

## OVERVIEW OF CLINICAL TRIAL DESIGNS IN PRECISION ONCOLOGY

Hoang Tung\*, Truong Mai Van, Nguyen Thi Ha, Nguyen Thi Lan Phuong, Nguyen Thi Huyen Tram

*University of Health Sciences, Vietnam National University at Ho Chi Minh City - Hai Thuong Lan Ong Street, Ho Chi Minh City National University Urban Area, Dong Hoa Ward, Di An City, Binh Duong Province, Vietnam*

Received: 28/10/2024

Revised: 11/11/2024; Accepted: 25/11/2024

### ABSTRACT

**Objective:** With advancements in next-generation sequencing technology, genomics, proteomics, and metabolomics have been increasingly applied in targeted cancer therapy. This review provides an overview of clinical trial design characteristics in precision medicine for physicians, researchers, and other stakeholders involved in the implementation of clinical trials. Additionally, we summarize the global landscape of clinical trials currently underway in precision oncology.

**Methods:** We searched PubMed from the inception until September 19, 2024 for eligible studies, which reported any clinical trial designs used in precision oncology and/or corresponding completed or on-going clinical trials.

**Results:** A “master protocol” framework was introduced to minimize participant exposure to ineffective drugs, accelerate drug development, and lower research costs. In 2018, the FDA issued the first draft guidance to expedite oncology drug development. Within this framework, basket trials test a targeted therapy across various cancers with the same molecular alteration, while umbrella trials assess multiple therapies within a single cancer, divided by molecular profiles. Platform trials provide a flexible design to evaluate multiple treatments simultaneously against a single control. Additionally, octopus trials, adaptive trials, telescope or seamless trials, N-of-1 trials designs have been also introduced. Among 34 identified precision oncology trials, 27 studies used basket, umbrella, and platform designs, which are main designs of the master protocol framework.

**Conclusion:** Drug efficacy assessment has gradually shifted to biomarker-guided trials, identifying many potential cancer therapies through basket, umbrella, and platform designs. Future trials may integrate technological and theoretical advancements to enhance personalized treatment and improve cancer management.

**Keywords:** Study design; clinical trial; precision medicine; oncology.

---

\*Corresponding author

**Email:** [hoangtunghup@gmail.com](mailto:hoangtunghup@gmail.com) **Phone:** (+84) 368730588 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1832**

# TỔNG QUAN CÁC THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG SỬ DỤNG TRONG Y HỌC CHÍNH XÁC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Hoàng Tùng\*, Trương Mai Vân, Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Lan Phương, Nguyễn Thị Huyền Trâm

Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh - Đường Hải Thượng Lãn Ông, Khu đô thị Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, P. Đông Hòa, Tp. Dĩ An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Ngày nhận bài: 28/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 11/11/2024; Ngày duyệt đăng: 25/11/2024

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu hiện tại nhằm khái quát đặc điểm các thiết kế thử nghiệm lâm sàng (TNLS) trong y học chính xác bệnh ung thư, và tóm tắt các TNLS đã và đang được triển khai trong lĩnh vực ung thư học chính xác.

**Phương pháp:** Chúng tôi tìm kiếm trên PubMed các nghiên cứu đến ngày 19 tháng 9 năm 2024 và trích xuất thông tin từ các bài báo liên quan.

**Kết quả:** Trong y học chính xác, thiết kế giỏ đánh giá hiệu quả của một liệu pháp hướng đích trên nhiều loại ung thư có cùng một thay đổi phân tử, trong khi các thiết kế chùm đánh giá hiệu quả của nhiều liệu pháp cho các tình trạng hồ sơ phân tử khác nhau trong cùng một loại ung thư. Thiết kế nền tảng có sự linh hoạt để đánh giá đồng thời nhiều liệu pháp so với một nhóm chứng duy nhất. Ngoài ra, các thiết kế bạch tuộc, thiết kế linh hoạt, thiết kế liền mạch, và thiết kế N-trong-1 cũng được đề cập trong y văn. Trong số 34 TNLS liên quan đến ung thư học chính xác, có 27 nghiên cứu sử dụng thiết kế giỏ, thiết kế chùm, và thiết kế nền tảng.

**Kết luận:** Các TNLS trong tương lai có thể tích hợp tiến bộ công nghệ và lý thuyết để tăng cường cá nhân hóa điều trị và cải thiện quản lý ung thư.

**Từ khóa:** thiết kế nghiên cứu; thử nghiệm lâm sàng; y học chính xác; ung thư.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quá trình phát triển thuốc để đưa ra thị trường diễn ra trải qua ba pha thử nghiệm lâm sàng (TNLS). Với thiết kế truyền thống “một cỡ cho tất cả” (one-size-fit-all), tỷ lệ thất bại ở pha III còn khá cao, cho thấy các thử nghiệm ở các pha đầu có độ chính xác hạn chế trong việc dự đoán lợi ích[1]. Mặc dù phân ngẫu nhiên được thực hiện trong TNLS, nhưng do sự thay đổi lớn trong các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân, bệnh đi kèm, cấu hình phân tử khối u cũng như các điểm không đồng nhất khác giữa các nhóm dẫn đến mất cân bằng có thể ảnh hưởng đến kết quả[2]. Vào năm 2011, thuật ngữ “precision medicine” (y học chính xác - YHCX) được đề xuất trong báo cáo “Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease” (Hướng tới y học chính xác: Xây dựng mạng lưới kiến thức cho nghiên cứu y sinh và phân loại mới về bệnh tật của con người)[3]. Mặc dù có nhiều định nghĩa khác nhau, nhưng YHCX được xem như một cách tiếp cận phòng và chữa bệnh tích hợp các yếu tố di truyền, môi trường, và lối sống [4].

Với sự tiến bộ của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (next-generation sequencing), những thông tin về gen, protein, cũng như các chất chuyển hóa ngày càng được ứng dụng rộng rãi để cung cấp thông tin cho điều trị ung thư hướng đích [5]. Trong năm 2020, có 28 liệu pháp đích xác định thông qua giải trình tự gen thế hệ mới đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt [6]. Đến cuối năm 2023, có 43% trong tổng số 217 liệu pháp điều trị ung thư được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cấp phép là liệu pháp điều trị ung thư chính xác, trong đó 78 liệu pháp có dấu ấn sinh học được xác định thông qua giải trình tự ADN và giải trình tự gen thế hệ mới [7].

Cùng với sự tăng nhanh các TNLS trong nghiên cứu điều trị ung thư hướng đích trên thế giới [8], các TNLS trong YHCX ở Việt Nam cũng sẽ gia tăng về số lượng do quy định về thuốc phải thử trên lâm sàng của Bộ Y tế (Thông tư 08/2022/TT-BYT) [9]. Chính vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu tổng quan này nhằm cung cấp thông tin về đặc điểm các thiết kế nghiên cứu TNLS

\*Tác giả liên hệ

Email: hoangtung@hup@gmail.com Điện thoại: (+84) 368730588 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1832>

trong YHCX tới các bác sĩ, các nghiên cứu viên, cũng như các bên liên quan trong quá trình triển khai TNLS. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng khái quát tình hình các TNLS trong điều trị ung thư hướng đích đã và đang triển khai hiện nay trên thế giới.

## 2. PHƯƠNG PHÁP TÌM KIẾM VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 2.1. Tìm kiếm tài liệu

Trong nghiên cứu hiện tại, chúng tôi tiến hành tìm kiếm y văn trên hệ cơ sở dữ liệu PubMed, sử dụng các từ khóa liên quan tới “clinical trial” (thử nghiệm lâm sàng), “precision medicine” (y học chính xác), và “cancer” hoặc “oncology” (ung thư) với câu lệnh tìm kiếm “clinical trial AND precision medicine AND (cancer OR oncology)”. Đến ngày 19 tháng 9 năm 2024, chúng tôi thu được tổng cộng 409 nghiên cứu có tiêu đề hoặc tóm tắt phù hợp với câu lệnh tìm kiếm ở trên. Từ các nghiên cứu này, chúng tôi khái quát đặc điểm của các thiết kế TNLS trong YHCX hiện nay được đề cập trong sáu nghiên cứu và đưa ra ví dụ cho các TNLS đã và đang triển khai trong điều trị ung thư [1, 2, 10-13].

### 2.2. Tổng hợp kết quả

Trong nghiên cứu tổng quan này, trước tiên chúng tôi mô tả đặc điểm của các thiết kế TNLS trong YHCX. Đối với từng thiết kế nghiên cứu, chúng tôi khái quát nội dung một số TNLS trong ung thư đã và đang triển khai.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Mô hình và đặc điểm các thiết kế nghiên cứu

Trong giai đoạn đầu của YHCX, thuật ngữ “master protocol” (giao thức linh hoạt) được đề cập như một thiết kế bao quát có thể đồng thời đánh giá nhiều giả thuyết nghiên cứu, bao gồm nhiều nghiên cứu phụ đánh giá nhiều hơn một liệu pháp điều trị trên bệnh nhân ung thư và/hoặc đánh giá một liệu pháp điều trị trên bệnh nhân có nhiều hơn một loại khối u [14, 15]. Bên cạnh đó, cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cũng đã ban hành hướng dẫn triển khai các “giao thức linh hoạt” này [16].

Đặc điểm và yêu cầu của từng loại thiết kế TNLS trong ung thư học chính xác được tóm tắt ở Bảng 1 [2]. Trong đó, thiết kế giỏ (basket trial) và thiết kế chòm (umbrella trial) là hai loại thiết kế thường gặp. Ở thiết kế giỏ, hiệu quả của thuốc trên nhiều loại ung thư khác nhau trên cùng một đột biến gen thường gặp (Hình 1A). Thiết kế này yêu cầu xác định các đột biến tích lũy trên cùng lúc nhiều loại khối u, xác định được nhóm so sánh phù hợp, và tương tác giữa các đột biến có nguy cơ dẫn tới kháng điều trị. Ngược lại, ở thiết kế chòm, hiệu quả của thuốc đối với một loại ung thư cụ thể được đánh giá trên các bệnh nhân có các đột biến gen khác nhau, từ

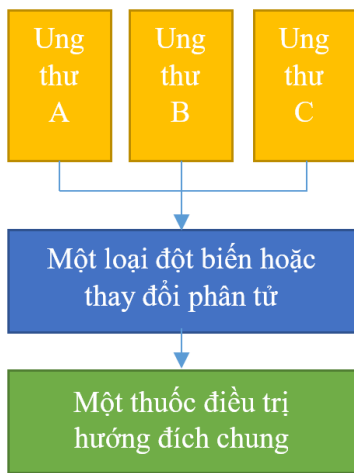
đó giải quyết được tính không đồng nhất giữa các bệnh nhân (Hình 1B). Thiết kế này yêu cầu lựa chọn chính xác các đột biến trên cùng một khối u và các liệu pháp điều trị phù hợp; do đó, các xét nghiệm phân tử có độ chính xác cao là cần thiết. Khi kết hợp các đặc tính của thiết kế giỏ và thiết kế chòm, thiết kế nền tảng (platform trial) tiến hành nhiều nhánh điều trị và nhiều giai đoạn khác nhau trong một thử nghiệm duy nhất, cho phép dừng nhóm điều trị không hiệu quả và thêm nhóm điều trị mới trong quá trình tiến hành thử nghiệm (Hình 1C). Tuy nhiên, thiết kế nền tảng đòi hỏi kinh phí lớn với số lượng bệnh nhân nhiều và cần theo dõi bệnh nhân trong thời gian dài.

Thiết kế bạch tuộc (octopus) cho phép đánh giá các phác đồ kết hợp một hay nhiều thuốc với một loại thuốc ban đầu, cho phép đánh giá nhiều nhánh điều trị cùng lúc. Ở thiết kế linh động (adaptive trial), các nhánh điều trị không hiệu quả trong quá trình triển khai nghiên cứu được dừng lại sớm và gia tăng phân ngẫu nhiên bệnh nhân vào các phương pháp điều trị hiệu quả hơn, từ đó cải thiện việc lựa chọn chỉ dấu sinh học phù hợp dựa trên kết quả lâm sàng. Bên cạnh đó, thiết kế liền mạch (telescope hoặc seamless) cho phép chuyển đổi liền mạch từ pha I sang pha II và/hoặc pha III trong một thử nghiệm duy nhất, giúp rút ngắn thời gian phát triển thuốc. Ngoài ra, bằng việc cá thể hóa chiến lược điều trị trên từng bệnh nhân, thiết kế N-trong-1 (N-of-1) có tiềm năng đánh giá hiệu quả của những phác đồ chuyên biệt ở các bệnh nhân ung thư di căn có những thay đổi phân tử và đột biến phức tạp. Các thiết kế nghiên cứu này đều gặp khó khăn trong việc lựa chọn các phân tích thống kê và đòi hỏi kế hoạch biện giải kết quả phù hợp trong quá trình tiến hành.

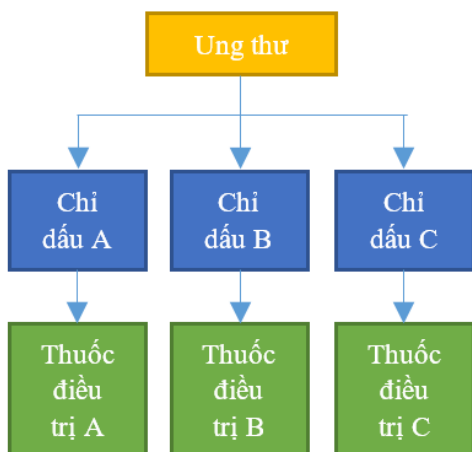
**Bảng 1. Đặc điểm các thiết kế thử nghiệm lâm sàng trong y học chính xác ung thư**

Loại thiết kế nghiên cứu	Đặc điểm chính	Thách thức
Basket (thiết kế giỏ)	Một thay đổi phân tử, nhiều loại ung thư	Xác định một đột biến hiếm gặp trên nhiều loại ung thư
Umbrella (thiết kế chòm)	Một loại ung thư, nhiều thay đổi phân tử	Phân nhóm các bệnh nhân khác nhau theo từng loại đột biến
Platform (thiết kế nền tảng)	Tích hợp thiết kế giỏ và thiết kế chòm	Xây dựng kế hoạch phân tích thống kê phù hợp và theo dõi chặt chẽ các nhóm bệnh nhân khác nhau
Octopus (thiết kế bạch tuộc)	Hai hay nhiều liệu pháp điều trị	Xác định các liệu pháp điều trị kết hợp có khả năng mang lại hiệu quả vượt trội

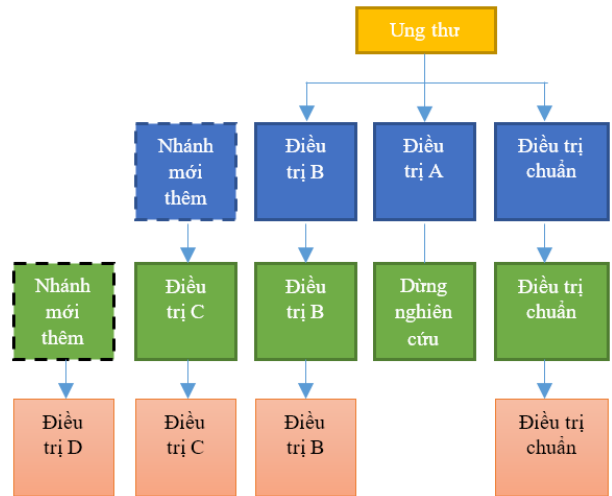
Adaptive (thiết kế linh động)	Điều chỉnh trong quá trình triển khai thử nghiệm	Giám sát thống kê chặt chẽ và có phương án biện giải kết quả phù hợp
Telescope hoặc seamless (thiết kế liên mạch)	Chuyển đổi liên mạch từ pha I sang pha II và đôi khi pha III	Xây dựng phương án giải thích kết quả phù hợp khi thuốc thử nghiệm được chấp thuận trong thời gian nghiên cứu những pha đầu; khi đó, thử nghiệm các pha sau cần xem xét kết quả sơ bộ của pha I
N-of-1 (thiết kế N-trong-1)	Can thiệp được cá thể hóa trên từng bệnh nhân	Chuẩn bị kế hoạch phân tích và biện giải phù hợp cho quá trình cá thể hóa điều trị ở bệnh nhân



A. Thiết kế giỏ (basket trial)



B. Thiết kế chòm (umbrella trial)



C. Thiết kế nền tảng (platform trial)

**Hình 1. Sơ đồ thử nghiệm lâm sàng với 3 thiết kế**

**3.2. Các thử nghiệm lâm sàng trong y học chính xác ung thư**

Bảng 2 giới thiệu nội dung một số TNLS đã và đang triển khai trong YHCX điều trị bệnh ung thư hiện nay (2). Ở thiết kế nghiên cứu giỏ, pembrolizumab là thuốc đầu tiên được phê duyệt dựa trên kết quả của 5 thử nghiệm KEYNOTE trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng MSI-H/MMR di căn từng được điều trị. Bên cạnh đó, thử nghiệm VE-BASKET đánh giá hiệu quả của vemurafenib trên bệnh nhân có khối u chứa đột biến BRAF V600. Tương tự, hiệu quả và an toàn của larotrectinib (thử nghiệm LOXO-TRK-14001, SCOUT, và NAVIGATE) và entrectinib (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) cũng được đánh giá trên bệnh nhân có NTRK lai (fusion), với tỷ lệ đáp ứng toàn phần lần lượt là 75% và 57%. Trong thử nghiệm MyPathway đánh giá hiệu quả và an toàn của điều trị đích trên các loại mô có sự biến đổi HER2, EGFR, BRAF, và con đường Hedgehog, tỷ lệ đáp ứng toàn phần khác nhau giữa các nhóm mang đột biến, với 23% ở tất cả các bệnh nhân, 38% ở ung thư đại trực tràng có HER2 khuếch đại được điều trị bằng trastuzumab và pertuzumab, và 43% ở ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến BRAF V600 được điều trị bằng vemurafenib.

Ở thiết kế nghiên cứu chòm, thử nghiệm Lung-MAP và ALCHEMIST được tiến hành thành công trên bệnh nhân ung thư phổi và thử nghiệm I-SPY-2 và plasmaMATCH trên bệnh nhân ung thư vú. Bên cạnh đó, thử nghiệm FOCUS4 đánh giá hiệu quả của các điều trị hướng đích trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiên triển mang các đột biến (PIK3CA, KRAS, NRAS, TP53, và BRAF) khác nhau và thử nghiệm ALM BEAT phân nhóm bệnh nhân dựa trên đột biến tế bào (TET2, IDH1, IDH2, và WT1) cũng đã được triển khai.

Ở thiết kế nghiên cứu nền tảng, các thử nghiệm đã điều trị bệnh nhân ung thư bằng các tác nhân phù hợp với đặc điểm di truyền của các loại khối u (thử ng-

hiệm IMPACT1, IMPACT2, TAPUR, NCI-MATCH, và DART) hoặc của ung thư tuyến tiền liệt (thử nghiệm STAMPEDE). Bằng việc phân nhóm điều trị dựa trên đặc điểm phân tử khối u, thử nghiệm IMPACT-1 cho kết quả cải thiện thời gian sống còn, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển, và đáp ứng toàn phần. Các thử nghiệm còn lại vẫn đang trong giai đoạn phân tích kết quả cuối cùng.

**Bảng 2. Nội dung các thử nghiệm lâm sàng trong y học chính xác ung thư**

Loại thiết kế nghiên cứu	Tên thử nghiệm lâm sàng	Nội dung chính
Basket (thiết kế giỏ)	KEY-NOTE-016, -164, -012, -028 và -158	Hiệu quả của pembrolizumab trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng MSI-H/MMRd di căn từng được điều trị
	VE-BASKET	Hiệu quả của vemurafenib trên bệnh nhân ung thư có đột biến BRAF V600
	LOXO-TRK-14001, SCOUT, NAVIGATE	Hiệu quả và an toàn của larotrectinib trên bệnh nhân có NTRK lai (fusion)
	ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2	Hiệu quả và an toàn của entrectinib trên bệnh nhân có NTRK lai (fusion)
	MyPathway	Hiệu quả và an toàn của liệu pháp đích trên các loại mô có sự biến đổi HER2, EGFR, BRAF, và con đường Hedgehog

Loại thiết kế nghiên cứu	Tên thử nghiệm lâm sàng	Nội dung chính
Umbrella (thiết kế chùm)	Lung-MAP	Hiệu quả của liệu pháp đích ghép cặp với chỉ dấu sinh học so với liệu pháp không ghép cặp trong ung thư biểu mô tế bào phổi tiên triển; sử dụng các chỉ dấu sinh học HRD, c-MET, STIK11, FGFR, Pi3K, RET, và KRAS
	ALCHEMIST	Cơ chế kháng điều trị ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào tuyến phổi phẫu thuật; sử dụng các chỉ dấu sinh học EGFR, ALK, và PD-L1
	Plasma-MATCH	Độ chính xác của ctDNA ở bệnh nhân ung thư vú tiên triển và tiềm năng sử dụng ctDNA trong lựa chọn bệnh nhân điều trị đột biến; sử dụng các chỉ dấu sinh học EDR1, HER2, AKT1, và PTEN
	FOCUS4	Hiệu quả của liệu pháp đích trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiên triển ở các phân nhóm khác nhau về PIK3CA, KRAS, NRAS, TP53, và BRAF
	AML BEAT	Phân nhóm bệnh nhân dựa trên đột biến tế bào (TET2, IDH1, IDH2, WT1) và TP53



Loại thiết kế nghiên cứu	Tên thử nghiệm lâm sàng	Nội dung chính	Loại thiết kế nghiên cứu	Tên thử nghiệm lâm sàng	Nội dung chính
Platform (thiết kế nền tảng)	MD Anderson IMPACT1	Tối ưu hóa lựa chọn điều trị đích ở bệnh nhân tham gia thử nghiệm pha I sử dụng giải trình tự gen và miễn dịch mô học	Platform (thiết kế nền tảng)	NCI-MPACT	Lựa chọn điều trị dựa trên các thay đổi sửa chữa ADN, PI3K và RAS/RAF/MEK khối u ở bệnh nhân ung thư tiến triển so với điều trị không được ghép cặp
	TAPUR	Hiệu quả của các thuốc hướng đích được FDA phê duyệt trên bệnh nhân có khối u biến đổi gen (ALK, ROS1, MET, mTOR, TSC, HER2, BRCA, ATM, RET, VEGFR1/2/3, KIT, PDGFRβ, và BRAF) được biết đến là đích tác dụng của các thuốc đó		DART	Đáp ứng điều trị của nivolumab kết hợp với ipilimumab ở nhiều nhóm ung thư hiếm và rất hiếm
	NCI-MATCH	Hiệu quả của điều trị hướng đích phù hợp trên bệnh nhân ung thư kháng thuốc, dựa trên các gen EGFR, HER2, MET, ALK, ROS1, BRAF, PIK3CA, FGFR, PTENNF1, và cKIT		Octopus (thiết kế bạch tuộc)	QUILT-3.055
	STAMPEDE	Phương pháp tiếp cận mới trong điều trị nam giới ung thư tuyến tiền liệt chưa sử dụng hoóc-môn	Adaptive (thiết kế linh động)	I-SPY 2	Hiệu quả của điều trị tân bổ trợ ung thư vú ở nhiều nhóm can thiệp so với một nhóm chứng chung, dựa trên ER, HER2, và MammaPrint
	MD Anderson IMPACT2	Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở bệnh nhân ung thư tiến triển được điều trị phù hợp dựa trên kết quả gen khối u so với nhóm điều trị không dựa trên kết quả phân tích gen		BATTLE-2	Xác định các chỉ dấu sinh học và hiệu quả của điều trị đích phù hợp ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến KRAS
	I-PREDICT UCSD	Hiệu quả điều trị cá thể hóa kết hợp các điều trị ở bệnh nhân ác tính di căn sử dụng các biến đổi phân tử bao gồm PD-L1, TMB, và MSI	Telescope hoặc seamless (thiết kế liền mạch)	GBM AGILE	Đánh giá hiệu quả của đa tác nhân so với kiểm soát chung ở bệnh nhân u nguyên bào thần kinh đệm
	SHIVA	Hiệu quả của các điều trị phân tử hướng đích phù hợp với các biến đổi phân tử khối u (hoóc-môn thụ thể và các con đường PI3K/AKT/mTOR và RAF/MEK) so với điều trị thông thường	N-of-1 (thiết kế N trong 1)	I-PREDICT UCSD	Cá nhân hóa các phương pháp điều trị kết hợp ở bệnh nhân mắc ung thư cả giai đoạn tiến triển khó điều trị và chưa điều trị, gây tử vong dựa trên các biến đổi phân tử, PD-L1, TMB và MSI
				WINTHER	Sử dụng hệ gen (genomics) và hệ phiên mã (transcriptomics) để đề xuất các lựa chọn điều trị và cá thể hóa điều trị ung thư
				Trung tâm Y học, Đại học Columbia	Xác định các biến đổi phân tử hướng tới các thuốc FDA phê duyệt sử dụng kết quả giải trình tự toàn bộ gen và phân tích biểu hiện ARN

#### 4. KẾT LUẬN

Trong thập kỷ vừa qua, kể từ khi “giai thức linh hoạt” được đề xuất, việc đánh giá hiệu quả của thuốc đã chuyển dần sang các thử nghiệm được hướng dẫn bởi chỉ dấu sinh học. Nhiều thuốc điều trị ung thư tiềm năng đã được xác định nhờ hiệu quả của các thiết kế giỏ, thiết kế chùm, và thiết kế nền tảng. Tuy nhiên, với sự gia tăng của nghiên cứu trên các đột biến gen và các thay đổi phân tử thường gặp, những TNLS trong tương lai không chỉ tập trung ghép cặp đích tác dụng, thuốc điều trị, và bệnh ung thư mà cần đi sâu vào cơ chế sinh học quá trình tiến triển bệnh ung thư. Việc tích hợp những tiến bộ về lý thuyết và công nghệ thông minh để giải quyết nhu cầu điều trị cá thể hóa sẽ góp phần cải thiện hoạt động quản lý và kiểm soát chính xác bệnh ung thư.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Li A, Bergan RC. Clinical trial design: past, present, and future in the context of big data and precision medicine. *Cancer*. 2020;126(22):4838-46.
- [2] Fountzilias E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med*. 2022;14(1):101.
- [3] National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease 2011. Available from: [https://www.plenegen.com/wp-content/uploads/4\\_Toward-Precision-Medicine.pdf](https://www.plenegen.com/wp-content/uploads/4_Toward-Precision-Medicine.pdf).
- [4] König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J*. 2017;50(4).
- [5] Karlovich CA, Williams PM. Clinical applications of next-generation sequencing in precision oncology. *Cancer J*. 2019;25(4):264-71.
- [6] Gibbs SN, Peneva D, Cuyun Carter G, Palomares MR, Thakkar S, Hall DW, et al. Comprehensive review on the clinical impact of next-generation sequencing tests for the management of advanced cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2200715.
- [7] Novotech. Precision oncology clinical trials & statistics 2024 2024. Available from: <https://novotech-cro.com/whitepapers/precision-oncology-clinical-trials-statistics-2024>.
- [8] Vadas A, Bilodeau TJ, Oza C. The evolution of biomarker use in clinical trials for cancer treatments 2018. Available from: [https://www.lek.com/sites/default/files/insights/pdf-attachments/The\\_Evolution\\_of\\_Biomarker\\_Use\\_in\\_Clinical\\_Trials\\_for\\_Cancer\\_Treatments.pdf](https://www.lek.com/sites/default/files/insights/pdf-attachments/The_Evolution_of_Biomarker_Use_in_Clinical_Trials_for_Cancer_Treatments.pdf).
- [9] BYT. Thông tư số 08/2022-TT-BYT quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc 2022. Available from: <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Thong-tu-08-2022-TT-BYT-dang-ky-luu-hanh-thuoc-nguyen-lieu-lam-thuoc-528590.aspx>.
- [10] XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):57.
- [11] Tsimberidou AM, Fountzilias E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102019.
- [12] Renfro LA, An MW, Mandrekar SJ. Precision oncology: a new era of cancer clinical trials. *Cancer Lett*. 2017;387:121-6.
- [13] Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):125-37.
- [14] Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or doth. *N Engl J Med*. 2017;377(1):62-70.
- [15] Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol*. 2015;42(5):724-30.
- [16] FDA. Master protocols: efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics 2022. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>.