

TARGETABLE GENE ALTERATIONS IN NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A PERSPECTIVE FROM MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL PRACTICE IN VIETNAM

Nguyen Thu Yen^{1*}, Li Chien-Feng², Duong Hoang Hao¹

¹Department of Pathology - Cytology, Hanoi Oncology Hospital - 42A Thanh Nhan, Bach Mai ward, Hanoi, Vietnam

²Clinical Pathology & Laboratory Medicine, Chi Mei Medical Center, Taiwan - 901 Zhonghua, Yongkang district, Tainan city, Taiwan

Received: 23/9/2025

Revised: 17/10/2025; Accepted: 22/10/2025

ABSTRACT

Objective: To describe common oncogenic gene alterations in non-squamous non-small cell lung cancer that are targeted by tyrosine kinase inhibitors and to propose criteria supporting the selection of appropriate molecular biomarker testing strategies suitable for clinical practice in Vietnam.

Methods: Literature review with data collected from the PubMed database, clinical practice guidelines from National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, Association for Molecular Pathology and official circulars issued by the Vietnamese Ministry of Health.

Results: The most common targetable alterations in non-small cell lung cancer include 4 driver mutations (EGFR, BRAF, KRAS, HER2) and 5 gene rearrangements/splice site alterations (ALK, ROS1, RET, NTRK1/2/3, MET). Next-generation sequencing using both DNA- and RNA-based approaches represents the most comprehensive method for detecting these alterations. However, alternative strategies such as sequential single-gene real-time PCR or multiplex real-time PCR remain practical options, depending on clinical context and resource availability.

Conclusion: Selecting molecular testing strategies that align with the local clinical and economic context is essential to maximize patient benefit while minimizing financial burden.

Keywords: Non-small cell lung cancer, gene alterations, gene mutation, gene fusion.

*Corresponding author

Email: nguyenyen.gpb.ubhn@gmail.com Phone: (+84) 388357458 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3616>



BIẾN ĐỔI GEN ĐÍCH TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ KHÔNG VÂY: GÓC NHÌN TỪ SINH HỌC PHÂN TỬ VÀ THỰC TIỄN LÂM SÀNG TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thu Yến^{1*}, Li Chien-Feng², Dương Hoàng Hào¹

¹Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội - 42A Thanh Nhàn, phường Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam

²Trung tâm Giải phẫu bệnh lâm sàng và Xét nghiệm y học, Trung tâm Y khoa Chi Mei, Đài Loan - 901 Zhonghua, quận Vĩnh Khang, thành phố Đài Nam, Đài Loan

Ngày nhận bài: 23/9/2025

Ngày chỉnh sửa: 17/10/2025; Ngày duyệt đăng: 22/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm chính của các biến đổi gen sinh ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy, hiện là đích điều trị của các thuốc ức chế tyrosine kinase và đề xuất các tiêu chí hỗ trợ lựa chọn chiến lược xét nghiệm dấu ấn sinh học phân tử phù hợp với thực tiễn lâm sàng tại Việt Nam.

Phương pháp: Tài liệu được thu thập từ các cơ sở dữ liệu PubMed, kết hợp tra cứu các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia, Hiệp hội Y khoa Ung thư châu Âu, Hiệp hội Bệnh học Phân tử và các thông tư chính thức do Bộ Y tế Việt Nam ban hành.

Kết quả: Các biến đổi gen đích thường gặp nhất ở ung thư phổi không tế bào nhỏ gồm 4 gen đột biến (EGFR, BRAF, KRAS, HER2) và 5 gen tái sắp xếp/splice site (ALK, ROS1, RET, NTRK1, 2, 3, MET). Giải trình tự gen thế hệ mới (DNA và RNA) là phương pháp toàn diện nhất hiện nay để phát hiện các biến đổi gen đích. Các phương pháp khác như xét nghiệm tuần tự khởi đầu bằng real-time PCR đơn gen hoặc real-time PCR đa gen cũng rất đáng cân nhắc, tùy thuộc vào thực tiễn lâm sàng.

Kết luận: Việc lựa chọn chiến lược xét nghiệm biến đổi gen đích ung thư phổi không tế bào nhỏ phù hợp với điều kiện thực tế sẽ giúp tối đa hóa lợi ích y tế và giảm gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, biến đổi gen, đột biến gen, dung hợp gen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính hàng đầu trên toàn thế giới với 2.480.675 ca mắc mới và 1.817.469 ca tử vong năm 2022. Tại Việt Nam, bệnh cũng đứng đầu về nguyên nhân gây tử vong do ung thư (UT), với gần 24.000 trường hợp mỗi năm [1].

Sự phát hiện các đột biến gen sinh UT trong UT phổi không tế bào nhỏ và sự ra đời của thuốc điều trị đích, kết hợp tiến bộ liệu pháp miễn dịch, đã tạo nên bước ngoặt trong điều trị. Xác định hồ sơ dấu ấn sinh học trước điều trị là yêu cầu then chốt của y học chính xác.

Hiện nay, giải trình tự gen thế hệ mới (generation sequencing - NGS) DNA và RNA là phương pháp

toàn diện nhất, song các lựa chọn khác như real-time PCR đơn gen hoặc đa gen vẫn khả thi tùy điều kiện thực tiễn lâm sàng. UT phổi không tế bào nhỏ chiếm khoảng 85% UT phổi, trong đó nhóm không vảy - đặc biệt ở người không hút thuốc, châu Á, trẻ tuổi - thường liên quan đến cơ chế phụ thuộc biến đổi gen sinh UT. Xác định đúng loại biến đổi gen cho phép áp dụng liệu pháp nhắm trúng đích hiệu quả, với tỷ lệ phát hiện được biến đổi gen có thuốc điều trị lên tới 80% ở người châu Á [2-4]. Do đó, chúng tôi thực hiện tổng quan tài liệu nhằm 2 mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm chính của các biến đổi gen sinh UT phổ biến trong UT phổi không tế bào nhỏ không vảy, hiện

*Tác giả liên hệ

Email: nguyenyen.gpb.ubhn@gmail.com Điện thoại: (+84) 388357458 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3616>

là đích điều trị của các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI); (2) Đề xuất các tiêu chí hỗ trợ lựa chọn chiến lược xét nghiệm dấu ấn sinh học phân tử phù hợp với thực tiễn lâm sàng tại Việt Nam.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN

Tài liệu được thu thập từ nguồn gốc quốc tế [PubMed, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Mạng lưới Ung

thư Toàn diện Quốc gia (ESMO), Hiệp hội Y khoa Ung thư châu Âu (NCCN), Hiệp hội Bệnh học Phân tử (AMP)] và trong nước (Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội, Tạp chí Y học Việt Nam, Thông tư của Bộ Y tế) từ năm 2019 đến nay. Từ khóa tìm kiếm bằng tiếng Anh và tiếng Việt liên quan đến UT phổi không tế bào nhỏ, biến đổi gen, đột biến gen, dung hợp gen. Chỉ chọn các tài liệu có nguồn gốc rõ ràng, phù hợp chủ đề và 2 mục tiêu đã đặt ra.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các loại biến đổi gen sinh UT phổ biến nhất trong UT phổi không tế bào nhỏ không vảy

Bảng 1. Danh sách các biến đổi gen đích phân nhóm I/II ESCAT trong UT phổi không tế bào nhỏ không vảy [3], [5]

Gen	Loại biến đổi gen có thuốc đích	Tỉ lệ ước tính	Phương pháp xét nghiệm	Loại thuốc đích phù hợp
EGFR	Đột biến thường gặp (xóa exon 19, p.L858R)	50% người châu Á, 45% người Việt Nam, 15% người da trắng	RT-PCR đơn/đa gen NGS	TKI EGFR thế hệ 1-3
	Đột biến mắc phải p.T790M exon 20	60% sau EGFR TKI thế hệ 1, 2		TKI EGFR thế hệ 3
	Chèn exon 20	2%		TKI đặc hiệu EGFR chèn exon 20
	Đột biến ít gặp	10%		TKI EGFR thế hệ 2-3
KRAS	Đột biến (p.G12C)	12%	RT-PCR đơn/đa gen, NGS	TKI KRAS G12C
BRAF	Đột biến (p.V600E)	2%	RT-PCR đơn/đa gen, NGS	TKI BRAF + MEK
HER2	Đột biến hotspot	3%	RT-PCR đa gen, NGS	Pan-HER TKI, ADCs
MET	Đột biến bỏ qua exon 14 (splice site)	3%	RT-PCR đa gen NGS RNA	TKI MET
	Khuếch đại tiêu điểm (amplification)	5% nguyên phát, 15% cơ chế kháng sau EGFR TKI	HMMD (CDx), FISH NGS (+/-)	TKI MET + TKI EGFR thế hệ 3
ALK	Tái sắp xếp gen	5%	HMMD, FISH, RT-PCR đa gen, NGS RNA	TKI ALK
RET	Tái sắp xếp gen	1-2%	HMMD (+/-), FISH; RT-PCR đa gen, NGS RNA	TKI RET
ROS1	Tái sắp xếp gen	1-2%	HMMD (+), FISH; RT-PCR đa gen; NGS RNA	TKI ROS1
NTRK 1, 2, 3	Tái sắp xếp gen	0,2-3%	RT-PCR đa gen NGS RNA	TRK TKI
NRG1	Tái sắp xếp gen	< 1%	NGS RNA	Kháng thể kép kháng HER2/HER3

Ghi chú: ESCAT: xếp hạng biến đổi gen theo ứng dụng lâm sàng của NCCN; HMMD: hóa mô miễn

dịch; FISH: lai huỳnh quang tại chỗ; RT-PCR: real-time PCR; CDx: xét nghiệm chẩn đoán song hành;

NTRK fusion là biến đổi tumor-agnostic (thuốc Larotrectinib, Entrectinib được phê duyệt cho mọi loại UT thể đặc có NTRK fusion); HMMD (+): dùng để sàng lọc; (+/-) độ chính xác không cao.

Trong UT phổi không tế bào nhỏ không vảy, đến nay đã xác định 9 loại biến đổi gen sinh u chính với tỉ lệ ước tính > 1%, có thuốc điều trị đích được chấp thuận bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và cơ quan quản lý dược của nhiều quốc gia. Các biến đổi này bao gồm nhóm đột biến gen (EGFR, KRAS, BRAF, HER2) và nhóm tái sắp xếp gen hoặc đột biến splice site (ALK, RET, ROS1, NTRK 1, 2, 3 và đột biến MET bỏ qua exon 14) [5].

3.1.2. EGFR (epidermal growth factor receptor)

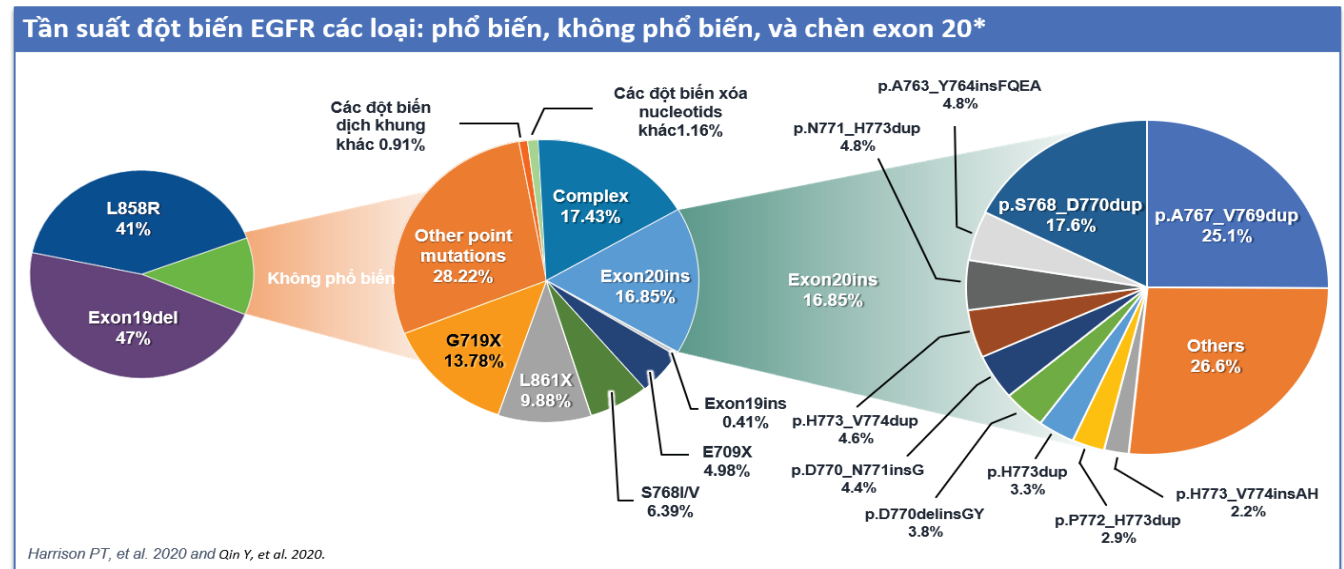
EGFR là protein xuyên màng có khả năng gắn yếu tố tăng trưởng biểu bì, kích hoạt quá trình dimer hóa, phosphoryl hóa tyrosine và khởi động các tín hiệu xuôi dòng. Đột biến tăng chức năng EGFR gặp nhiều nhất ở UT biểu mô tuyến phổi và là đích điều trị hàng đầu. Tỉ lệ đột biến khác biệt rõ theo chủng tộc: khoảng 50% ở bệnh nhân châu Á so với 15% ở phương Tây, thường gặp ở nữ, trẻ tuổi và không hoặc ít hút thuốc lá [4].

Dựa trên mức độ nhạy hay kháng với thuốc ức chế tyrosine kinase (EGFR-TKI), đột biến EGFR được chia thành 3 nhóm (hình 1):

- Đột biến phổ biến (common EGFR, ~90%): còn gọi là đột biến nhạy thuốc, gồm mất đoạn exon 19 (47%) và đột biến điểm L858R tại exon 21 (41%). Nhạy với TKI thế hệ 1 (Gefitinib, Erlotinib), thế hệ 2 (Afatinib, Dacomitinib) và thế hệ 3 (Osimertinib, Lazertinib), giúp cải thiện rõ rệt thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) so với hóa trị.

- Đột biến không phổ biến (uncommon EGFR) gồm G719X, S768I, L861Q và một số đột biến kép (ví dụ: G719X + S768I). Nhạy thuốc mức trung bình, đáp ứng tốt nhất với Afatinib, ngoài ra còn đáp ứng với TKI thế hệ 3 [7].

- Đột biến chèn exon 20 (EGFR exon 20 insertion), thường kháng bẩm sinh với EGFR-TKI do cản trở lập thể, ngoại trừ biến thể A763_Y764insFQEA vẫn nhạy với tất cả TKI. Gồm hơn 100 biến thể, hay gặp nhất p.V768_D770dup (17,6%) và p.A767_V769dup (25,1%). Vị trí đột biến ảnh hưởng mức độ nhạy thuốc: trước codon 764 có thể nhạy TKI thế hệ đầu, sau codon 767-775 thường kháng thuốc. FDA đã phê duyệt Mobocertinib và Amivantamab cho nhóm này (trừ một số biến thể đặc biệt).



Hình 1. Tần suất các loại đột biến EGFR [6] (không bao gồm đột biến kháng thuốc T790M, C797S)

Ngoài ra, hầu hết bệnh nhân điều trị bằng EGFR-TKI thế hệ 1 sẽ phát triển kháng thuốc mắc phải sau khoảng 1 năm, trong đó cơ chế phổ biến nhất là đột biến EGFR T790M tại exon 20 (nằm ở vị trí gắn thuốc) chiếm 50-60% [4]. Osimertinib là thuốc TKI thế hệ 3 có hiệu quả điều trị với T790M. Tuy nhiên cơ chế kháng thuốc mắc phải lại xuất hiện trong 52% bệnh nhân đang điều trị loại TKI thế hệ 3 này, bao gồm đột

biến EGFR C797S (10-26%) và các cơ chế kích hoạt con đường tín hiệu khác thay thế (khuếch đại gen MET chiếm 18%, khuếch đại gen EGFR chiếm 14%) hoặc chuyển dạng thành UT tế bào nhỏ[4,6].

3.1.3. Đột biến BRAF

Gen BRAF là tiền gen sinh UT nằm trên nhiễm sắc thể số 7, tham gia điều hòa tăng sinh, biệt hóa và chết

theo chương trình của tế bào. Trong UT phổi không tế bào nhỏ, đột biến BRAF chiếm khoảng 2-4%, được chia thành 3 nhóm chính:

- Nhóm I (50-62%): BRAF V600 là monomer có hoạt tính kinase cao, gồm các biến thể V600E/K/D/R/M/G, trong đó V600E hay gặp nhất (95-96%) và là biến thể duy nhất được FDA phê duyệt điều trị đích bằng phối hợp ức chế kép BRAF/MEK (Dabrafenib + Trametinib). Nhóm V600 này thường gặp ở nữ, không hút thuốc, UT biểu mô tuyến typ vi nhú, và hay gặp đồng đột biến với TP53 và SETD2.

- Nhóm II VÀ III: BRAF non-V600 là các dimers, chiếm gần 50% đột biến BRAF trong UT phổi không tế bào nhỏ nhưng hiện tại vẫn chưa có thuốc đích chính thức. BRAF non-V600 thường gặp ở nam giới, hút thuốc, UT biểu mô tuyến, hay kèm đồng đột biến STK11, KEAP1, KRAS [4], [8].

3.1.4. Tái sắp xếp gen ALK (ALK fusion)

Gen ALK tham gia vào phát triển hệ thần kinh trong giai đoạn bào thai, bị ức chế biểu hiện sau sinh. Khi gen ALK tái sắp xếp với các đối tác mang vùng khởi động gen (promoter) mạnh, ví dụ như EML4, sẽ tạo ra một protein sinh ung (oncoprotein) dung hợp gây sự dimer hóa liên tục, kích hoạt kinase ALK và thúc đẩy các tín hiệu xuôi dòng, dẫn đến tăng sinh tế bào không kiểm soát. Đến nay đã ghi nhận hơn 90 đối tác dung hợp của ALK. ALK fusion thường gặp ở bệnh nhân UTBM tuyến phổi, không hút thuốc, và trẻ tuổi hơn so với nhóm có đột biến EGFR. Liệu pháp nhắm đích ALK-TKI đạt ORR $\approx$ 74%, đã trải qua nhiều thế hệ: từ Crizotinib (thế hệ 1) đến Lorlatinib (thế hệ 3), vốn được thiết kế để khắc phục kháng mắc phải sau TKI thế hệ 1-2, đồng thời hiệu quả cao trên di căn não. Đột biến điểm của ALK (ví dụ G1202R, C1156Y, L1196M) là cơ chế kháng thuốc mắc phải. Ngoài FISH và NGS, nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn ALK (D5F3) được FDA công nhận là xét nghiệm chẩn đoán song hành với thuốc điều trị đích ALK-TKI (như Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib) [4].

3.1.5. Tái sắp xếp gen ROS1 (ROS1 fusion)

ROS1 là tiền gen sinh UT, khi tái sắp xếp giữ nguyên toàn bộ miền tyrosine kinase và hợp nhất với một gen đối tác, tạo ROS1 fusion hoạt hóa liên tục các tín hiệu sinh UT, thúc đẩy tăng sinh và sống sót tế bào. ROS1 fusion chiếm 1-2% các ca UT phổi không tế bào nhỏ với đặc điểm dịch tễ, mô bệnh học tương tự ALK fusion. 23 đối tác dung hợp gen của ROS1 đã được ghi nhận, phổ biến nhất là CD74:ROS1. Cũng như ALK fusion, điều trị đích ROS1-TKI (Crizotinib,

Entrectinib, Repotrectinib, Taletrectinib) cho các trường hợp UT phổi không tế bào nhỏ dương tính ROS1 fusion đạt ORR > 70%, nhưng PFS thường ngắn hơn, không được vượt trội như các trường hợp điều trị ALK-TKI. Do tỉ lệ gặp chỉ khoảng 1-2% nhưng hiệu quả điều trị cao, nhuộm hóa mô miễn dịch ROS1 (dòng D4D6 hoặc SP384) thường được dùng sàng lọc, nếu dương tính cần xác nhận bằng FISH hoặc RNA-NGS để chỉ định điều trị [5].

3.1.6. Đột biến MET bỏ qua exon 14 (MET exon 14 skipping)

MET là tiền gen sinh UT mã hóa thụ thể tyrosine kinase xuyên màng. Hoạt hóa bất thường MET có thể do khuếch đại gen, tăng số bản sao, tái sắp xếp, hoặc đột biến bỏ qua exon 14 - cơ chế quan trọng nhất trong UT phổi không tế bào nhỏ. Mất exon 14 loại bỏ vị trí gắn của E3 ubiquitin ligase, làm giảm quá trình thoái hóa MET, khiến MET bất tử hóa và kích hoạt không ngừng nghỉ các con đường tín hiệu sinh UT. Đột biến này gặp chủ yếu ở người già, UTBM tuyến, tập trung nhiều ở thể sarcomatoid (khoảng 20%). Đến nay, FDA đã phê duyệt 2 thuốc MET-TKI là Capmatinib và Tepotinib cho biến đổi này.

Điều đáng chú ý, có hơn 500 kiểu đột biến khác nhau cùng gây ra hậu quả phiên mã bỏ qua exon 14 trên gen MET trong UT phổi không tế bào nhỏ, phần lớn do đột biến điểm tại vùng intron gần vị trí ghép nối exon. Do đó dù chiếm tới 3-5% UT phổi không tế bào nhỏ, xét nghiệm NGS có thể bỏ sót đột biến quan trọng này nếu chỉ dựa trên phân tích DNA. Các xét nghiệm phân tử xác định fusion gen cũng có cơ chế tương tự, sử dụng DNA-based NGS đơn thuần dễ bỏ sót các điểm đứt gãy (break-point) nằm trong vùng intron-ngoài vùng bao phủ của các NGS đọc ngắn (short-reads). Vì vậy, các chuyên gia đã đồng thuận khuyến cáo sử dụng RNA-based NGS là tiêu chuẩn vàng để xác định chính xác các gen fusion/splice site đích quan trọng [3], [5].

3.2. Lựa chọn chiến lược xét nghiệm biến đổi gen đích trong UT phổi không tế bào nhỏ không vảy

Sự tiến bộ vượt bậc của nghiên cứu y sinh và kỹ thuật sinh học phân tử, cùng với nhiều thử nghiệm lâm sàng thành công, đã mở ra nhiều liệu pháp điều trị đích mới cho UT phổi không tế bào nhỏ. Đây là cơ hội để tăng khả năng tiếp cận điều trị cho bệnh nhân, nhưng cũng đặt ra thách thức khi số lượng gen cần xét nghiệm ngày càng nhiều, kéo theo yêu cầu cao hơn về kỹ thuật, nhân lực, trang thiết bị và chi phí - vốn có sự khác biệt lớn giữa các quốc gia, vùng lãnh thổ và cơ sở y tế. Việc lựa chọn loại gen nào cần được xét nghiệm cần đặt trong bối cảnh thực tế lâm sàng của từng khu vực, dựa trên các yếu tố chính sau [3]:

- Khả năng tiếp cận: (1) Các thuốc đã được Bộ Y tế/ Cục Quản lý dược phê duyệt; (2) Các thử nghiệm lâm sàng sẵn có tại khu vực; (3) Các loại kỹ thuật sinh học phân tử sẵn có (hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ, RT-PCR, NGS).

- Nhu cầu lâm sàng: (1) Kiến thức và nhận thức của bác sĩ lâm sàng về liệu pháp điều trị đích; (2) Nguyên vọng và khả năng chi trả của bệnh nhân.

- Hướng dẫn điều trị đang được áp dụng tại khu vực/ quốc gia.

- Mức độ hoàn trả chi phí của bảo hiểm y tế cho xét nghiệm gen.

- Nền tảng NGS: giải trình tự DNA hay phối hợp cả giải trình tự RNA.

- Tần suất phân bố các loại đột biến gen đích chủ đạo theo khu vực, chủng tộc.

Tại Việt Nam, có 4 nhóm thuốc điều trị đích trong UT phổi không tế bào nhỏ đã được Bộ Y tế cấp phép đăng ký lưu hành thuốc:

- EGFR-TKI thế hệ 1, 2, 3: Osimertinib, Erlotinib, Dacomitinib, Afatinib, Gefitinib.

- ALK-TKI: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib.

- ROS1-TKI: Crizotinib.

- BRAF V600E-TKI: Dabrafenib (theo Thông tư số 26/2019/TT-BYT).

Trong các thuốc trên, Brigatinib, Crizotinib và Dabrafenib không còn thông tin lưu hành tại thời điểm hiện tại.

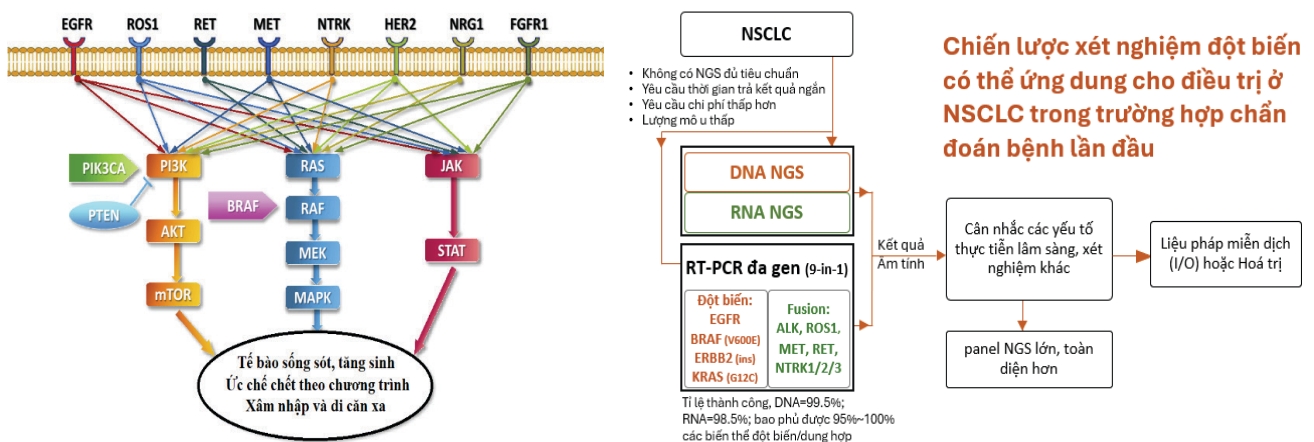
Chi trả của bảo hiểm y tế cho xét nghiệm biến đổi gen đích áp dụng cho 2 loại đột biến gen (EGFR và HER2) trong UT phổi không tế bào nhỏ (theo Thông tư số 39/2024/TT-BYT). Thêm vào đó, các kỹ thuật sinh học phân tử phổ biến tại bệnh viện gồm hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ (FISH) và real-time PCR; số cơ sở triển khai NGS toàn diện còn hạn chế. Với đặc điểm chủng tộc châu Á, các bệnh nhân Việt Nam cũng mang tỉ lệ đột biến EGFR cao (chiếm khoảng 40-50% UTBM tuyến) và khả năng chi trả y tế của người dân còn thấp, nhiều bệnh viện áp dụng chiến lược xét nghiệm tuần tự:

- Bắt đầu bằng Real-time PCR đơn gen phát hiện đột biến EGFR.

- Nếu âm tính tiếp tục nhuộm hóa mô miễn dịch ALK D5F3 và/hoặc ROS1.

- Nếu âm tính tiếp tục nhuộm PD-L1.

Cách tiếp cận này mang lại ưu thế về chi phí (được bảo hiểm y tế chi trả, giá rẻ), thiết bị-kỹ thuật đơn giản, thời gian thực hiện nhanh cho khoảng 50% số ca bệnh nhân dương tính với đột biến EGFR, ALK trong chẩn đoán bệnh lần đầu. Tuy nhiên, bất lợi là kéo dài thời gian chẩn đoán và tiêu hao mẫu mô ở ca âm tính cả EGFR và ALK. Do đó một số bệnh viện đã lựa chọn chiến lược giải trình tự gen NGS ngay từ đầu (upfront NGS) cho bệnh nhân mong muốn điều trị đích và tự chi trả chi phí y tế. NGS giúp khảo sát toàn diện và rút ngắn thời gian, nhưng cần cân nhắc các thách thức: (1) Chi phí cao; (2) Yêu cầu lượng DNA/RNA đầu vào lớn; (3) Đòi hỏi nhân lực, thiết bị, hóa chất chuẩn IVD và năng lực phân tích tin sinh học; (4) Loại nền tảng NGS sử dụng phải đảm bảo chất lượng (cần phối hợp DNA-based và RNA-based)[3].



Hình 2. Các con đường tín hiệu chính thúc đẩy UT trong UT phổi không tế bào nhỏ

Nguồn: Li Chien-Feng. Chiến lược xét nghiệm đột biến có thể ứng dụng cho điều trị ở UT phổi không tế bào nhỏ trong trường hợp chẩn đoán bệnh lần đầu (Hội thảo Giải phẫu bệnh, thành phố Hồ Chí Minh, tháng 12/2024).

Cân nhắc giữa lợi ích và thách thức của các mô hình xét nghiệm dấu ấn sinh học phân tử, một số bệnh viện đã lựa chọn kĩ thuật real-time PCR đa gen, bao phủ đồng thời 9 biến đổi gen đích quan trọng nhất trong UT phổi không tế bào nhỏ bao gồm:

- 4 loại đột biến gen: EGFR, KRAS (G12C), BRAF (V600E), HER2 (exon 20 insertion).

- 5 gen fusion/splice site: ALK, ROS1, MET, RET, NTRK 1, 2, 3.

Nguyên lý xét nghiệm dựa trên khuếch đại chọn lọc các trình tự DNA hoặc RNA chứa biến thể đích (đột biến điểm, chèn/xóa nhỏ, bỏ qua exon, gen fusion) bằng mồi và đầu dò đặc hiệu, tạo ra tín hiệu huỳnh quang theo dõi được trong thời gian thực. Đối với RNA fusion, RNA được phiên mã ngược thành cDNA trước khi khuếch đại. RT-PCR đa gen là một trong hai phương pháp xét nghiệm chẩn đoán phân tử UT phổi không tế bào nhỏ song hành được áp dụng phổ biến tại Nhật Bản (bên cạnh giải trình tự thế hệ mới NGS DNA + RNA) nhằm lập hồ sơ biến đổi gen phục vụ điều trị đích. So với NGS, kỹ thuật này có nhiều ưu thế:

- Chi phí thấp hơn đáng kể.

- Yêu cầu kỹ thuật, thiết bị và nhân lực đơn giản hơn.

- Thành công kỹ thuật cao hơn do cần lượng DNA/ RNA đầu vào thấp (DNA 99,5%; RNA 98,5%).

- Thời gian trả kết quả nhanh hơn, có thể 1-2 ngày trong trường hợp khẩn.

- Độ bao phủ cao, phát hiện được 95-100% các biến thể mục tiêu của panel [2], [9], [10].

Tuy nhiên, hạn chế lớn là chỉ phát hiện được các biến thể nằm trong thiết kế 9 gen có ý nghĩa điều trị (bao gồm 85 đột biến DNA và 82 fusion RNA) của panel, nên vẫn có nguy cơ bỏ sót các biến đổi điều trị đích khác ngoài phạm vi xét nghiệm.

4. KẾT LUẬN

Việc lựa chọn chiến lược xét nghiệm biến đổi gen đích UT phổi không tế bào nhỏ phù hợp với điều kiện thực tế sẽ giúp tối đa hóa lợi ích y tế và giảm gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Chiu C.H, Yang P.C. Challenges of lung cancer control in Asia. *eClinicalMedicine* [Internet], 2024 Aug 1 [cited 2025 Aug 8], 74.
- [2] Murakami S, Shinada K, Otsutsumi Y, Komine F, Yuan Y, Nakamura J et al. Comparison between next-generation sequencing and multiplex polymerase chain reaction assays for nonsmall cell lung cancer molecular diagnosis. *Cancer Med*, 2024 Apr 4, 13 (7): e7162.
- [3] Kerr K.M, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer Amst Neth*, 2021 Apr, 154: 161-75.
- [4] Friedlaender A, Perol M, Banna G.L, Parikh K, Addeo A. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway. *Biomark Res*, 2024 Feb 12, 12 (1): 24.
- [5] Mosele M.F, Westphalen C.B, Stenzinger A et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2024 July, 35 (7): 588-606.
- [6] Harrison P.T, Vyse S, Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*, 2020 Apr, 61: 167-79.
- [7] Bouchard N, Daaboul N. Lung Cancer: Targeted Therapy in 2025. *Curr Oncol*, 2025 Mar 2, 32 (3): 146.
- [8] Saller J.J, Boyle T.A. Molecular Pathology of Lung Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022 Mar, 12 (3): a037812.
- [9] Nagakubo Y, Hirotsu Y et al. Comparison of diagnostic performance between Oncomine Dx target test and AmoyDx panel for detecting actionable mutations in lung cancer. *Sci Rep*, 2024 May 30, 14 (1): 12480.
- [10] Kunimasa K, Matsumoto S, Kawamura T et al. Clinical application of the AMOY 9-in-1 panel to lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2023 May 1, 179: 107190.

