

Khảo sát đột biến một số gen liên quan đến ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới

Trần Thị Huyền Trang¹, Trịnh Lê Huy^{1,2}, Đào Ngọc Bắc¹, Lương Thị Lan Anh^{1,2}, Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2},
Nguyễn Thị Trang¹, Đào Thị Trang¹, Nguyễn Thị Duyên¹, Vũ Thị Hà^{1,2*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Trung Tự, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Trung Tự, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 9/5/2022; ngày chuyển phản biện 12/5/2022; ngày nhận phản biện 1/6/2022; ngày chấp nhận đăng 6/6/2022

Tóm tắt:

Cho đến nay, ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư được hiểu rõ về cơ chế phân tử, có tỷ lệ mắc và tử vong cao trong dân số chung. Phát hiện các đột biến gen liên quan đến UTP đóng vai trò quan trọng để chỉ định phương pháp điều trị đích (Tyrosine kinase inhibitors - TKI), từ đó cải thiện thời gian sống không tiến triển bệnh của bệnh nhân. Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát một số dạng đột biến gen liên quan đến UTP không tế bào nhỏ (KTBN) bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (Next-generation sequencing - NGS) trên mẫu mô sinh thiết của bệnh nhân. Nghiên cứu được thực hiện bằng phương pháp mô tả cắt ngang trên 40 bệnh nhân UTPKTBN được xét nghiệm phát hiện đột biến gen trên mẫu mô bằng NGS. Kết quả cho thấy, đa số bệnh nhân là nam giới (70,0%), trên 60 tuổi (65%), ở giai đoạn muộn (100%) và chưa điều trị gì (85%). 26/40 bệnh nhân có phát hiện đột biến, trong đó đột biến có tần suất cao nhất trên gen *EGFR* (27,5%) và *KRAS* (20,0%), tiếp theo là *ALK* (12,5%), *BRAF* (5,0%), không phát hiện các đột biến trên *NRAS*, *ROS1* và *PIK3CA*. Tần suất các dạng đột biến liên quan đến tính nhạy cảm thuốc đích khá cao, không phát hiện các dạng đột biến kháng thuốc.

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

Chỉ số phân loại: 3.1

1. Đặt vấn đề

UTP là bệnh ung thư phổ biến thứ hai và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới vào năm 2022, trong đó UTPKTBN là loại phổ biến nhất (chiếm 80-85% tổng số ca UTP) [1]. Tại Việt Nam, phần lớn bệnh nhân phát hiện UTP ở giai đoạn muộn khi các phương pháp điều trị truyền thống ít hiệu quả, vì vậy sự phát triển của liệu pháp TKI mở ra một hướng điều trị mới cho bệnh nhân ung thư nói chung và UTP nói riêng. Hầu hết các thuốc đích không gây chết tế bào ung thư một cách cấp tính mà làm cho chúng bị ức chế phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang tình trạng yên lặng. Tuy nhiên, hiệu quả của thuốc TKI phụ thuộc vào tình trạng đột biến các gen mã hóa các protein nằm trong con đường tín hiệu tế bào ung thư. Hiện nay, nhiều thụ thể là đích điều trị UTP đã được ứng dụng trong điều trị lâm sàng như *EGFR*, *ALK*, *BRAF* cho thấy hiệu quả lâm sàng tốt hơn, thời gian sống không tiến triển và thời gian sống tổng thể kéo dài hơn so với điều trị hoá chất đơn thuần [2]. Tuy nhiên, sau một thời gian điều trị, phần lớn bệnh nhân xuất hiện tình trạng kháng thuốc, đây cũng là thách thức lớn trong việc ứng dụng điều trị của liệu pháp này. Một số đột biến gen khác như *KRAS*, *ROS1*, *PIK3CA*, *NRAS* cũng là những đột biến thường gặp trong UTPKTBN và đang được nghiên cứu phát triển các thuốc TKI dựa trên những đích phân tử này. Vì vậy, việc xác định dạng đột biến gen trên bệnh nhân UTPKTBN rất quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp, theo dõi sự tái phát của khối u và cải thiện tỷ lệ sống của bệnh nhân.

*Tác giả liên hệ: Email: vuthiha@hmu.edu.vn

NGS là một trong những kỹ thuật hiện đại, cho phép đọc trình tự với độ dài có thể bằng cả hệ gen (hàng tỷ base). Khác với các phương pháp giải trình tự Sanger truyền thống chỉ cho phép đọc trình tự với độ dài nhỏ trên các gen đích và quy trình phức tạp khi muốn phát hiện nhiều gen đích, NGS cung cấp khả năng cao hơn để phát hiện các gen mới, định lượng các biến thể hiếm gặp và có thể xác định các thay đổi đơn nucleotid trên hàng nghìn vùng mục tiêu, thậm chí cả hệ gen.

Ở Việt Nam, TKI dựa vào đột biến gen đã bước đầu được áp dụng phổ biến hơn ở bệnh nhân mắc UTP giai đoạn muộn. Đã có một số nghiên cứu trước đây về đột biến gen trong UTP nhưng tập trung chủ yếu về gen *EGFR* ở một số exon mà chưa khảo sát được toàn bộ gen *EGFR* cũng như các gen khác có liên quan tới UTP. Hơn nữa, sự phát triển của kỹ thuật NGS đã góp phần phát hiện ngày càng nhiều các biến thể mới được ứng dụng trong TKI. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát một số dạng đột biến gen liên quan đến UTPKTBN bằng NGS trên mẫu mô sinh thiết của bệnh nhân.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

40 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, từ tháng 7/2020 đến tháng 3/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Được chẩn đoán xác định UTPKTBN (theo tiêu chuẩn của AJCC VII (4)), có đầy đủ thông tin về hành chính, tiền sử, giai đoạn bệnh UTP, kết quả giải phẫu bệnh.

Detection of gene mutation related to non-small cell lung cancer using next-generation sequencing

Thi Huyen Trang Tran¹, Le Huy Trinh^{1,2}, Ngoc Bac Dao¹,
Thi Lan Anh Luong^{1,2}, Thi Kim Phuong Doan^{1,2}, Thi Trang Nguyen¹,
Thi Trang Dao¹, Thi Duyen Nguyen¹, Thi Ha Vu^{1,2*}

¹Hanoi Medical University,

¹ Ton That Tung, Trung Tu Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Medical University Hospital,

¹ Ton That Tung, Trung Tu Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

Received 9 May 2022; revised 1 June 2022; accepted 6 June 2022

Abstract:

To date, lung cancer is one of the most well-understood cancers in terms of molecular mechanisms, with high incidence and mortality rates in the population. Detecting lung cancer-related gene mutations plays a vital role in offering targeted therapy, thereby improving the progression-free survival and overall survival rates of patients. This study aims to identify some clinical features and factors related to non-small cell lung cancer and detect some types of gene mutations related to non-small cell lung cancer by new-generation sequencing techniques on biopsy tissue samples of patients. 40 patients with non-small cell lung cancer who were tested to detect gene mutations in biopsy tissue samples by next-generation sequencing. Results showed the majority of patients were male (70%), over 60 years old (65%), in the late stage (100%), and have not received any treatment (85%). 26/40 patients have detected mutations, in which mutations are most frequently in *EGFR* (27.5%) and *KRAS* (20.0%), followed by *ALK* (12.5%), *BRAF* (5.0%), did not detect mutations on *NRAS*, *ROS1*, and *PIK3CA*. The rate of mutations related to the target drug susceptibility was quite high, no resistant mutants were detected.

Keywords: gene mutation, next-generation sequencing, non-small cell lung cancer, target therapy.

Classification number: 3.1

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không đáp ứng ít nhất một trong các tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Cỡ mẫu nghiên cứu: 40 bệnh nhân. Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đánh giá và ghi nhận các thông tin lâm sàng. Quá trình đánh giá tình trạng đột biến một số gen liên quan UTPKTBN bằng kỹ thuật NGS.

Thu thập và xử lý mẫu mô sinh thiết: Thu thập mẫu mô sinh thiết sau khi bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định UTP dựa vào

kết quả giải phẫu bệnh. Mẫu mô được sử dụng là mô sinh thiết đúc trong khối nền (FFPE).

Tách chiết DNA: Tách chiết DNA từ mẫu mô UTP sử dụng bộ hóa chất QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen, Mỹ) và gDNA (DNA genome) hòa tan trong 20 µl elution buffer.

Chuẩn bị thư viện: DNA sau khi tách chiết được chuẩn bị thư viện bằng bộ kit NEBnext dsDNA fragmentase và NEBnext Multiplex Oligos Dual. Sản phẩm sau khi được chọn lọc sẽ được khuếch đại qua PCR bằng cặp mồi P5 index (chứa trình tự mã hóa mẫu) và P7 adapter. Sản phẩm DNA sau khi khuếch đại sẽ được tinh sạch bằng KAPA Pure Beads (KAPA biosystems).

Làm giàu các phân mảnh DNA từ gen mục tiêu: Sản phẩm PCR từ bước tạo thư viện sẽ được tiến hành lai với hỗn hợp mẫu dò có chứa gen và gắn biotin đặc hiệu cho các gen mục tiêu. Quy trình sử dụng theo bộ kit xGen Lockdown Reagents. Các mẫu dò được thiết kế và tổng hợp bởi xGen panel (IDT).

Tối ưu quy trình giải trình tự NGS với độ sâu lớn: Phân cắt và chọn lọc kích thước gDNA từ chứng dương (chúng tôi sử dụng Tru-Q1 và EML4-ALK Reference Standard từ Hãng Horizon làm chứng dương). gDNA từ các chứng dương mang đột biến và từ mẫu không mang đột biến sẽ được phân cắt bằng bộ kit NEBnext dsDNA fragmentase.

Giải trình tự NGS: Mẫu sinh thiết mô sau khi được tách chiết, chuẩn bị thư viện và làm giàu gen mục tiêu sẽ được tiến hành giải trình tự trên hệ thống máy giải trình tự gen thế hệ mới MiSeq (Illumina).

Phân tích kết quả giải trình tự: Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 20 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-20/+10 nucleotide từ exon) của các gen *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* và *NRAS*. Các gen khác không được khảo sát trong nghiên cứu này. Các đột biến liên quan đến ý nghĩa lâm sàng của các gen *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *ALK*, *BRAF* và *ROS1* 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).

Phân tích thống kê: Quản lý, phân tích thông tin và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 21.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan UTPKTBN

Kết quả bảng 1 cho thấy, độ tuổi khởi phát trung bình là 62 tuổi, trong đó chủ yếu là nhóm tuổi trên 60 (65%). Nam giới mắc bệnh chiếm tỷ lệ 70%, nhiều hơn nữ giới (30%). Có 12 trường hợp UTPKTBN có tiền sử gia đình 1-2 người mắc ung thư (chiếm 30%), tất cả các bệnh nhân đều thuộc giai đoạn III-IV, trong đó 15 trường hợp chưa có di căn xa (chiếm 37,5%) và 6 trường hợp di căn nhiều cơ quan (chiếm 15%). Tần suất bệnh nhân chưa điều trị chiếm cao nhất với 34 trường hợp (85%), 4 trường hợp đã điều trị

hóa xạ trị (10%), 1 trường hợp đã phẫu thuật (2,5%) và 1 trường hợp đang điều trị TKI (2,5%). Hầu hết các bệnh nhân đều thuộc UTP biểu mô tuyến chiếm 97,5% chỉ có 1 trường hợp UTP biểu mô vảy (2,5%).

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Tần số (n)	Tần suất (%)
Tuổi khởi phát	Tuổi trung bình	62±8,9
	≤60	14 35%
	>60	26 65%
Giới tính	Nam	28 70,0%
	Nữ	12 30,0%
Tiền sử gia đình	Không có ai	28 70,0
	1-2 người mắc	12 30,0
	>2 người mắc	0 0
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn I-II	0 0
	Giai đoạn III-IV	40 100
Tình trạng di căn	Di căn 1 cơ quan	19 47,5
	Di căn nhiều cơ quan	6 15,0
	Không di căn xa	15 37,5
Tình trạng điều trị	Chưa điều trị	34 85,0
	Phẫu thuật	1 2,5
	Hóa xạ trị	4 10,0
	TKI	1 2,5
Giải phẫu bệnh	UTP biểu mô tuyến	39 97,5
	UTP tế bào vảy	1 2,5

3.2. Một số dạng đột biến gen liên quan đến UTPKTBN

Tần suất phát hiện đột biến là 65%, trong đó đột biến gen chiếm tần suất cao nhất là *EGFR* (27,5%), các gen *KRAS*, *ALK* và *BRAF* lần lượt là 20, 12,5 và 5%, không gặp các đột biến trên gen *ROS1*, *NRAS* và *PIK3CA* (bảng 2).

Bảng 2. Phân bố các loại đột biến.

Tên gen	Tần số (n)	Tần suất (%)
<i>EGFR</i>	11	27,5
<i>KRAS</i>	8	20,0
<i>ALK</i>	5	12,5
<i>BRAF</i>	2	5,0
<i>ROS1</i>	0	0
<i>NRAS</i>	0	0
<i>PIK3CA</i>	0	0
Không có đột biến	14	35,0
Tổng	40	100

Kết quả bảng 3 cho thấy, trong 11 bệnh nhân phát hiện đột biến trên *EGFR*, dạng đột biến chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến sai nghĩa trên exon 21 (54,5%), ít gặp nhất là trường hợp đột biến sai nghĩa trên exon 18 (9,1%) và có 4 trường hợp mất đoạn trên exon 19 (36,4%).

Bảng 3. Phân bố đột biến gen *EGFR*.

Vị trí exon	Dạng đột biến	Nucleotid thay đổi	Tần số (n)	Tần suất (%)
Exon 18	G719A	c.2156G>C	1	9,1
Exon 19	Mất đoạn		4	36,4
Exon 21	L858R	c.2573T>G	6	54,5
Tổng			11	100

Trên gen *KRAS*, chỉ phát hiện đột biến trên exon 2, gặp nhiều nhất là dạng đột biến sai nghĩa G12C (chiếm 50%), các dạng còn lại G12A, G12V và G13C đều chiếm tần suất 12,5% (bảng 4). Trên gen *ALK* chỉ phát hiện dạng đột biến dung hợp gen *ALK-*EML4** với 5 trường hợp.

Bảng 4. Phân bố một số dạng đột biến gen *KRAS*.

Vị trí exon	Dạng đột biến	Nucleotid thay đổi	Tần số (n)	Tần suất (%)
Exon 2	G12A	c.35G>C	1	12,5
	G12C	C.34G>T	4	50,0
	G12V	c.35G>T	1	12,5
	G13C	c.37G>T	1	12,5
Tổng			8	100

Trên gen *BRAF*, phát hiện 2 trường hợp đột biến sai nghĩa trên 2 codon khác nhau có dạng đột biến lần lượt là V600E và G596V (bảng 5).

Bảng 5. Phân bố một số dạng đột biến gen *BRAF*.

Vị trí exon	Dạng đột biến	Nucleotid thay đổi	Tần số (n)	Tần suất (%)
Exon 15	V600E	c.1799T>A	1	50
	G596V	c.1787G>T	1	50
Tổng			2	100

4. Bàn luận

Trong 40 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỷ lệ nam/nữ là 2,3/1, độ tuổi trung bình mắc bệnh là 62 (dao động từ 41 đến 81 tuổi), hay gặp nhất là nhóm tuổi trên 60 (65%). Trong y văn cũng như các nghiên cứu gần đây trên thế giới đều cho thấy rằng, UTP gặp nhiều hơn ở nam giới, kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu về UTP trước đây tại Việt Nam.

Về đặc điểm lâm sàng, tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn (giai đoạn III-IV), trong đó có 15% trường hợp có di căn xa ít nhất 2 cơ quan và đa số các ca đều chưa điều trị (85%), 12 trường hợp có tiền sử gia đình 1-2 người mắc ung thư (30%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả ở Việt Nam. Theo nghiên cứu của H.A.T. Dang và cs (2020) [3], tuổi trung bình là 61, 82,6% trường hợp thuộc giai đoạn III-IV, 81,4% bệnh nhân chưa điều trị gì. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn điều này có thể giải thích do chỉ định xét nghiệm đột biến gen UTP nhằm lựa chọn thuốc TKI trên lâm sàng khi các phương pháp điều trị truyền thống (phẫu thuật, hóa xạ trị) thường ít hiệu quả đối với bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Đồng thời ở Việt Nam, phần lớn bệnh nhân UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn khi đã có các biểu

hiện lâm sàng rõ ràng, ít các trường hợp phát hiện bệnh sớm do ý thức quan tâm, chăm sóc sức khỏe định kỳ của người dân chưa cao. UTP di truyền rất hiếm gặp vì vậy tiền sử gia đình mắc ung thư chủ yếu do các bất thường mới phát sinh và không có khả năng di truyền sang thế hệ sau. Tuy nhiên, điều này lại cho thấy gánh nặng bệnh tật ung thư ngày càng tăng đối với mỗi gia đình và cả xã hội. Trong số bệnh nhân UTPKTBN được nghiên cứu, ung thư biểu mô tuyến chiếm tần suất chủ yếu (97,2%), chỉ phát hiện 1 trường hợp ung thư biểu mô vảy (2,8%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu tại các quốc gia khác nhau, các kết quả phân tích đều cho thấy UTP biểu mô tuyến và biểu mô vảy là 2 dạng tổn thương hay gặp nhất.

Trong số 40 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bằng NGS, chúng tôi phát hiện 26 trường hợp có đột biến gen liên quan UTP, chiếm 65%. Trong đó, đột biến trên gen *EGFR* (27,5%) và *KRAS* (20%) là phổ biến nhất, đột biến *ALK* (12,5%) và *BRAF* (5%) hiếm gặp hơn và không gặp các đột biến trên gen *ROS1*, *NRAS* và *PIK3CA*. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của của H.A.T. Dang và cs (2020) [3] trên 350 bệnh nhân UTPKTBN phát hiện 66,3% trường hợp mang ít nhất một biến đổi gen có liên quan về mặt lâm sàng, *EGFR* (32,3%) và *KRAS* (20%) là các gen bị đột biến thường gặp nhất, tiếp theo là *ALK* (5,4%), *ROS1* (2,9%), *BRAF* (1,1%) và *NRAS* (0,6%). Xu hướng này cũng được báo cáo tại một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới như nghiên cứu của C. Chatterjee và cs (2017) [4] trên 106 bệnh nhân ở Kolkata miền đông Ấn Độ cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 33%.

Dạng đột biến thường gặp nhất trên *EGFR* là L858R trên exon 21 (54,5%), sau đó là đột biến mất đoạn trên exon 19 (36,4%). Kết quả này khác biệt với kết quả nghiên cứu của tác giả T.K. Mai và cs (2012) [5], trong số 121 bệnh nhân Việt Nam được xét nghiệm, tỷ lệ đột biến *EGFR* ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ 2 là đột biến L858R tại exon 21. Theo nghiên cứu của P.T. Mai và cs (2021) [6] trên 149 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến, đột biến xảy ra chủ yếu ở exon 19 và 21, với tỷ lệ lần lượt là 50,8 và 35,6%. Sự chênh lệch này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu còn hạn chế, tập trung chủ yếu vào những bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (III-IV) nên có thể không phản ánh sự phân bố dạng đột biến của bệnh nhân UTPKTBN đang ở giai đoạn ung thư sớm.

KRAS là đột biến gen có tần suất cao thứ 2 ở UTPKTBN (chiếm 20%), trong đó dạng đột biến thường gặp nhất là G12C chiếm 50%. Mặc dù một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân UTPKTBN được xác định mang đột biến *KRAS* các loại thuốc nhắm trực tiếp gen này vẫn đang được thử nghiệm đánh giá lâm sàng. Kết quả của nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy, các dạng đột biến khác nhau trên gen *KRAS* thể hiện sự nhạy cảm khác nhau với các phương pháp hoá trị khác nhau. Một số nghiên

cứu trên thế giới phát hiện tỷ lệ đột biến *KRAS* khá cao trong nhóm bệnh nhân UTPKTBN không đáp ứng với điều trị TKI [7]. Tuy nhiên, việc sử dụng tình trạng đột biến *KRAS* như một dấu hiệu tiên lượng xấu trong điều trị TKI vẫn còn gây tranh cãi, do kết quả không thống nhất từ các nghiên cứu phân tích tổng hợp khác nhau. Các đột biến *KRAS*, đặc biệt là dạng đột biến phổ biến nhất G12C, khi cùng tồn tại với biểu hiện PDL1 trong khối u của bệnh nhân được cho là có tiên lượng xấu, vì vậy xét nghiệm đột biến *KRAS* trong việc lựa chọn bệnh nhân cho liệu pháp miễn dịch là lợi ích tiềm năng trong tương lai [7].

Dạng đột biến duy nhất gặp trên gen *ALK* trong nghiên cứu này là dung hợp gen *ALK-EML4* chiếm 12,5%, đây cũng là dạng đột biến *ALK* thường gặp nhất theo các báo cáo trước đây. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu đã công bố. Sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế nên tỷ lệ phân bố đột biến có sự chênh lệch giữa các nghiên cứu.

Đột biến trên gen *BRAF* hiếm gặp hơn với 2 trường hợp được phát hiện chiếm 5%, bao gồm dạng V600E và G596V. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác, đột biến trên gen *BRAF* là một trong những đột biến gen hiếm gặp ở UTPKTBN.

Các gen điều khiển (driver gene) đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn thuốc TKI. Các dạng đột biến trên *EGFR* như L858R và mất đoạn exon 19 cùng với một số đột biến trên gen khác như *BRAF-V600E*, *ALK-EML4* là những đột biến gen kích hoạt và được chứng minh tính nhạy cảm với các thuốc TKI đã có sẵn trên lâm sàng [8, 9]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, 40% (16 trường hợp) trong tổng số 40 bệnh nhân tham gia nghiên cứu mang một trong những đột biến này nên có thể có tiên lượng tốt hơn khi điều trị các thuốc đích. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của H.A.T. Dang và cs (2020) [3]. Phát hiện 39,7% bệnh nhân mang đột biến nhạy TKI. Ngược lại, các đột biến kháng thuốc như T790 M hay thêm đoạn trên exon 20 trên *EGFR* không gặp trong nghiên cứu này. Các TKI thế hệ thứ nhất là gefitinib và erlotinib có hoạt tính ức chế chọn lọc cao và là điều trị đầu tay cho bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến *EGFR* nhạy cảm [10]. Thử nghiệm lâm sàng FLAURA so sánh hiệu quả điều trị của osimertinib-TKI thế hệ 3 với gefitinib hoặc erlotinib trong UTPKTBN có đột biến *EGFR* chưa từng điều trị đã chứng minh cải thiện khoảng 54% thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như kéo dài thời gian sống tổng thể là 6,8 tháng [11]. Đặc biệt trên gen *EGFR*, trường hợp có đột biến mất đoạn trên exon 19 có tỷ lệ đáp ứng thuốc cao hơn và có thời gian sống dài hơn so với bệnh nhân đột biến điểm ở exon 21 khi được điều trị với liệu pháp ức chế tyrosine kinase [12]. *ALK* là đích điều trị đã được phát triển nhiều thế hệ thuốc

không chỉ cải thiện thời gian sống không triệu chứng đối với các trường hợp kháng thuốc thế hệ trước mà còn có tác dụng điều trị đối với trường hợp có di căn não. Hai chất ức chế *BRAF* chọn lọc là vemurafenib và dabrafenib đã được phê duyệt để điều trị cho bệnh nhân có đột biến *BRAF-V600E* cho thấy thời gian sống bệnh không tiến triển được cải thiện [9]. Liệu pháp TKI cuối cùng có thể thay đổi mô hình điều trị UTP, mang lại hy vọng cho những bệnh nhân có các lựa chọn điều trị hạn chế.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu trên 40 bệnh nhân UTPKTBN bằng việc áp dụng NGS cho thấy đột biến gen thường gặp nhất là đột biến *EGFR* và *KRAS*. Hiện nay, trên thế giới và tại Việt Nam, nhiều đích phân tử đã và đang được ứng dụng trong điều trị lâm sàng và cho thấy hiệu quả cải thiện thời gian sống tổng thể ở người bệnh ung thư giai đoạn muộn, nhất là khi các phương pháp truyền thống ít hiệu quả. Vì vậy, việc phát hiện các dạng đột biến liên quan đến TKI ở bệnh nhân UTPKTBN đóng vai trò quan trọng trong việc định hướng giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho người bệnh UTPKTBN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, et al. (2021), "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J. Clin.*, **71**(3), pp.209-249, DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Z. Ye, Y. Huang, J. Ke, et al. (2021), "Breakthrough in targeted therapy for non-small cell lung cancer", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **133**, DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111079.

[3] H.A.T. Dang, V.U. Tran, T.T. Tran, et al. (2020), "Actionable mutation profiles of non-small cell lung cancer patients from Vietnamese population", *Sci. Reports*, **10**(1), DOI: 10.1038/s41598-020-59744-3.

[4] C. Chatterjee, A. Ray, B. Chattopadhyay (2017), "Incidence and characteristics of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in non-small-cell lung cancer (Adenocarcinoma histology): A report of 106 patients from Kolkata", *Indian J. Cancer*, **54**(1), pp.305-307, DOI: 10.4103/ijc.IJC_239_17.

[5] T.K. Mai, T.L.A. Nguyen, V.D. Dang, et al. (2012), "Research on molecular epidemiology of epidermal growth factor gene (EGFR) mutations in patients with advanced stage adenocarcinoma lung cancer", *Vietnam Journal of Oncology*, **1**, pp.233-238 (in Vietnamese).

[6] P.T. Mai, N.V. Ba, H.H. Tho và cs (2021), "Đột biến gen *EGFR* và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, **137**(1), tr.111-117, DOI: 10.52852/tencyh.v137i1.30.

[7] M. Shen, R. Qi, J. Ren, et al. (2022), "Characterization with KRAS mutant is a critical determinant in immunotherapy and other multiple therapies for non-small cell lung cancer", *Frontiers in Oncology*, **11**, DOI: 10.3389/fonc.2021.780655.

[8] N.I. Lindeman, P.T. Cagle, M.B. Beasley, et al. (2013), "Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the college of american pathologists, international association for the study of lung cancer, and association for molecular pathology", *J. Thorac. Oncol.*, **8**(7), pp.823-859, DOI: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

[9] L. Odogwu, L. Mathieu, G. Blumenthal, et al. (2018), "FDA approval summary: Dabrafenib and trametinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancers harboring BRAF V600E Mutations", *Oncologist*, **23**(6), pp.740-745, DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0642.

[10] J. Jing, X. Wu, J. Yin, et al. (2019), "Identification of genetic mutations in cancer: Challenge and opportunity in the new era of targeted therapy", *Front. Oncol.*, **9**, DOI: 10.3389/fonc.2019.00263.

[11] S.S. Ramalingam, J. Vansteenkiste, D. Planchard, et al. (2020), "Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR - Mutated advanced NSCLC", *New England Journal of Medicine*, **382**(1), pp.41-50, DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.

[12] H. Jiang, M. Zhu, Y. Li, et al. (2019), "Association between EGFR exon 19 or exon 21 mutations and survival rates after first-line EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer", *Mol. Clin. Oncol.*, **11**(3), DOI: 10.3892/MCO.2019.1881.