

THE RESULTS OF NEXT- GENERATION SEQUENCING FOR NON-SMOKER LUNG CANCER PATIENTS

Tran Khanh Chi^{1,2*}, Le Hoan^{1,2}

¹Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

²Hanoi Medical University Hospital - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 08/09/2025

Revised: 25/09/2025; Accepted: 21/10/2025

ABSTRACT

Objective: This study aimed to identify genetic alterations using next-generation sequencing (NGS) in non-smoking patients with lung cancer.

Subjects and Methods: Seventy non-smoking lung cancer patients treated at Hanoi Medical University Hospital between January 2023 and June 2025 were included in the study.

Results: Genetic abnormalities were detected in 67.1% of patients. The most frequent alteration was EGFR mutation (57.1%), followed by HER2 aberrations (8.6%), ALK gene fusion (7.1%), PIK3CA mutation (2.9%), ROS1 gene fusion (1.4%), and KRAS mutation (1.4%).

Conclusion: EGFR mutation represents the most prevalent genetic alteration among non-smoking patients with lung cancer.

Keywords: Lung cancer, non-smokers, next-generation sequencing, genetic alterations.

*Corresponding author

Email: trankhanhchi@hmu.edu.vn **Phone:** (+84) 904686682 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD19.3543**

KẾT QUẢ GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG HÚT THUỐC

Trần Khánh Chi^{1,2*}, Lê Hoàn^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 08/09/2025

Ngày sửa: 25/09/2025; Ngày đăng: 21/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số bất thường gen bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới ở người bệnh ung thư phổi không hút thuốc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 70 người bệnh ung thư phổi không hút thuốc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 6 năm 2025.

Kết quả: Giải trình tự gen thế hệ mới phát hiện bất thường gen ở 67,1% bệnh nhân trong đó phổ biến nhất là đột biến gen EGFR (57,1%), tiếp đến là bất thường gen HER2 (8,6%), dung hợp gen ALK (7,1%), đột biến gen PIK3CA (2,9%), dung hợp gen ROS-1 (1,4%) và đột biến KRAS (1,4%).

Kết luận: Đột biến EGFR là loại bất thường gen phổ biến nhất ở các bệnh nhân ung thư phổi không hút thuốc.

Từ khóa: Ung thư phổi, không hút thuốc, giải trình tự gen thế hệ mới, đột biến gen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) hiện vẫn là căn bệnh có tỉ lệ tử vong đứng hàng đầu trong các loại ung thư[1]. Ước tính thuốc lá có thể liên quan đến 90% các trường hợp ung thư phổi ở nam giới và 70-80% UTP ở nữ giới[2]. Các nghiên cứu cho thấy, UTP ở người không hút thuốc có những đặc điểm riêng biệt, bao gồm: tuổi khởi phát bệnh trẻ hơn, nữ giới phổ biến hơn, chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến, thường liên quan đến một số bất thường gen như đột biến EGFR và dung hợp gen ALK[3,4].

Giải trình tự gen thế hệ mới (Next- Generation Sequencing, NGS) là một phương pháp sinh học phân tử hiện đại cho phép phát hiện đồng thời nhiều bất thường gen liên quan đến UTP[5]. Hiện nay, NGS được xem là một phương pháp tối ưu trong phát hiện các bất thường gen liên quan đến UTP, từ đó các bác sĩ lâm sàng sử dụng làm cơ sở cho liệu pháp nhắm trúng đích[6].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu sâu về UTP ở người không hút thuốc còn chưa phổ biến, kỹ thuật NGS cũng mới được đưa vào ứng dụng một vài năm trở lại đây. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu xác định một số bất thường gen liên quan đến ung thư phổi ở người không hút thuốc bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

70 bệnh nhân được chẩn đoán là UTP không tế bào nhỏ và không hút thuốc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 6 năm 2025, đáp ứng các tiêu chuẩn sau đây:

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên kết quả mô bệnh học theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới 2021[7].

+ Được xác định là không hút thuốc: sử dụng tiêu chuẩn đưa ra bởi Tổ chức Y tế Thế giới và Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ áp dụng trong các nghiên cứu[4].

+ Được chỉ định xét nghiệm NGS bệnh phẩm mô sinh thiết ung thư

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân được xác định đột biến gen bằng phương pháp khác, không phải NGS.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2023 đến

*Tác giả liên hệ

Email: trankhanhchi@hmu.edu.vn Điện thoại: (+84) 904686682 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD19.3543>

tháng 6 năm 2025.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

- Kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu:

+ DNA được tách chiết bằng bộ Kit NEBNext của Hoa Kỳ.

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

+ Giải trình tự gen bằng hệ thống NextSeq Illumina của 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 biến số nghiên cứu:

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

+ Kết quả phân tích bất thường gen bằng NGS: các loại đột biến gen, dung hợp gen, khuếch đại gen liên quan đến UTP.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

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

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung (n=70)

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình: 62,3 ± 10,9 tuổi (độ tuổi dao động từ 33-81 tuổi)			
Giới tính	Nam	10	14,3
	Nữ	60	85,7
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	68	97,2
	Ung thư biểu mô không định tí	1	1,4
	Ung thư biểu mô tế bào vảy	1	1,4

Nhận xét:

- Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu là nữ giới (chiếm 85,7%) và kết quả mô bệnh là ung thư biểu mô tuyến (97,2%).

3.2. Kết quả giải trình tự gen thể hệ mới

Bảng 2. Kết quả giải trình tự gen thể hệ mới (n=70)

Loại bất thường gen	n	%
Đột biến EGFR	40	57,1
Dung hợp gen ALK	5	7,1
Khuếch đại HER2	4	5,7
Đột biến HER2	2	2,9
Đột biến PIK3CA	2	2,9
Đột biến KRAS	1	1,4
Dung hợp gen ROS-1	1	1,4
Không phát hiện bất thường	23	32,9

Nhận xét:

- Giải trình tự gen thể hệ mới phát hiện các bất thường gen ở 47 trường hợp (67,1%), trong đó đột biến gen EGFR chiếm tỉ lệ cao nhất là 57,1%

- Có 6 trường hợp ghi nhận có đồng thời 2 loại đột biến gen và 1 trường hợp mang đồng thời 3 loại đột biến gen

Bảng 3. Tỷ lệ các loại đột biến gen EGFR (n=45)

Loại đột biến EGFR	n	%
L858R (exon 21)	22	48,9
19 Del (exon 19)	20	44,4
L861Q (exon 21)	2	4,4
E709K (exon 18)	1	2,2
20 Ins (exon 20)	1	2,2
T790M (exon 20)	1	2,2
K860I (exon 21)	1	2,2
L838V (exon 21)	1	2,2

Nhận xét:

- Đột biến L858R (exon 21) và 19 Del (exon 19) là 2 loại phổ biến nhất.

- Có 4 bệnh nhân có đồng thời 2 đột biến của gen EGFR.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 70 bệnh nhân UTP không hút thuốc, chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 62,3 ± 10,9 tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 33 tuổi và lớn tuổi nhất là 81 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng với một số ghi nhận trước đây tại Việt Nam. Một nghiên cứu tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 trên 107 bệnh nhân UTP

không hút thuốc ghi nhận độ tuổi trung bình là $59,5 \pm 12,0$; bệnh nhân trẻ nhất là 27 tuổi và lớn nhất là 82 tuổi. 8 Trần Huy Thịnh và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTP không tể bào nhỏ được xét nghiệm tìm đột biến gen ghi nhận tuổi trung bình là $61,5 \pm 8,5$ tuổi[9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân là nữ giới, chiếm 85,7%; tỉ lệ nam/nữ là 1/7. Các nghiên cứu về UTP ở người không hút thuốc đều cho thấy nữ giới phổ biến hơn nam giới[3,4]. Nghiên cứu của Lê Hoàn và cộng sự tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 ghi nhận tỉ lệ nam/nữ là 1/8[8]. Longyu S và cộng sự nghiên cứu trên 841 bệnh nhân UTP loại biểu mô tuyến không hút thuốc ghi nhận nữ giới chiếm 58,26%[10].

Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, chiếm đến 97,2%. Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận từ các bệnh nhân UTP không hút thuốc[11]. Vasudevan S và cộng sự thực hiện một nghiên cứu so sánh sự khác biệt về mô bệnh học giữa 428 bệnh nhân UTP hút thuốc và 296 bệnh nhân UTP không hút thuốc ghi nhận tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến ở nhóm không hút thuốc cao hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê so với nhóm hút thuốc ($p < 0,001$)[11]. Trong khi đó, Yang Z và cộng sự nghiên cứu trên 349 bệnh nhân UTP nữ giới, không hút thuốc tại Trung Quốc ghi nhận 100% bệnh nhân có mô học là ung thư biểu mô tuyến[12].

Bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới, chúng tôi đã phát hiện 7 loại bất thường gen khác nhau ở 47/70 bệnh nhân (67,1%) trong đó đáng chú ý có 6 trường hợp ghi nhận có đồng thời 2 loại đột biến gen và 1 trường hợp mang đồng thời 3 loại đột biến gen. Bất thường gen phổ biến nhất được ghi nhận là đột biến gen EGFR, chiếm 57,1% các trường hợp. Tiếp đến là bất thường gen HER2 (8,6%), dung hợp gen ALK (7,1%), đột biến gen PIK3CA (2,9%), dung hợp gen ROS-1 (1,4%) và đột biến KRAS (1,4%). Trong một phân tích cộng gộp từ 8 nghiên cứu bao gồm 2126 bệnh nhân ung thư phổi không hút thuốc ở Đông Á, Zhou F và cộng sự ghi nhận EGFR là loại đột biến thường gặp nhất, chiếm đến 74%, tiếp đó là dung hợp gen ALK 6%[13]. Nghiên cứu của Sang YH và cộng sự trên 198 bệnh nhân nữ ung thư phổi không hút thuốc lá tại châu Á ghi nhận tỉ lệ đột biến EGFR là 63%, dung hợp gen ALK là 7% và tỷ lệ đột biến kép là 4%[14].

Khi phân tích kỹ các đột biến của gen EGFR, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 8 loại đột biến khác nhau, trong đó đột biến L858R (exon 21) và đột biến 19 Del (exon 19) là 2 loại thường gặp nhất, lần lượt chiếm tỉ lệ 48,9% và 44,4%. Kulda V và cộng sự sử dụng phương pháp NGS ở 237 bệnh nhân ung thư phổi loại biểu mô tuyến tại công hòa Séc, ghi nhận 10 loại đột biến khác nhau của gen EGFR trong đó đột biến L858R (exon 21) và 19 Del (exon 19) cũng phổ biến nhất[6]. Lê Hoàn và cộng sự tiến hành giải

trình tự gen ở 165 bệnh nhân UTP không tể bào nhỏ ghi nhận đột biến L858R tại exon 21 là 55,1% và đột biến 19 Del tại exon 19 là 33,3%[15].

Đột biến KRAS là không thường gặp ở bệnh nhân UTP không hút thuốc. Zhou F và cộng sự ghi nhận tỉ lệ mang đột biến gen KRAS là 4%[13]. Trong khi đó, nghiên cứu của Sang YH và cộng sự ghi nhận có khoảng 3% bệnh nhân mang đột biến gen này[14].

5. KẾT LUẬN

Sử dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới trên 70 bệnh nhân UTP không hút thuốc, chúng tôi phát hiện các bất thường gen ở 67,1% bệnh nhân trong đó phổ biến nhất là đột biến gen EGFR (57,1%), tiếp đến là bất thường gen HER2 (8,6%), dung hợp gen ALK (7,1%), đột biến gen PIK3CA (2,9%), dung hợp gen ROS-1 (1,4%) và đột biến KRAS (1,4%). Trong các loại đột biến EGFR được ghi nhận, đột biến L858R (exon 21) và 19 Del (exon 19) là phổ biến nhất, lần lượt chiếm tỷ lệ 48,9% và 44,4%.

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] Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 Apr 1;156(7):1336-1346. DOI: 10.1002/ijc.35278.
- [2] Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al. Smoking and Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5(8):811-815. DOI: 10.1513/pats.200809-100TH.
- [3] LoPiccolo J, Gusev A, Christiani DC, et al. Lung cancer in patients who have never smoked - an emerging disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Feb;21(2):121-146. doi: 10.1038/s41571-023-00844-0.
- [4] Kulda V, Polivka J, Svaton M, et al. Next Generation Sequencing Analysis and its Benefit for Targeted Therapy of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2023 Jul 3;20(4):404-411. DOI: 10.21873/cgp.20392.
- [5] 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 May;17(5):608-622. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.12.014.
- [6] Lê Hoàn, Vũ Đức Anh, Vũ Văn Giáp và cộng sự. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của

- ung thư phổi nguyên phát ở người không hút thuốc chủ động tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y học Việt Nam. 2015 số chuyên đề;11:112-116.
- [7] Trần Huy Thịnh, Lê Hoàn, Trần Văn Khánh. Tỷ lệ đột biến EGFR và đột biến dung hợp gen ALK, ROS-1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022; 514(2): 189-193. DOI: 10.51298/vmj.v514i2.2626.
- [8] Vasudevan S, Krishna V, Mehta A. Lung Cancer in Non-Smokers: Clinicopathological and Survival Differences from Smokers. Cureus. 2022 Dec 11;14(12):e32417. doi: 10.7759/cureus.32417.
- [9] Yang Z, Yihua S, Yunjian P, et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histological subtypes and age at diagnosis. Clin Cancer Res. 2012 Feb 8;18(7):1947-1953. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2511.
- [10] Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience. Transl Lung Cancer Res. 2018 Aug;7(4):450-463. doi: 10.21037/tlcr.2018.05.14.