. Các biến đổi khảo sát được trong bảng gen này bao gồm đột biến trên gen *EGFR* (bao gồm L858R, T790M, và mất đoạn exon 19); *BRAF*, *KRAS*, *ERBB2*, *MET* exon 14 skipping mutations; và đột biến dung hợp gen *ALK*, *ROS1*, *RET* và *NTRK1/2/3*. Hai bảng khác là NCC OncoPanel và FoundationOne CDx, được chỉ định sử dụng trong Mạng lưới y học về gen ung thư

quốc gia và chỉ triển khai bị hạn chế ở những bệnh nhân đã hoàn thành hoặc dự kiến hoàn thành điều trị tiêu chuẩn.⁷ Tuy nhiên, theo một số nghiên cứu, so với xác định đột biến gen bằng phương pháp PCR truyền thống, độ chính xác của phương pháp giải trình tự thế hệ mới vẫn kém hơn một chút.⁸

Một nghiên cứu toàn diện của nhóm tác giả Fred R Hirsch, cho thấy các gen đột biến hay gặp trong ung thư phổi bao gồm: *KRAS* (25%), *EGFR*-sensitising (17%), *ALK* (7%), *EGFR* khác (4%), *MET* (3%), *HER2* (2%), *ROS1* (2%), *BRAF* (2%), *RET* (2%), *NTRK1* (1%), *PIK3CA* (1%), *MEK1* (1%) trong đó có 10/11 gen trùng với nghiên cứu của chúng tôi (trừ gen *MEK1*).⁹

Tại Việt Nam, một số đơn vị cũng đã triển khai xét nghiệm xác định biến đổi trên các gen liên quan đến điều trị đích bệnh ung thư phổi, phổ biến là phương pháp Realtime PCR xác định đột biến đặc hiệu trên gen *EGFR*. Một số bảng cũng được sử dụng cho ung thư phổi bao gồm biến đổi trên các gen *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, sắp xếp lại các gen *ALK*, *ROS1*... Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của các phương pháp giải trình tự, cơ sở dữ liệu về

đột biến gen liên quan đến bệnh ung thư phổi ngày càng được cập nhật, các thuốc điều trị mới không ngừng được nghiên cứu, cải tiến, ngày càng có nhiều gen mục tiêu được chứng minh có liên quan đến đáp ứng điều trị đích ở bệnh nhân ung thư phổi. Dựa trên cơ sở dữ liệu của COSMIC về hơn 100.000 trường hợp ung thư phổi trên toàn thế giới đồng thời sàng lọc các trường hợp ở khu vực châu Á, nghiên cứu của chúng tôi đề xuất 1 bảng gồm 16 gen có tỷ lệ gặp cao nhất, đồng thời liên quan đến thuốc điều trị đích đã được Bộ Y tế phê duyệt.

Để xác minh tính ứng dụng của bảng này, chúng tôi khảo sát trên dữ liệu giải trình tự của 39 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Ung thư phổi được mô tả là một bệnh không đồng nhất với mức độ đa dạng gen cao trong và giữa các khối u cũng như giữa các cá nhân mang khối u. Tất cả sự không đồng nhất như vậy quyết định sự tiến triển của bệnh và đáp ứng điều trị khác nhau. Bệnh nhân trẻ mắc ung thư phổi là một phân nhóm đặc biệt có đặc điểm lâm sàng riêng biệt, bao gồm tỷ lệ giới tính, mô bệnh học, giai đoạn bệnh và di căn não cao hơn so với bệnh nhân lớn tuổi. Hồ sơ bộ gen toàn diện của những bệnh nhân như vậy là cần thiết để trình bày chi tiết sự khác biệt về kiểu hình và cung cấp cái nhìn sâu sắc về các chiến lược điều trị.

Theo các nghiên cứu trước đó, một tỷ lệ lớn bệnh nhân ung thư phổi < 40 tuổi là phụ nữ. So với bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân trẻ dương tính với *EGFR* có xu hướng ít bị thay đổi đồng thời ở các gen gây ung thư hoặc gen ức chế khối u khác, bao gồm *PIK3CA*, *KRAS*, *BRAF*. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã báo cáo tần suất đột biến cao trong các driver gene ở những bệnh nhân trẻ tuổi mắc ung thư phổi không

tế bào nhỏ. Trong một nghiên cứu trên 2237 bệnh nhân được điều trị tại Viện Ung thư Dana Farber, trong số những bệnh nhân trẻ tuổi (< 40 tuổi), 32% có biểu hiện thay đổi ở *EGFR* và 19% ở *ALK*. Hơn nữa, những bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ ở độ tuổi trẻ hơn có khả năng xảy ra đột biến *EGFR* kinase ($p = 0,02$) và tái sắp xếp *ALK* ($p < 0,001$).¹⁰ Tương tự như vậy, Pan và cộng sự, trong một nghiên cứu bao gồm 252 bệnh nhân Trung Quốc ở độ tuổi 40, đã báo cáo lần lượt 40%, 34% và 14% sự thay đổi ở *EGFR*, *ALK* và *ROS1*. Trong khi những thay đổi của *EGFR* rơi vào những gì được mong đợi đối với nhóm dân số này, thì tỷ lệ thay đổi *ALK* và *ROS1* lại cao đáng kể.¹¹ gene mutations, and outcomes of patients with NSCLC (aged ≤ 40 years Tương tự như vậy, một nghiên cứu liên quan đến 7858 bệnh nhân ung thư phổi so sánh đột biến giữa các bệnh nhân ở độ tuổi 45 so với > 45 tuổi đã quan sát thấy tỷ lệ dung hợp gen *ALK*, *ROS1* và *RET* cao hơn, đột biến chèn *ERBB2* exon-20 và xóa *EGFR* exon-19 ở bệnh nhân trẻ tuổi. Sự phong phú của đột biến có thể hành động được ở những bệnh nhân trẻ tuổi cũng đã được báo cáo trong một đoàn hệ hồi cứu ở Israel.¹²

Nhìn chung, kiểu gen ung thư thể hiện xu hướng tăng tỷ lệ đột biến theo tuổi tác. Các đột biến ở *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* thể hiện sự gia tăng đáng kể nhất theo tuổi tác, tất cả đều được mô tả trước đây là ảnh hưởng đến tiên lượng.

Với kết quả khảo sát sơ bộ một số trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Phổi Trung ương, nhóm nghiên cứu thấy rằng đặc điểm các biến đổi gen trên tế bào soma ở những bệnh nhân trẻ tuổi có xu hướng khác biệt so với nhóm lớn tuổi hơn, do đó việc điều trị và tiên lượng ở những bệnh nhân này cũng có nhiều khác biệt. Để khẳng định điều này, cần các nghiên cứu sâu hơn trên cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Xây dựng thành công bảng gen liên quan đến điều trị đích bệnh nhân ung thư phổi. Biến đổi gen liên quan đến điều trị đích được phát hiện ở 43% bệnh nhân trẻ tuổi và 62% bệnh nhân lớn tuổi. Các biến đổi gen được phát hiện ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi tập trung ở các gen đóng vai trò cốt lõi trong hình thành khối u (driver gene) bao gồm: EGFR 28,6%, ALK 14%. Trong khi ở bệnh nhân lớn tuổi còn mang các biến đổi khác như KRAS 24%, PIK3CA (4%).

Lời cảm ơn

Chúng tôi muốn bày tỏ lòng biết ơn đối với sự hỗ trợ từ phía thầy cô, cán bộ tại Bệnh viện Phổi Trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho nhóm nghiên cứu trong việc thu thập số liệu và thực hiện nghiên cứu này.

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn đề tài “Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo và công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới trong phát hiện đột biến gen liên quan đến sự đáp ứng của thuốc điều trị một số loại ung thư phổ biến tại Việt Nam” mã số KC-4.0-42/19-25 đã tài trợ cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7-30. doi:10.3322/caac.21387.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
3. Halliday PR, Blakely CM, Bivona TG. Emerging Targeted Therapies for the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(3): 21. doi:10.1007/s11912-019-0770-x.
4. Singh SS, Dahal A, Shrestha L, Jois SD. Genotype Driven Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Resistance, Pan Inhibitors and Immunotherapy. *Curr Med Chem.* 2020; 27(32): 5274-5316. doi:10.2174/0929867326666190222183219.
5. Hasan GM, Hassan Mdl, Sohal SS, Shamsi A, Alam M. Therapeutic Targeting of Regulated Signaling Pathways of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *ACS Omega.* 2023; 8(30): 26685-26698. doi:10.1021/acsomega.3c02424.
6. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 535. doi:10.1186/s12885-019-5756-4.
7. Yatabe Y, Sunami K, Goto K, et al. Multiplex gene-panel testing for lung cancer patients. *Pathol Int.* 2020; 70(12): 921-931. doi:10.1111/pin.13023.
8. Murakami S, Yokose T, Shinada K, et al. Comparison of next - generation sequencing and cobas EGFR mutation test v2 in detecting EGFR mutations. *Thorac Cancer.* 2022; 13(22): 3217-3224. doi:10.1111/1759-7714.14685.
9. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet Lond Engl.* 2017; 389(10066): 299-311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
10. Stergiakouli E, Martin J, Hamshere ML, et al. Association between polygenic risk scores for attention-deficit hyperactivity disorder and educational and cognitive outcomes in the general population. *Int J Epidemiol.* 2017; 46(2): 421-428. doi:10.1093/ije/dyw216.
11. Pan X, Lv T, Zhang F, Fan H, Liu H, Song Y. Frequent genomic alterations and better prognosis among young patients with non-small-cell lung cancer aged 40 years or

younger. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2018; 20(9): 1168-1174. doi:10.1007/s12094-018-1838-z.

12. Suidan AM, Roisman L, Belilovski

Rozenblum A, et al. Lung Cancer in Young Patients: Higher Rate of Driver Mutations and Brain Involvement, but Better Survival. *J Glob Oncol.* 2019; 5: 1-8. doi:10.1200/JGO.18.00216.

Summary

DEVELOPMENT OF GENE PANEL RELATED TO TARGETED TREATMENT IN VIETNAMESE LUNG CANCER PATIENTS

Despite advancements in treatment, lung cancer continues to be a major contributor to global mortality. Tailoring treatment to individual patients using their sequencing data has shown to enhance symptom management and increase survival rates. Creating a gene panel, which is a compilation of crucial genes for diagnosis and treatment, is now a vital step in improving the efficacy of personalized lung cancer treatment. This study examines the COSMIC and CIVIC databases for gene mutations associated with lung cancer globally, and analyze the sequencing result of select patients at the Lung Hospital Center. Genetic mutations linked to targeted therapy were found in 43% of younger patients and 62% of older patients. Among the younger patients, the identified genetic mutations primarily involved driver genes, with *EGFR* at 28.6% and *ALK* at 14%. In contrast, older patients exhibited additional alterations such as *KRAS* at 24% and *PIK3CA* at 4%.

Keywords: Targeted - gene Panel, Next-generation sequencing, lung cancer.