

MỘT SỐ BẤT THƯỜNG GEN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI PHÁT HIỆN BẰNG PHƯƠNG PHÁP GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI

Trần Khánh Chi^{1,2,✉}, Bùi Thị Duyên¹, Trịnh Lê Huy^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tỷ lệ phát hiện đột biến gen trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới năm 2022 - 2023 và đánh giá mối liên quan giữa một số đột biến gen với đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Với 90 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận, đột biến EGFR gặp tỷ lệ 41,1%, đột biến KRAS gặp tỷ lệ 11,1%, dung hợp gen ALK gặp tỷ lệ 4,4%, đột biến gen PIK3CA gặp tỷ lệ 2,2%, đột biến gen BRAF gặp tỷ lệ 1,1%, đột biến gen NRAS gặp tỷ lệ 1,1%, đột biến gen MET gặp tỷ lệ 1,1% và dung hợp gen ROS1 gặp tỷ lệ 1,1%. Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ thường gặp ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc và có kết quả mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến, trong khi đó, tỷ lệ đột biến gen KRAS ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ thường phổ biến hơn ở nam giới.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen, giải trình tự gen thế hệ mới.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê số liệu từ Tổ chức Ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2022), ung thư phổi là ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như tại Việt Nam.¹ Ung thư phổi được chia thành hai loại chính là ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm 15% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%.² Ngày nay, cơ chế bệnh sinh của ung thư phổi đã được hiểu rõ hơn nhờ sự phát triển của y sinh học phân tử, trong đó sự biến đổi vật chất di truyền như đột biến gen, dung hợp gen hoặc tăng cường biểu hiện của các gen liên quan đến sự kích hoạt các con đường tín hiệu phân tử nội bào đóng vai trò quan trọng đối với sự phát sinh,

phát triển ung thư phổi.³ Sự hoạt hóa các con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT và JAK/STAT từ các tín hiệu được hoạt hóa thông qua thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR) và một số thụ thể Tyrosine kinase khác như MET, ALK-EML4, ROS1... dẫn đến tế bào không ngừng tăng sinh, biệt hóa, di căn và chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Trên cơ sở đó, liệu pháp điều trị nhắm tới các con đường tín hiệu phân tử do các bất thường gen gây ra là một chiến lược mới đã được chứng minh mang lại những hiệu quả đáng kể như kéo dài thời gian sống không bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tại Việt Nam, điều trị đích cho bệnh nhân UTPKTBN đã được thực hiện thường quy trong nhiều năm qua. Bên cạnh các đột biến EGFR, ALK là các đích điều trị ung thư phổi đã được chứng minh mang lại hiệu quả điều trị lâm sàng tốt, các đột biến gen, dung hợp gen khác như ROS1, MET... được phát hiện ở bệnh nhân

Tác giả liên hệ: Trần Khánh Chi

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tran Khanh Chi@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 16/07/2024

Ngày được chấp nhận: 01/08/2024

UTPKTBN cũng có thể giúp bệnh nhân có thêm cơ hội trong liệu pháp điều trị đích. Do đó, việc xác định các bất thường gen liên quan đến ung thư phổi là rất quan trọng cho việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân.

Hiện nay, có nhiều phương pháp khác nhau giúp phát hiện các bất thường gen liên quan đến ung thư phổi như RT-PCR, kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ, hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen thế hệ mới. Trong đó, phương pháp RT-PCR, kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ và hóa mô miễn dịch; mỗi một phương pháp thường được sử dụng phát hiện đồng thời 2 - 3 loại đột biến gen, mỗi một mục tiêu đột biến gen cần có một thiết kế và một lần phân tích để phát hiện. Ba phương pháp này nếu được sử dụng để phát hiện đồng thời nhiều sự biến đổi gen cùng lúc sẽ đòi hỏi nhiều vật liệu hơn cho tất cả các phân tích, thời gian để xác định tất cả các biến đổi gen sẽ lâu hơn, đồng thời chi phí chi trả tốn kém.⁴ Phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing, NGS) là một chiến lược hiệu quả giúp giải quyết những vấn đề này, cho phép giải mã đồng thời nhiều đoạn DNA trong cùng một thời gian, cho phép phát hiện đồng thời nhiều loại đột biến gen khác nhau bao gồm các đột biến gen, dung hợp gen hoặc khuếch đại biểu hiện của các gen. Vì vậy, việc ứng dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới vào việc phát hiện các bất thường gen trong ung thư phổi đang được quan tâm gần đây.⁵

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá tỷ lệ phát hiện đột biến gen trên bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới, bao gồm các đột biến gen phổ biến hiện nay và cả các bất thường ít phổ biến như *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *PIK3CA*, *ROS1*, *MET*... và đánh giá mối liên quan giữa một số đột biến gen với đặc điểm bệnh học của bệnh nhân UTPKTBN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

90 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 05/2022 đến tháng 02/2023, thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPKTBN dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới 2021.⁶

- Bệnh nhân được xét nghiệm gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) với mẫu bệnh phẩm là mô sinh thiết hoặc sinh thiết lỏng.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ.

- Bệnh nhân xét nghiệm tìm đột biến gen bằng phương pháp khác không phải phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

Kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

+ **Tách chiết DNA:** Tách chiết DNA từ mẫu mô sinh thiết ung thư phổi sử dụng bộ Kit QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Mỹ) và gDNA (DNA genome) hòa tan trong 20 µl elution buffer, tách chiết DNA từ mẫu sinh thiết lỏng sử dụng bộ Kit QIAamp Circulating Nucleic Acid (Qiagen, Mỹ).

+ DNA sau khi tách chiết được tạo thư viện giải trình tự gen sử dụng bộ Kit NEBNext (Hoa Kỳ).

+ DNA được khuếch đại nhờ mẫu dò (mồi) đặc hiệu của IDTDNA (Hoa Kỳ).

+ Giải trình tự gen thế hệ mới trên hệ thống

NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ).

+ Kết quả giải trình tự được đối chiếu với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định đột biến có ý nghĩa lâm sàng.

Các vùng mã hóa protein (exon), vùng giao nhau giữa exon và intron được khảo sát và phát hiện các đột biến điểm, các mất đoạn/lặp đoạn nhỏ (kích thước không quá 20bp) của các gen được kiểm tra. Các đột biến nằm ngoài vùng mã hóa, mất đoạn và lặp đoạn lớn (lớn hơn 50bp), những đoạn lặp liên tục, vùng giàu CG, biến đổi số lượng bản sao của gen không có khả năng được phát hiện. Chỉ có các đột biến có ý nghĩa lâm sàng được kiểm tra. Đột biến có ý nghĩa lâm sàng dựa trên các loại thuốc được chấp thuận bởi Cơ quan Quản lý thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN).

Các biến số nghiên cứu

+ Một số đặc điểm chung: tuổi, giới, yếu tố nguy cơ, giai đoạn ung thư phổi, kết quả mô bệnh học.

+ Xác định tỷ lệ đột biến một số gen trên

panel gen UTPKTBN (có giá trị trong điều trị) bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới bao gồm các đột biến gen *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *PIK3CA*, *NRAS*, *BRAF*, *MET*, *ROS1*.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Các biến phân loại sẽ được biểu diễn dưới dạng số đếm (n) và tỷ lệ phần trăm (%). Các biến liên tục sẽ được biểu diễn dưới dạng trung bình (\pm độ lệch chuẩn).

Các tỷ lệ sẽ được so sánh bằng kiểm định chi-square hoặc Fisher's exact test. Trong tất cả các kiểm định, mức ý nghĩa thống kê được chọn là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 90)

	Đặc điểm	n	%
<i>Tuổi trung bình</i>	60,5 \pm 10,4 tuổi (từ 35 - 89 tuổi)		
<i>Giới tính</i>	Nam	53	58,9
	Nữ	37	41,1
<i>Hút thuốc</i>	Có	46	51,1
	Không	44	48,9
<i>Giai đoạn</i>	IIIA	1	1,1
	IIIB	9	10,0
	IV	80	88,9
<i>Mô bệnh học</i>	Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến	84	93,3
	UTBM tế bào vảy	5	5,6
	UTBM không định tít	1	1,1

Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $60,5 \pm 10,4$ tuổi, nam giới chiếm ưu thế (58,9%), bệnh nhân hút thuốc chiếm tỷ lệ cao hơn (51,1%), ung thư giai đoạn IV chiếm 88,9%,

UTBM tuyến chiếm đa số (93,3%).

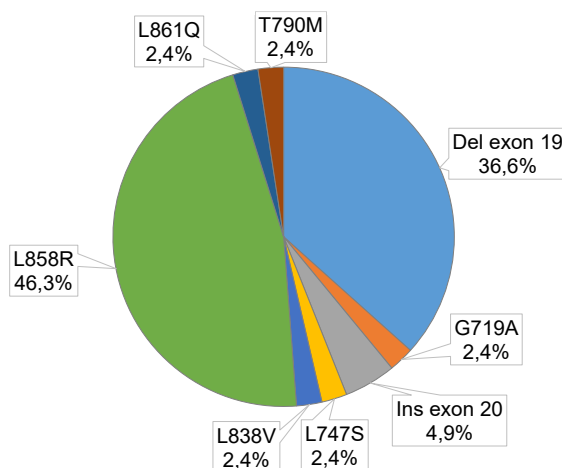
2. Kết quả phân tích bất thường gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới

Bảng 2. Kết quả phân tích bất thường gen ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (n = 90)

Loại đột biến	n	%
Đột biến gen <i>EGFR</i>	37	41,1
Đột biến gen <i>KRAS</i>	10	11,1
Dung hợp gen <i>ALK</i>	4	4,4
Đột biến gen <i>PIK3CA</i>	2	2,2
Đột biến gen <i>BRAF</i>	1	1,1
Đột biến gen <i>NRAS</i>	1	1,1
Đột biến gen <i>MET</i>	1	1,1
Dung hợp gen <i>ROS1</i>	1	1,1

Đột biến *EGFR* phổ biến nhất (41,1%) trong các loại bất thường gen được ghi nhận, tiếp đó

là đột biến *KRAS* (11,1%) và dung hợp gen *ALK* (4,4%).



Biểu đồ 1. Phân bố các loại đột biến *EGFR* (n = 41)

L858R (exon 21) chiếm 46,3% và 19 Del (exon 19) chiếm 36,6% là 2 loại đột biến phổ biến nhất của đột biến *EGFR*. Ghi nhận 1 số đột biến hiếm gặp của *EGFR* bao gồm G719A (2,4%), L747S (2,4%), L848V (2,4%), L861Q

(2,4%), Ins exon 20 (2,4%). Ghi nhận 1 trường hợp có đột biến T790M nguyên phát chiếm 2,4% của *EGFR* gây kháng thuốc ức chế Tyrosine kinase (TKI).

Bảng 3. Phân bố 1 số dạng đột biến gen *KRAS*

Dạng đột biến	n	%
G12C	4	40
G12V	4	40
G12D	1	10
G60D	1	10

Đột biến G12C (40%) và G12V (40%) là 2 loại đột biến được phát hiện nhiều nhất của đột biến gen *KRAS*.

Trên gen *ALK* chỉ phát hiện dạng đột biến dung hợp gen EML4-*ALK* với 4 trường hợp.

Đột biến *PIK3CA* được phát hiện ở 2 bệnh nhân với dạng đột biến lần lượt là E545K và GL.

Đột biến gen *BRAF* được phát hiện ở 1 bệnh nhân với dạng đột biến là G466V, đột biến *NRAS* được phát hiện ở 1 bệnh nhân với dạng đột biến là G61K, đột biến gen *MET* được phát hiện ở 1 bệnh nhân với dạng đột biến là đột biến xóa đoạn exon 14, đột biến gen *ROS1* được phát hiện ở 1 bệnh nhân với dạng đột biến là dung hợp gen ROS1-EZR.

3. Mối liên quan giữa một số đột biến gen và một số đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR*, *KRAS* và một số đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN

Đặc điểm	Đột biến gen <i>EGFR</i>			Đột biến gen <i>KRAS</i>		
	Mang đột biến <i>EGFR</i> (n, %)	Không mang đột biến <i>EGFR</i> (n, %)	p	Mang đột biến <i>KRAS</i> (n, %)	Không mang đột biến <i>KRAS</i> (n, %)	p
Tuổi	≤ 60	18 (40,9%)	0,97	7 (15,9%)	37 (84,1%)	0,192
	> 60	19 (41,3%)		3 (6,5%)	43 (93,5%)	
Giới tính	Nam	14 (26,4%)	0,001	9 (17%)	44 (83%)	0,043
	Nữ	23 (62,2%)		1 (2,7%)	36 (97,3%)	
Hút thuốc	Có	12 (26,1%)	0,003	7 (15,2%)	39 (84,8%)	0,316
	Không	25 (56,8%)		3 (6,8%)	41 (93,2%)	
Mô bệnh học	UTBM tuyến	37 (44%)	0,041	9 (10,7%)	75 (89,3%)	0,57
	Không UTBM tuyến	0 (0%)		6 (100%)	1 (16,7%)	

Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN thường gặp hơn ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc và có kết quả mô bệnh học UTBM tuyến với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$), không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến gen *EGFR* giữa nhóm có tuổi ≤ 60 và nhóm có tuổi > 60 ($p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân nam mang đột biến gen *KRAS* cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ mang đột biến gen *KRAS* với độ tin cậy 95% ($p = 0,043$). Tỷ lệ đột biến gen *KRAS* ở bệnh nhân UTPKTBN không có sự khác biệt giữa nhóm có tuổi ≤ 60 và nhóm có tuổi > 60 , giữa bệnh nhân có hút thuốc và không hút thuốc và giữa nhóm có kết quả mô bệnh học UTBM tuyến và kết quả mô bệnh học không UTBM tuyến ($p > 0,05$).

Đột biến *PIK3CA* được phát hiện ở 2 trường hợp bệnh nhân có tuổi lần lượt là 35 tuổi và 50 tuổi, cả 2 bệnh nhân đều là nữ, không hút thuốc và có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến. Các đột biến gen *BRAF*, *NRAS*, *MET*, dung hợp gen *ROS1* hiếm gặp hơn, được phát hiện lần lượt ở 1 bệnh nhân, cả 4 bệnh nhân mang các đột biến gen này đều là nam giới, có hút thuốc. Trong đó, các bệnh nhân mang đột biến gen *BRAF*, *MET*, *ROS1* có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến và 1 bệnh nhân mang đột biến gen *NRAS* có kết quả mô bệnh học là UTBM tế bào vảy.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 90 bệnh nhân UTPKTBN với tuổi trung bình là $60,5 \pm 10,4$ tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 35 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 89 tuổi, có 53 bệnh nhân nam chiếm 58,9% và 37 bệnh nhân nữ chiếm 41,1%. Trong các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 46 bệnh nhân hút thuốc (chiếm 51,1%). Hầu hết các bệnh nhân

tham gia nghiên cứu là ung thư phổi giai đoạn IV chiếm tới 88,9%; ung thư giai đoạn IIIB chiếm 10,0%, ung thư giai đoạn IIIA chiếm 1,1%. Đánh giá loại tổn thương mô bệnh học, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 84 bệnh nhân UTBM tuyến, chiếm đa số (93,3%), UTBM vảy ở 5 bệnh nhân chiếm 5,6% và 1 bệnh nhân UTBM không định typ chiếm 1,1%. Kết quả này cũng tương tự kết quả của Trần Huy Thịnh và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTPKTBN ghi nhận tuổi trung bình đối tượng tham gia nghiên cứu là $61,5 \pm 8,5$ tuổi, tỷ lệ nam giới là 51,9% và tỷ lệ UTBM tuyến là 100%.⁷

Kết quả phân tích bất thường gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới

90 bệnh nhân UTPKTBN được phân tích bằng giải trình tự gen thế hệ mới, chúng tôi ghi nhận loại đột biến gen thường gặp nhất là *EGFR* được tìm thấy ở 37 bệnh nhân (41,1%), tiếp đó là đột biến gen *KRAS* được tìm thấy ở 10 bệnh nhân (11,1%), dung hợp gen *ALK* được tìm thấy ở 4 bệnh nhân (4,4%), đột biến gen *PIK3CA* được tìm thấy ở 2 bệnh nhân (2,2%), đột biến gen *BRAF*, *NRAS*, *MET*, dung hợp gen *ROS1* được tìm thấy ở 1 bệnh nhân (1,1%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam, *EGFR* là loại đột biến gen phổ biến nhất được ghi nhận. Nghiên cứu của Lê Minh Khôi và cộng sự (2022) trên 111 bệnh nhân UTPKTBN ghi nhận tỷ lệ đột biến *EGFR* là 46,8%, tỷ lệ đột biến gen *KRAS* là 14,4%, dung hợp gen *ALK* là 2,7%, các đột biến gen khác được ghi nhận là *BRAF* (4,5%), *ROS1* (1,8%), *BRAF-NRAS* (0,9%) và *ALK-BRAF* (0,9%).⁸ Nghiên cứu của Ly D và cộng sự (2020) sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới tìm các bất thường gen trên 884 bệnh nhân UTPKTBN tại Trung Quốc ghi nhận *EGFR* là đột biến phổ biến nhất được tìm thấy ở 510 bệnh nhân, chiếm 57,7%.⁹ Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 4 trường hợp bệnh nhân

mang đồng thời 2 loại đột biến gen khác nhau, bao gồm 1 bệnh nhân mang đột biến gen *ALK* và *PIK3CA*, 1 bệnh nhân mang đột biến gen *ALK* và *KRAS*, 1 bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* và *KRAS* và 1 bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* và dung hợp gen *ROS1*.

Phân tích kỹ hơn về đột biến gen *EGFR*, chúng tôi ghi nhận 2 loại đột biến thường gặp nhất là đột biến L858R tại exon 21 (46,3%) và 19 Del tại exon 19 (36,6%) và một số loại đột biến ít gặp như G719A, L747S, L848V, L861Q, Ins exon 20, T790M. Trong đó, chúng tôi phát hiện 1 trường hợp bệnh nhân có đột biến T790M (exon 20) nguyên phát gây ra tình trạng kháng lại thuốc TKI của *EGFR* đồng thời bệnh nhân này cũng mang đột biến L858R là đột biến nhạy cảm với thuốc TKI. Những bệnh nhân được xác định có đột biến *EGFR* có khả năng đáp ứng tốt với thuốc TKI tuy nhiên nếu những bệnh nhân này mang đồng thời đột biến gen T790M sẽ gây ra tình trạng kháng lại thuốc TKI. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu trong nước và ngoài nước, nghiên cứu của Trần Huy Thịnh và cộng sự (2022), nghiên cứu của Zhuang X và cộng sự (2019), đột biến L858R và 19Del là 2 loại đột biến phổ biến nhất của *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN.^{7,10} Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới cho phép xác định tất cả các dạng đột biến của *EGFR* liên quan đến ung thư phổi đã được công bố. Bằng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới cho phép cùng một lúc phát hiện đồng thời nhiều đột biến gen khác nhau sẽ mang lại lợi ích trong quá trình điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN.

Mối liên quan giữa một số đột biến gen với một số đặc điểm bệnh học của bệnh nhân UTPKTBN

Trong 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 37 bệnh nhân mang đột biến *EGFR*, tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh

nhân có tuổi ≤ 60 (40,9%) và ở bệnh nhân có tuổi > 60 tuổi (41,3%) không có sự khác biệt, $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN cao hơn ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc và có kết quả mô bệnh học UTBM tuyến với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Dang ATH và cộng sự (2020) trên 350 bệnh nhân UTPKTBN tại Việt Nam và nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Bắc và cộng sự (2023), đột biến *EGFR* thường được phát hiện ở bệnh nhân nữ, không hút thuốc lá và có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến.^{11,12}

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nam mang đột biến gen *KRAS* (17%) cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nữ mang đột biến gen *KRAS* (2,7%) với độ tin cậy 95%, $p = 0,043$. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Dang ATH và cộng sự (2020) và nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Bắc và cộng sự (2023), đột biến *EGFR* thường được phát hiện ở bệnh nhân nữ, ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến *KRAS* cao hơn ở bệnh nhân nam so với bệnh nhân nữ.^{11,12}

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 4 trường hợp bệnh nhân mang dung hợp gen *ALK*, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 36 tuổi và bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 60 tuổi, thấp hơn so với độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,5 \pm 10,4$ tuổi, cả 4 bệnh nhân đều có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Dang ATH và cộng sự (2020), bệnh nhân ung thư phổi mang dung hợp gen *ALK* có tuổi khởi phát bệnh trẻ hơn (≤ 61 tuổi).¹¹

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 90 bệnh nhân UTPKTBN được xét nghiệm đột biến gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), chúng tôi ghi nhận có 37/90 (41,1%) bệnh nhân có đột biến gen *EGFR*, 10/90 (11,1%) bệnh nhân có

đột biến gen *KRAS*, 4/90 (4,4%) bệnh nhân có đột biến dung hợp gen *ALK*, 2/90 (2,2%) bệnh nhân có đột biến *PIK3CA* và các đột biến gen khác bao gồm *BRAF* (1,1%), *NRAS* (1,1%), *MET* (1,1%), *ROS1* (1,1%). Trong các loại đột biến *EGFR* được ghi nhận, đột biến L858R và 19 Del là phổ biến nhất, lần lượt chiếm tỷ lệ 46,3% và 36,6%. Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN thường gặp ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc và có kết quả mô bệnh học UTBM tuyến, trong khi đó, tỷ lệ đột biến gen *KRAS* ở bệnh nhân UTPKTBN thường phổ biến hơn ở nam giới.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
3. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, et al. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217-237. doi:10.5306/wjco.v12.i4.217
4. Pecciarini L, Brunetto E, Grassini G, et al. Gene Fusion Detection in NSCLC Routine Clinical Practice: Targeted-NGS or FISH? *Cells*. 2023;12(8):1135. doi:10.3390/cells12081135
5. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, et al. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology (Basel)*. 2021;10(9):864. doi:10.3390/biology10090864
6. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):608-622. doi:10.1016/j.jtho.2021.12.014
7. Trần Huy Thịnh, Lê Hoàn, Trần Vân Khánh. Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* và đột biến dung hợp gen *EML4-ALK*, *ROS1* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;514(2):189-193.
8. Lê Minh Khôi, Nguyễn Hữu Huy, Mai Thị Bích Chi, và cs. Khảo sát tỷ lệ đột biến gen *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *KRAS* VÀ *NRAS* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;519(số chuyên đề):19-24.
9. Li D, Ding L, Ran W, et al. 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. *Thorac Cancer*. 2020;11(9):2580-2589. doi:10.1111/1759-7714.13577
10. Zhuang X, Zhao C, Li J, et al. Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *KRAS* or *BRAF*. *Cancer Med*. 2019;8(6):2858-2866. doi:10.1002/cam4.2183
11. Dang ATH, Tran VU, Tran TT, et al. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Sci Rep*. 2020;10:2707. doi:10.1038/s41598-020-59744-3
12. Nguyễn Hoàng Bắc, Nguyễn Hữu Huy, Mai Thị Bích Chi, và cs. 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. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;525(2):90-93.

Summary

GENETIC ABNORMALITIES IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

This study aimed to evaluate the rate of genetic mutations in patients with non-small-cell lung cancer by Next-Generation Sequencing at Hanoi Medical university hospital from 2022 to 2023 and to assess the relationship between genetic mutations and pathological characteristics in non-small-cell lung cancer. In 90 non-small-cell lung cancer patients in the study, we found *EGFR* gene mutations in 41.1% of cases; *KRAS* gene mutation in 11.1%; *ALK* gene fusion in 4.4%; *PIK3CA* gene mutation in 2.2%; *BRAF* gene mutation in 1.1%; *MET* gene mutation in 1.1% and *ROS1* gene fusion in 1.1%. We found that *EGFR* mutations were more commonly detected in female, non-smokers and having adenocarcinoma while *KRAS* mutations were more commonly detected in male.

Keywords: Non small cell lung cancer, genetic mutations, gene fusion, Next-Generation Sequencing (NGS).