Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 154-158

DETECTION OF ALK, ROS1, RET GENE FUSIONS AND MET EXON 14 SKIPPING MUTATIONS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT NINH BINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL

Tran Khanh Chi[1,2*], Le Hoan[3], Nguyen Le Hung[4], Bui Thi Duyen[5], Le Minh Hang[3], Trinh Hung Son[4], Tran Minh Huong[4], Trieu Thi Phuong Mai[4], Nguyen Hoang Yen[1], Vu Thi Huyen Trang[1], Dang Thi Ngoc Dung[6]

[1]*Department of Biochemistry, Hanoi Medical University - No. 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam*
[2]*Department of Internal Medicine, Hanoi Medical University - No. 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam*
[3]*Oncology Center, Ninh Binh Provincial General Hospital - No. 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam*
[4]*Department of Biochemistry and Hematology, Phenikaa University Hospital - 80 Tue Tinh, Hoa Lu, Ninh Binh, Vietnam*
[5]*Department of Laboratory Medicine, Sun Group International Hospital - Group 5, Xuan Phuong Ward, Hanoi, Vietnam*
[6]*Department of Laboratory Medicine, Hanoi Sun International Hospital - 1 Nguyen Huu Lieu, Diplomatic Corps Area, Xuan Dinh Ward, Hanoi, Vietnam*

Received: 14/07/2026
Reviced: 20/08/2026; Accepted: 09/09/2026

SUMMARY

Objective 1: To evaluate the rate of ALK, ROS1, RET gene fusions and MET exon 14 skipping mutations in patients with non-small cell lung cancer at Ninh Binh Provincial General Hospital.

Objective 2: To assess the relationship between ALK, ROS1, RET gene fusions, MET exon 14 skipping mutations and pathological characteristics in non-small-cell lung cancer.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 206 patients with non-small cell lung cancer at Ninh Binh General Hospital from 2023 to 2026. Real-time RT-PCR method was utilized to identify ALK, ROS1, and RET gene fusions, as well as MET exon 14 skipping mutations.

Results: We found the prevalence of ALK, ROS1, RET gene fusions and MET exon 14 skipping mutations was 4.9%, 0%, 0.5% and 0.5%, respectively. ALK gene fusion was more commonly detected in female, non-smokers. We did not observe any statistically significant association between age or histopathological results and the ALK fusion. Regarding the ROS1 and RET gene fusions and the MET exon 14 skipping mutations, due to their very low detection rates, the study did not have sufficient basis to statistically analyze the correlations between these alterations and clinical or subclinical characteristics.

Conclusion: ALK, ROS1 and RET gene fusions and MET exon 14 skipping mutations are rare genetic alterations in patients with non-small cell lung cancer. ALK gene fusion was more commonly detected in female, non-smokers. Due to extremely low detection rates, ROS1 and RET gene fusions and MET exon 14 skipping mutations were not eligible for analyzing associations with clinical and subclinical characteristics.

Keywords: Non-small cell lung cancer, gene fusion, Ninh Binh.

*Corresponding author
Email: Trankhanhchi@hmu.edu.vn **Phone**: (+84) 904686682 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6479

XÁC ĐỊNH DUNG HỢP GEN ALK, ROS1, RET, ĐỘT BIẾN MET EXON 14 SKIPPING Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH NINH BÌNH

Trần Khánh Chi[1,2*], Lê Hoàn[3], Nguyễn Lê Hưng[4], Bùi Thị Duyên[5], Lê Minh Hằng[3], Trịnh Hùng Sơn[4], Trần Minh Hương[4], Triệu Thị Phương Mai[4], Nguyễn Hoàng Yến[1], Vũ Thị Huyền Trang[1], Đặng Thị Ngọc Dung[6]

[1]Bộ môn Hóa Sinh, Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[2]Phòng khám Đa khoa Vĩnh Hưng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[3]Bộ môn Nội Tổng Hợp, Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[4]Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình - 80 Tuệ Tĩnh, Hoa Lư, Ninh Bình, Việt Nam
[5]Khoa Hóa Sinh – Huyết Học, Bệnh viện Đại học Phenikaa - Tổ 5, phường Xuân Phương, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[6]Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Quốc tế Mặt trời Hà Nội - 1 Nguyễn Hữu Liêu, Khu Ngoại giao đoàn, phường Xuân Đỉnh, thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14/07/2026
Ngày chỉnh sửa: 20/08/2026; Ngày duyệt đăng: 09/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu 1: Đánh giá tỷ lệ phát hiện dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến gen MET exon 14 skipping ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình.

Mục tiêu 2: Đánh giá mối liên quan giữa dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến gen MET exon 14 skipping với đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 206 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình từ 2023-2026, sử dụng phương pháp Realtime RT PCR để xác định các dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến gen MET exon 14 skipping lần lượt là 4,9%, 0%, 0,5% và 0,5%. Tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN thường gặp ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc. Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa tuổi và kết quả mô bệnh học với tình trạng mang dung hợp gen ALK. Đối với các dung hợp gen ROS1, RET và đột biến MET exon 14 skipping, do tỷ lệ phát hiện rất thấp, nghiên cứu chưa đủ cơ sở để phân tích thống kê về mối liên quan giữa các đột biến này với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Kết luận: Các dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping là các đột biến gen hiếm gặp ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN thường gặp ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc. Các dung hợp gen ROS1, RET và đột biến MET exon 14 skipping có tỷ lệ phát hiện rất thấp nên chưa đủ điều kiện phân tích mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, dung hợp gen, Ninh Bình.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh lý ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong hàng đầu trên thế giới cũng như tại Việt Nam, trong đó, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm tới 80-85% tổng số trường hợp ung thư phổi (1). Đa số bệnh nhân khi được chẩn đoán UTPKTBN đã ở giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật, tiên lượng của bệnh nhân còn hạn chế.

Sự phát triển của y học chính xác đã mở ra nhiều cơ hội trong điều trị UTPKTBN thông qua việc xác định các biến đổi gen có vai trò điều khiển sự phát triển của khối u. Trong số các biến đổi gen có ý nghĩa điều trị bệnh, các dung hợp gen ALK, ROS1, RET cùng đột biến MET exon 14 skipping được xem là những đột biến gen điều khiển quan trọng trong UTPKTBN, đã được chứng minh có đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị đích bằng các thuốc ức chế tyrosin kinase. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt các thuốc ức chế tyrosine kinase trong điều trị UTPKTBN dương tính với dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping như crizotinib, ceritinib đối với ALK, ROS1, selpercatinib và pralsetinib đối với RET, capmatinib và tepotinib đối với đột biến MET exon 14 skipping (2–4). Các đột biến này thường có tính chất loại trừ lẫn nhau, đặc biệt là đối với đột biến gen EGFR. Mặc dù tỷ lệ các bất thường gen không phổ biến nhưng việc phát hiện các bất thường này có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị nhắm trúng đích ở bệnh nhân UTPKTBN, giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng điều trị, kéo dài thời gian sống không tiến triển và giúp người bệnh có thêm cơ hội điều trị. Do đó, việc phát hiện các dung hợp gen ALK, ROS1, RET và đột biến MET exon 14 skipping có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh, mở ra cơ hội cho người bệnh có thêm lựa chọn trong điều trị. Phương pháp Realtime RT PCR là kỹ thuật sinh học phân tử có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, thời gian thực hiện nhanh, giúp phát hiện các biến đổi

*Tác giả liên hệ
Email: Trankhanhchi@hmu.edu.vn **Điện thoại**: (+84) 904686682 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6479

gen liên quan đến bệnh lý ung thư phổi, trong đó có dung hợp gen ALK, ROS1, RET và đột biến MET exon 14 skipping.

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá tỷ lệ phát hiện dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến gen MET exon 14 skipping ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR và đánh giá mối liên quan giữa dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến gen MET exon 14 skipping với đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, Bộ môn Hóa Sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, Trung Tâm Kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội từ 12/2023 đến 06/2026.

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân UTPKTBN nhập viện, điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, 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 (5).
- Bệnh nhân được xét nghiệm dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping bằng phương pháp Realtime RT PCR với mẫu bệnh phẩm là mẫu mô cố định bằng formalin và đúc trong một khối parafin.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư phổi thứ phát.
- Bệnh nhân ung thư phổi kèm các ung thư khác.

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}$ là hệ số tin cậy ứng với độ tin cậy 95% (0,05), $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p: tỷ lệ bệnh nhân có dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN, lấy p=0,088, theo nghiên cứu của Sharma S và cộng sự (6).

d: sai số tuyệt đối, lấy d = 0,04

Thay số vào ta tính được cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 193 đối tượng. Thực tế đã tiến hành nghiên cứu trên 206 bệnh nhân.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

2.5. Kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

Tách chiết RNA: bệnh phẩm của bệnh nhân được thực hiện deparaffin bằng xylene, sau đó tiến hành tách chiết RNA tổng số theo hướng dẫn sử dụng của bộ Kit NucleoSpin totalRNA FFPE kit for RNA from FFPE (Macherey-Nagel, Đức).

RNA sau khi tách chiết được đo nồng độ và kiểm tra độ tinh sạch bằng phương pháp đo độ hấp thụ quang, sử dụng máy đo nồng độ axit nucleic (NanoDrop 2000c).

Xác định dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping bằng phương pháp Realtime RT PCR trên hệ thống Realtime PCR EasyPGX (Agilent, Mỹ), sử dụng bộ kit EasyPGX ready ALK/ROS1/RET/MET của Diatech (Italy). Thực hiện phân tích kết quả bằng phần mềm EasyPGX Analysis software version 4.0.4.

2.6. Các biến số nghiên cứu:

Một số đặc điểm chung: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, giai đoạn ung thư phổi, kết quả mô bệnh học.

Xác định tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping của bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR.

2.7. Xử lý số liệu:

Số liệu được thu thập và 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 (± 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.

2.8. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu y sinh Trường Đại học Y Hà Nội số 1240/GCN – HMUIRB ngày 25/03/2024. Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y học. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

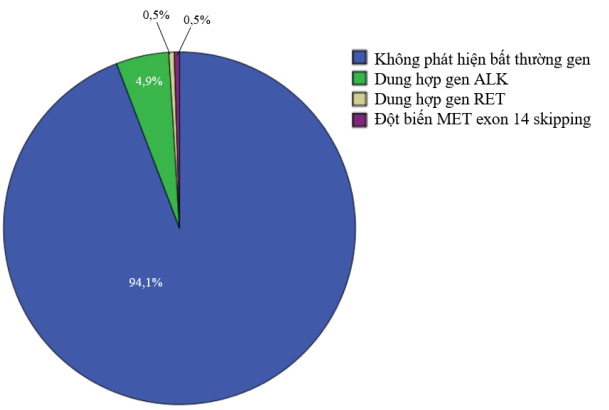
3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu (n=206)

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình: 66,84 ± 9,157 tuổi (từ 38-92 tuổi)			
Giới tính	Nữ	55	26,7
	Nam	151	73,3
Hút thuốc	Không	111	53,9
	Có	95	46,1
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến	170	82,5
	Ung thư biểu mô vảy	31	15,0
	Ung thư biểu mô tuyến-vảy	2	1,0
	Ung thư biểu mô kém biệt hóa	1	0,5
	Ung thư biểu mô không định típ	2	1,0

Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 66,84 ± 9,157 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 73,3%, bệnh nhân không hút thuốc chiếm ưu thế (53,9%), UTBM tuyến chiếm đa số (82,5%).

3.2. Kết quả xác định dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR



Hình 1. Tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping trong nghiên cứu (n=206)

Tỷ lệ dung hợp gen ALK là 4,9%, dung hợp gen ROS1 là 0%, dung hợp gen RET và đột biến MET exon 14 skipping chiếm tỷ lệ 0,5%.

3.3. Mối liên quan giữa dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping và một số đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN

Bảng 2. Mối liên quan giữa dung hợp gen ALK và một số đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN

Đặc điểm		Không mang dung hợp gen ALK (n, %)	Mang dung hợp gen ALK (n, %)	p (Fisher's exact test)
Tuổi	≤ 60	41 (91,1%)	4 (8,9%)	0,23
	> 60	155 (96,3%)	6 (3,7%)	
Giới tính	Nam	147 (97,4%)	4 (2,6%)	0,024
	Nữ	46 (89,1%)	6 (10,9%)	
Hút thuốc	Có	94 (98,9%)	1 (1,1%)	0,022
	Không	102 (91,9%)	9 (8,1%)	
Mô bệnh học	UTBM tuyến	160 (94,1%)	10 (5,9%)	0,215
	Không UTBM tuyến	36 (100%)	0 (0%)	

Tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN thường gặp hơn ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc với độ tin cậy 95% (p<0,05). Không có sự khác biệt về tỷ lệ dung hợp gen ALK giữa nhóm bệnh nhân có tuổi ≤ 60 và nhóm có tuổi > 60 (p>0,05), giữa nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và nhóm bệnh nhân có kết quả mô bệnh học khác (p>0,05).

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 1 bệnh nhân nữ có dung hợp gen RET. Tuổi của bệnh nhân là 92 tuổi, bệnh nhân không sử dụng thuốc lá và có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

Đột biến MET exon 14 skipping được phát hiện ở 1 bệnh nhân nam, 69 tuổi, có sử dụng thuốc lá và có tổn thương mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 206 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình với tuổi trung bình là 66,84 ± 9,157 tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 38 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 92 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ cao với 73,3%, tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng thuốc lá là 46,1%. Đa số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến, chiếm 82,5%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu gần đây tại Việt Nam và trên thế giới. Nghiên cứu của Hardtstock F và cộng sự (2020) trên 1741 bệnh nhân UTPKTBN tại Đức, tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 66,97 ± 10,2 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân nam là 70,1% (7). Nghiên cứu của Huỳnh Quang Huy (2025) trên 318 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Bạch Mai ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 60,9 ± 9,1 tuổi, 69,2% bệnh nhân là nam giới, phần lớn các bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến (87,4%) (8).

4.2. Kết quả xác định dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping ở bệnh nhân UTPKTBN bằng phương pháp Realtime RT PCR

Nghiên cứu trên 206 bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình xác định dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping, chúng tôi ghi nhận có 10/206 bệnh nhân có dung hợp gen ALK, chiếm 4,9%, có 1/206 bệnh nhân có dung hợp gen RET, chiếm 0,5% và 1/206 (0,5%) bệnh nhân có đột biến MET exon 14 skipping, chúng tôi chưa phát hiện bệnh nhân có dung hợp gen ROS1. Tỷ lệ bệnh nhân có dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với một số nghiên cứu đã công bố. Li D và cộng sự nghiên cứu trên 884 bệnh nhân UTPKTBN tại Trung Quốc năm 2020 ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET lần lượt là 2,4%, 0,6%, 0,6% và 0,5% (9)684 (77.4%. Nghiên cứu của Sharma S và cộng sự (2025) trên 5219 bệnh nhân ung thư phổi tại Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK là 8,8%, dung hợp gen ROS1 là 2,3%, dung hợp gen RET là 1,1% và đột biến MET exon 14 skipping là 2,7% (6)but molecular data on Indian patients with NSCLC are limited.Materials and MethodsWe analyzed next-generation sequencing (NGS. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Vương Diệu Linh và cộng sự (2023) trên 179 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi tại Bệnh viện K Trung ương ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping là 10,1%, 4,8%, 2,8% và 2,2% (10). Sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu đã công bố trước đó có thể liên quan đến sự khác biệt về phương pháp phát hiện, tiêu chuẩn chọn mẫu và quần thể nghiên cứu (bao gồm sự khác biệt về các yếu tố di truyền, chủng tộc và điều kiện địa lý).

4.3. Mối liên quan giữa dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping và một số đặc điểm bệnh học ở bệnh nhân UTPKTBN

Trong 206 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 10 bệnh nhân có dung hợp gen ALK, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân có dung hợp gen ALK là 63,4 ± 8,98 tuổi, thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không có dung hợp gen ALK là 67,02 ±9,15 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, p>0,05, đồng thời khi phân tích mối liên quan giữa dung hợp gen ALK với giai đoạn tuổi, chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân có tuổi ≤ 60 tuổi và nhóm bệnh nhân > 60 tuổi. Mặc dù vậy, các bằng chứng từ nhiều nghiên cứu đã công bố đều cho thấy bệnh nhân UTPKTBN mang dung hợp gen ALK có tuổi khởi phát bệnh trẻ hơn như nghiên cứu của Dương Thị Thùy Linh và Lê Hoàn (2021), nghiên cứu của Sharma S và cộng sự (2025) đều cho thấy tỷ lệ dung hợp gen ALK thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi (6,11)but molecular data on Indian patients with NSCLC are limited.Materials and MethodsWe analyzed next-generation sequencing (NGS. Khi nghiên cứu mối liên quan giữa dung hợp gen ALK với giới tính và tình trạng hút thuốc, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân nữ giới (10,9%) cao hơn ở bệnh nhân nam (2,9%), tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân không hút thuốc là 8,1%, cao hơn ở bệnh nhân hút thuốc là 1,1% với độ tin cậy 95%, p<0,05. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Paik JH và cộng sự (2011) trên 735 bệnh nhân UTPKTBN, dung hợp gen ALK thường gặp nhiều hơn ở nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc (12). Kết quả ghi nhận cho thấy cả 10 bệnh nhân có dung hợp gen ALK trong nghiên cứu của chúng tôi đều có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Tuy nhiên, sự

khác biệt về tỷ lệ dung hợp gen ALK giữa nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (5,9%) và nhóm bệnh nhân có mô bệnh học khác (0%) chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05), có thể do hạn chế về cỡ mẫu nghiên cứu. Hầu hết các nghiên cứu đã được báo cáo trước đây cũng ghi nhận tỷ lệ dung hợp ALK cao hơn ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi. Fan L và cộng sự (2014) nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi có tỷ lệ dung hợp gen ALK (7,2%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân không phải ung thư biểu mô tuyến (2,0%) (OR = 2,25; KTC 95%: 1,54–3,27; P<0,0001) (13).

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân có dung hợp gen RET, là bệnh nhân nữ, không sử dụng thuốc lá và có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Đột biến MET exon 14 skipping được phát hiện ở 1 bệnh nhân nam và có tổn thương mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, không ghi nhận bệnh nhân có dung hợp gen ROS1. Các đặc điểm bệnh học này cũng tương đồng với các ghi nhận của một số nghiên cứu đã công bố, nghiên cứu của Li D và cộng sự (2020) ghi nhận 5 bệnh nhân có dung hợp gen RET, cả 5 bệnh nhân đều có kết quả mô bệnh học là UTBM tuyến, trong đó có 3 bệnh nhân nữ và không hút thuốc, chiếm 60%, nghiên cứu cũng ghi nhận 4 bệnh nhân có đột biến MET exon 14 skipping, cả 4 bệnh nhân đều có kết quả UTBM tuyến và 3/4 (75%) bệnh nhân là nam giới (9)684 (77.4%. Tuy nhiên, việc chỉ phát hiện 01 trường hợp bệnh nhân mang dung hợp gen RET và đột biến MET exon 14 skipping trong phạm vi nghiên cứu của chúng tôi đã tạo ra những hạn chế lớn trong việc phân tích mối liên quan giữa các bất thường gen này với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Do đó, cần thực hiện các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế đa trung tâm nhằm cung cấp cái nhìn toàn diện và chính xác hơn về đặc điểm của nhóm bệnh nhân UTPKTBN này.

5. KẾT LUẬN

Thực hiện nghiên cứu trên 206 bệnh nhân UTPKTBN được xét nghiệm dung hợp gen ALK, ROS1, RET, đột biến MET exon 14 skipping bằng phương pháp Realtime RT PCR, chúng tôi ghi nhận có 10/206 (4,9%) bệnh nhân có dung hợp gen ALK, không có bệnh nhân có dung hợp gen ROS1 (0%), 1/206 (0,5%) bệnh nhân có dung hợp gen RET và 1/206 (0,5%) bệnh nhân có đột biến MET exon 14 skipping. Tỷ lệ dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN thường phổ biến hơn ở nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc (p<0,05). Không có sự khác biệt về tuổi, kết quả mô bệnh học với tình trạng mang dung hợp gen ALK ở bệnh nhân UTPKTBN (p>0,05). Đối với các dung hợp gen ROS1, RET và đột biến MET exon 14 skipping, do tỷ lệ phát hiện rất thấp, nghiên cứu chưa đủ cơ sở để phân tích thống kê về mối liên quan giữa các đột biến này với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

6. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Sở Khoa học và Công nghệ tỉnh Ninh Bình, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, Bộ môn Hóa Sinh - Trường Đại học Y Hà Nội, Trung Tâm Kiểm chuẩn Chất lượng xét nghiệm y học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Đồng thời, nhóm tác giả cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến nghiên cứu và bài viết này.

7. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, 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):229–63. doi:10.3322/caac.21834

[2] Lee JB, Shim JS, Cho BC. Evolving roles of MET as a therapeutic target in NSCLC and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2025 Sep;22(9):640–66. doi:10.1038/s41571-025-01051-9

[3] Rosas D, Jones C, Akinbobuyi O, Theik Y, Alvarez-Pinzon A, Raez L. Molecular Targeting in Non-Small Cell Lung Cancer: Advances in EGFR, ROS1, ALK, and MET Pathways. Journal of Oncology Research and Therapy. 2024 Jan 1;10214.

[4] Chung EK, Yong SH, Lee EH, Kim EY, Chang YS, Lee SH. New Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 86. 2023;86(1). doi: 10.4046/trd.2022.0066

[5] Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. J Thorac Oncol. 2022 May;17(5):608–22. doi:10.1016/j.jtho.2021.12.014

[6] Sharma S, Noronha V, Yadav A, Mandhania M, Mohanty SK, Katara R, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Indian Patients With Lung Cancer. JCO Glob Oncol. 2025 May;(11):e2400587. doi:10.1200/GO-24-00587

[7] Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer. 2020 Mar 30;20:260. doi:10.1186/s12885-020-06738-z

[8] Huỳnh Quang Huy. Nghiên cứu đặc điểm bệnh nhân và mô bệnh học ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y học Việt Nam. 2025;548(3):374–6.

[9] Li D, Ding L, Ran W, Huang Y, Li G, Wang C, 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 Sep;11(9):2580–9. doi:10.1111/1759-7714.13577

[10] Linh Dieu Vuong, Quang Ngoc Nguyen. Oncogenic driver mutations in Vietnamese patients with lung adenocarcinoma. JABET. 2023;6(2):412–8.

[11] Dương Thị Thùy Linh, Lê Hoàn. Xác định tỷ lệ dung hợp gen EML4-ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ở người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023;522(2):268–71.

[12] Paik JH, Choi CM, Kim H, Jang SJ, Choe G. Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer: A proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. Lung Cancer. 2012 Jun 1;76(3):403–9. doi:10.1016/j.lungcan.2011.11.008

[13] Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2014 thg 6;9(6):e100866. doi:10.1371/journal.pone.0100866