

NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GENE Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THẾ HỆ MỚI

Bạch Quốc Tuấn¹, Trần Văn Khoa^{2}, Triệu Tiến Sang², Nguyễn Văn Phong²
Đỗ Quyết³, Tạ Bá Thắng¹, Đào Ngọc Bằng¹, Trần Ngọc Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm đột biến gene ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 bằng kỹ thuật giải trình tự gene thế hệ mới (next-generation sequencing - NGS). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 155 BN UTPKTBN điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 01/2025. DNA và RNA được tách chiết từ 155 mẫu mô FFPE thu thập từ các BN UTPKTBN, lập thư viện DNA và RNA bằng panel 81 gene và giải trình tự trên thiết bị Ion Torrent. **Kết quả:** Tỷ lệ phát hiện đột biến gene là 108/155 (69,7%) BN, trong đó, 62/108 (57,4%) BN có 1 đột biến, 37 (34,3%) BN có 2 đột biến và 9 (8,3%) BN có ≥ 3 đột biến. Đột biến *EGFR* xuất hiện ở 51 (32,9%) BN, *KRAS* chiếm 22,6%, *BRAF* chiếm 22,6% và *TP53* chiếm 6,5%, các đột biến hiếm như *ALK*, *ERBB2*, *KIT*, *ATM*, *CDKN2A*, *NRAS*, *FGFR1-3*, *RET*... gặp tỷ lệ thấp (0,6 - 2,6%). Không gặp đột biến trên gene *MET*, *ROS1*, *NTRK*. **Kết luận:** 69,7% BN UTPKTBN thường xuất hiện đột biến gene trên lâm sàng. Trong đó, tỷ lệ đơn đột biến chiếm 57,4% và đột biến chiếm 42,6%. Kỹ thuật NGS phát hiện đồng thời nhiều loại biến đổi bộ gene, bao gồm đột biến điểm, mất đoạn, khuếch đại gene và dung hợp gene, trên cả các gene thường gặp (*EGFR*, *KRAS*) lẫn các gene đích điều trị hiếm gặp (*RET*, *FGFR1-3*, *ERBB2*), qua đó cung cấp bức tranh phân tử toàn diện trong UTPKTBN.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Đột biến gene; Giải trình tự gene thế hệ mới.

INVESTIGATION OF GENETIC MUTATIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS USING NEXT-GENERATION SEQUENCING

Abstract

Objectives: To analyse gene mutation characteristics in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated at Military Hospital 103 using next - generation sequencing (NGS).

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

³Trường Y - Dược Phenikaa, Đại học Phenikaa

*Tác giả liên hệ: Trần Văn Khoa (tvkhoabio@gmail.com)

Ngày nhận bài: 28/4/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 04/6/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i7.2115>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 155 patients with NSCL who were treated at Military Hospital 103 from January 2023 to January 2025. DNA and RNA were extracted from 155 FFPE tissue samples collected from NSCLC patients. DNA and RNA libraries were constructed with 81 gene panel and sequenced on an Ion Torrent platform. **Results:** Mutations were detected in 108/155 (69.7%) patients, in which 62 patients (57.4%) had 1 mutation, 37 patients (34.3%) had 2 mutations, and 9 patients (8.3%) had ≥ 3 mutations. *EGFR* mutations were found in 51 patients (32.9%), with *KRAS* was 22.6%, *BRAF* was 22.6%, and *TP53* was 6.5%. Rare mutations such as *ALK*, *ERBB2*, *KIT*, *ATM*, *CDKN2A*, *NRAS*, *FGFR1-3*, and *RET*... were detected at low frequencies (0.6 - 2.6%). No mutations were identified in *MET*, *ROS1* or *NTRK*. **Conclusion:** Gene mutations are common in patients with NSCL (69.7%), with single-gene mutations being the most frequent (57.4%) and co-mutations accounting for 42.6%. NGS simultaneously detected multiple genomic alterations, including point mutations, deletions, gene amplifications, and fusions, across both common driver genes (*EGFR*, *KRAS*) and rare actionable targets (*RET*, *FGFR1-3*, *ERBB2*), providing comprehensive molecular profiling in NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Gene mutation; Next-generation sequencing.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2022, ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu thế giới, trong đó, UTPKTBN chiếm khoảng 80 - 85% tổng số ca bệnh [1]. Sự phát triển của sinh học phân tử đã mở ra kỷ nguyên điều trị nhắm trúng đích với các thuốc ức chế *EGFR*, *ALK* và nhiều đích phân tử khác, giúp cải thiện rõ rệt hiệu quả điều trị và tiên lượng BN [2]. Các phương pháp phát hiện đột biến truyền thống như realtime-PCR, FISH và hóa mô miễn dịch chỉ phân tích từng gene riêng lẻ, không đáp ứng được yêu cầu khảo sát toàn diện phổ đột biến ngày càng mở rộng theo các hướng dẫn điều trị quốc tế hiện hành. NGS khắc phục hạn chế này bằng cách phát hiện đồng thời đột biến điểm, khuếch đại gene (copy number variant amplification - CNV amp) và

dung hợp gene (gene fusion) trên nhiều gene trong một lần chạy duy nhất. Tại Việt Nam, các nghiên cứu sử dụng NGS mới chỉ chủ yếu tập trung vào các gene có ý nghĩa điều trị (như *EGFR*, *ALK*), thiếu dữ liệu đồng thời về đột biến thường gặp, đột biến hiếm, CNV amp và fusion trên cùng một panel mở rộng ở quần thể Việt Nam. Bên cạnh đó, việc áp dụng NGS panel rộng trong một lần chạy duy nhất giúp tiết kiệm lượng mẫu mô sinh thiết, rút ngắn thời gian trả kết quả và giảm chi phí so với thực hiện lần lượt nhiều xét nghiệm đơn gene, qua đó có ý nghĩa thiết thực trong bối cảnh triển khai y học chính xác tại Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Phân tích tỷ lệ, phân bố đột biến gene bằng kỹ thuật NGS trên panel 81 gene ở BN UTPKTBN điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 155 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 01/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa vào kết quả mô bệnh, hóa mô miễn dịch; chẩn đoán lần đầu theo Phân loại của WHO (2021); BN ≥ 18 tuổi; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN đồng mắc ung thư khác; bệnh phẩm mô sinh thiết không đủ tiêu chuẩn để thực hiện kỹ thuật NGS.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu*: Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: p là tỷ lệ đột biến gene phát hiện ở BN UTPKTBN bằng kỹ thuật NGS, $p = 0,534$ dựa theo kết quả của nghiên cứu của Rachel J và CS [3]. Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 150 BN.

Nghiên cứu thu thập được 155 BN. Phân loại mô bệnh ung thư phổi theo Phân loại của WHO (2021); phân loại giai đoạn bệnh theo Phân loại TNM 8th (2017). BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được làm xét nghiệm NGS trên mẫu FFPE (thỏa mãn diện tích mặt cắt $\geq 25\text{mm}^2$,

tỷ lệ tế bào u $\geq 30\%$). Kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Sinh học và Di truyền y học, Học viện Quân y bằng hệ thống Ion Torrent (Thermo fisher, Mỹ) theo các bước: Tách DNA, RNA từ mẫu mô đúc nén bằng bộ Kit HiPure FFPE của Hoa Kỳ; lập thư viện NGS sử dụng bộ sinh phẩm chạy PCR: Individualized Lung Cancer Medication Detection Kit (63 Gene DNA và 18 Gene RNA) (Capitalbio Technology). Đây là panel gene được xây dựng sẵn cho phát hiện các đột biến gene phục vụ điều trị đích cho một số loại ung thư phổ biến, trong đó bao phủ được hết các đột biến phục vụ cho điều trị đích UTPKTBN đã được công nhận và cả các đột biến có tiềm năng đã và đang được thử nghiệm ở các pha khác nhau (*EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *BRAF*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *ERBB2*, *NTRK fusion*, *PIK3CA*, *PTEN*, *FGFR*, *MAP2K1*, *NRAS*). Ngoài ra có các gene ức chế khối u (*TP53*, *CDKN2A*, *RB1*, *STK11*, *PTEN*) là các gene đồng đột biến quan trọng nhất ảnh hưởng đến tiên lượng và hiệu quả điều trị. Lượng DNA và RNA đầu vào theo hướng dẫn của kit để lập thư viện NGS lần lượt tối thiểu là 2,67 ng/ μL (AND) và 2,38 ng/ μL (RNA). Nồng độ DNA sau tách chiết dao động từ 0,35 - 185,6 ng/ μL . Nồng độ thư viện DNA (panel 63 gene) có trung vị là 25,6 ng/ μL (IQR: 19,6 - 30,4); thư viện RNA (panel 18 gene) trung vị 10,15 ng/ μL (IQR: 6,6 - 17,1). Tất cả 155 mẫu đạt ngưỡng nồng độ yêu cầu để thực hiện giải trình tự; giải trình tự gene bằng hệ thống Ion Torrent; đọc kết quả bằng phần mềm PIVAT. Độ dài đoạn đọc trong khoảng 150 - 200bp, trung bình là 170bp. Dữ liệu trung bình

1,2Gb/mẫu và đảm bảo chỉ số đánh giá chất lượng Q20. Các đột biến được lọc đảm bảo độ sâu 400x với panel 63 gene và 800x với panel 18 gene. Ngưỡng tần suất alen (VAF) tối thiểu để gọi biến thể là 1%. Phân loại biến thể thực hiện theo Hướng dẫn AMP/ASCO (2017), chia làm 4 nhóm: Tier 1 (bằng chứng lâm sàng mức A-B), Tier 2 (bằng chứng mức C-D), Tier 3 (chưa rõ ý nghĩa), Tier 4 (lành tính). Bài báo này tập trung báo cáo các biến thể của nhóm Tier 1, Tier 2 và Tier 3.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y chấp thuận theo Giấy chứng nhận số 01/2024/CNChT-HĐĐĐ cho đề tài mã số 2023.75.58 ngày 26/3/2024. BN được cung cấp đầy đủ thông tin và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các nguyên tắc đạo đức được tuân thủ nghiêm ngặt trong suốt quá trình nghiên cứu. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN UTPKTBN.

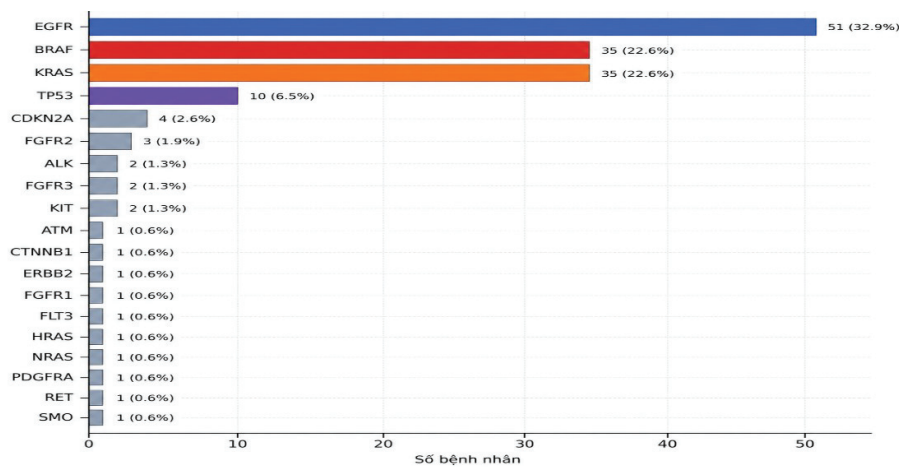
Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n = 155)	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	117	75,5
Nữ	38	24,5
Tuổi trung bình, $\bar{X} \pm SD$ (năm)	66,4 $\pm$ 10,1 (30 - 87)	
Nhóm tuổi		
< 60	38	24,5
$\geq$ 60	117	75,5
Tiền sử hút thuốc		
Có	68	43,9
Không	87	56,1
Type mô bệnh học		
Biểu mô tuyến	129	83,3
Biểu mô vảy	23	14,8
Tế bào lớn	3	1,9
Giai đoạn bệnh		
Sớm (I, II, IIIa)	41	26,5
Tiến xa (IIIb, IIIc, IV)	114	73,5

75,5% BN là nam giới, tuổi trung bình là $66,4 \pm 10,1$ với độ tuổi chủ yếu > 60 (75,5%) và 43,9% BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào. Type mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến (83,3%), tiếp theo là biểu mô vảy (14,8%), có 1,9% BN thuộc loại tế bào lớn. 73,5% BN có giai đoạn tiến xa (IIIb, IIIc, IV), 26,5% BN ở giai đoạn sớm (từ I - IIIa).

Bảng 2. Kết quả phát hiện đột biến gene bằng phương pháp NGS.

Kết quả đột biến gene	Số lượng (n = 155)	Tỷ lệ (%)
Có đột biến (n = 108)		
1 đột biến	62	57,4 (62/108)
2 đột biến	37	34,3 (37/108)
≥ 3 đột biến	9	8,3 (9/108)
Không đột biến	47	30,3 (47/155)

Tỷ lệ phát hiện đột biến là 69,7%. Trong số BN có đột biến, 57,4% BN có 1 đột biến gene; 34,3% BN xuất hiện đồng thời 2 đột biến gene và có 8,3% BN xuất hiện cùng lúc ≥ 3 đột biến gene.



Biểu đồ 1. Phân bố đột biến gene ở BN UTPKTBN (n = 155).

Các đột biến gene *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* và *TP53* chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 32,9%, 22,6%, 22,6% và 6,5%. Nghiên cứu cũng ghi nhận 1 trường hợp dung hợp gene *RET* dạng KIF5B (exon 23) - *RET* (exon 12) và 8 trường hợp khuếch đại gene trên các gene *EGFR*, *FGFR1* và *FGFR2*. Các đột biến gene khác như *ERBB2*, *ALK*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *HRAS*, *NRAS*, *KIT*, *RET*, *SMO*, *ATM*, *FLT3*, *FGFR3* và *PDGFRA* gặp tỷ lệ thấp (0,6 - 2,6%). Không phát hiện đột biến trên các gene *MET*, *ROS1*, *NTRK*.

Bảng 3. Các biến thể của một số gene thường gặp.

Gene	Exon	Biến thể	SL (n = 164)	Tỷ lệ (%)
EGFR	Exon 18	c.2125G>A (p.E709K)	1	0,6
		c.2155G>X (p.G719X)	7	4,3
	Exon 19	c.2214_2216del (p.K739del)	1	0,6
		c.2235_2249del (p.E746_A750del)	17	10,4
		c.2237_2255delinsT(p.E746_S752delinsV)	1	0,6
		c.2239_2247del (p.L747_E749del)	1	0,6
		c.2240_2254del (p.L747_T751del)	3	1,8
		c.2240_2257del (p.L747_P753delinsS)	1	0,6
		c.2248G>C (p.A750P)	1	0,6
		c.2255C>T (p.S752F)	1	0,6
	Exon 20	c.2303G>T (p.S768I)	2	1,2
	Exon 21	c.2573T>G (p.L858R)	17	10,4
		c.2573_2574delinsGT (p.L858R)	1	0,6
		c.2582T>A (p.L861Q)	2	1,2
		EGFR CNV amp	5	3,1
KRAS	Exon 2	c.34G>T (p.G12C)	17	10,4
		c.35G>C (p.G12A)	4	2,4
		c.35G>T (p.G12V)	5	3,1
		c.35G>A (p.G12D)	4	2,4
		c.37G>T (p.G13C)	1	0,6
		c.38_39delinsAT (p.G13D)	1	0,6
	Exon 3	c.173C>T (p.T58I)	1	0,6
		c.182A>T (p.Q61L)	2	1,2
BRAF	Exon 11	c.1397G>T (p.G466V)	1	0,6
		c.1406G>A (p.G469E)	1	0,6
	Exon 15	c.1797del(p.V600*)	29	17,7
		c.1799T>A (p.V600E)	3	1,8
		c.1801A>G (p.K601E)	1	0,6
TP53	Exon 5	c.643A>G(p.S215G)	1	0,6
		c.711G>X(p.M237I)	2	1,2
	Exon 6	c.713G>A(p.C238Y)	1	0,6
		c.725G>A(p.C242Y)	1	0,6
		c.734G>A(p.G245D)	1	0,6
		c.742C>T(p.R248W)	1	0,6
		c.742_743delinsTT(p.R248L)	1	0,6
		c.743G>A(p.R248Q)	1	0,6
	Exon 7	c.774A>T(p.E258D)	1	0,6

(Tổng số biến thể trong bảng (n = 164) lớn hơn số BN có đột biến (n = 108) do một BN có thể mang đồng thời nhiều biến thể trên các gene khác nhau. Tỷ lệ % được tính trên tổng số biến thể (n = 164); SL: Số lượng)

Các biến thể gặp tỷ lệ gene *EGFR* cao là c.2573T>G (p.L858R) tại exon 21 gene *EGFR* (10,4%) và đột biến mất đoạn exon 19 gene *EGFR* như p.E746_A750del và p.L747_T751del. Biến thể c.34G>T (p.G12C) gene *KRAS* chiếm 10,4%. Biến thể c.1797del(p.V600*) trên gene *BRAF* chiếm 17,7%. Phát hiện một vài biến thể ít gặp trên gene *EGFR* (G719X, L861Q, S768I), gene *KRAS* (p.G12D, p.G12A, p.G12V, p.Q61L, p.T58I), và *BRAF* (V600E, K601E). Tỷ lệ biến thể c.1797del (p.V600*) gene *BRAF* thuộc nhóm Tier 3 (chiếm 17,7% tổng biến thể, chưa rõ ý nghĩa lâm sàng); riêng *BRAF* V600E có ý nghĩa điều trị đích (Tier 1) chỉ chiếm 1,8% (3/164).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 155 BN UTPKTBN được phân tích bằng NGS, ghi nhận tần suất phát hiện đột biến là 69,7% (108/155), tỷ lệ đồng đột biến là 42,6% (46/108). Nghiên cứu chúng tôi có kết quả phát hiện đồng đột biến cao hơn so với nghiên cứu của Đặng Huỳnh Anh Thư và CS (2020) khi giải trình tự NGS (6 gene *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *NRAS*) trên 350 BN UTPKTBN phát hiện 14 trường hợp (4%) mang đột biến ở nhiều hơn một gene điều khiển. Trong số đó, sự đồng tồn tại của đột biến *EGFR* và *KRAS* là phổ biến nhất (6 trường hợp). Ngoài ra, đột biến *EGFR* cũng được phát hiện trong 3 trường hợp có tái sắp

xếp *ALK* và 2 trường hợp có đột biến *KRAS* [4]. Sự khác biệt này có thể do panel xét nghiệm trong nghiên cứu chúng tôi là 81 gene, cao hơn nhiều so với panel 6 gene của nhóm tác giả. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự xuất hiện của nhiều đột biến gene ở BN UTPKTBN có thể tác động xấu đến hiệu quả của liệu pháp điều trị đích (TKI, kháng thể đơn dòng...). Leonetti và CS (2019) nghiên cứu trên BN UTPKTBN mang đột biến *EGFR* được điều trị bằng *EGFR*-TKIs cho thấy *TP53* là một trong những đột biến gene đồng thời thường gặp nhất và BN có đột biến *TP53* đồng thời có thời gian sống không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) ngắn hơn đáng kể so với nhóm chỉ có đột biến *EGFR* [5]. Theo nghiên cứu của Yang và CS (2021), BN có tái sắp xếp *ALK* đồng thời với đột biến *EGFR* hoặc *KRAS* là trường hợp hiếm gặp, nhưng khi xuất hiện, thường đề kháng với cả các thuốc điều trị *EGFR*-TKI lẫn *ALK*-TKI hoặc rút ngắn thời gian đáp ứng [6]. Do vậy, để tối ưu hóa kết quả điều trị, cần xét nghiệm hệ gene toàn diện hơn nhằm xác định tất cả các đột biến quan trọng. Từ đó đưa ra phác đồ cá thể hóa, để hạn chế tình trạng kháng thuốc do các đột biến đồng thời.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến gene chiếm tần suất cao nhất là *EGFR* (32,9%), các gene *BRAF* và *KRAS* đều có tỷ lệ là 22,6%, các đột biến ít gặp khác như *TP53*, *ERBB2*, *RET*, *ALK*...

chiếm tỷ lệ thấp hơn. Không gặp đột biến trên các gene *MET*, *ROS1*, *NTRK*. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam, *EGFR* là loại đột biến gene phổ biến nhất được ghi nhận. Tác giả Trần Khánh Chi và CS (2024) thực hiện giải trình tự gene trên 90 BN UTPKTBN phát hiện loại đột biến gene thường gặp nhất là *EGFR* được quan sát ở 37 BN (41,1%), tiếp đó là đột biến *KRAS* ở 10 BN (11,1%), dung hợp gene *ALK* ở 4 BN (4,4%), đột biến *PIK3CA* ở 2 BN (2,2%), đột biến *KRAS*, *NRAS*, *MET*, dung hợp gene *ROS1* ở 1 BN (1,1%) [7]. Nghiên cứu của Chang và CS (2021) trên 72 BN UTPKTBN người Đài Loan bằng phương pháp NGS ghi nhận tỷ lệ đột biến *EGFR* là 47,2%, tỷ lệ đột biến *KRAS* là 5,56%, *ERBB2* là 2,78%, *MET* là 1,38% và *NTRK1* là 1,38% [8].

Hiện nay, các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng liệu pháp nhắm trúng đích ở BN UTPKTBN đã đem lại các kết quả rất khả quan cho từng nhóm gene cụ thể, kể cả các đột biến gene ít gặp như *KRAS*, *BRAF*, *RET*, *ERBB2*... Trong nghiên cứu này, đột biến hay gặp ở gene *KRAS* là đột biến điểm G12C (10,4%). Đột biến G12C là đột biến điểm *KRAS* thường gặp nhất trong UTPKTBN và đã được chứng minh đóng vai trò dấu ấn sinh học dự báo cho thuốc ức chế *KRAS* G12C ở các BN ung thư phổi giai đoạn tiến xa [9]. Tỷ lệ đột biến *BRAF* trong nghiên cứu chúng tôi là 22,6%, sự khác biệt này chủ yếu do biến

thể c.1797del (p.V600*) thuộc nhóm Tier 3 được tính vào tổng số BN mang đột biến *BRAF*; nếu chỉ tính riêng *BRAF* V600E có ý nghĩa điều trị thì tỷ lệ trong nghiên cứu là 1,9% (3/155), tương đương với y văn quốc tế. Các đột biến này liên quan đến con đường kinase hoạt hóa bởi yếu tố tăng trưởng (MAPK/ERK), và ảnh hưởng đến quá trình tăng sinh, biệt hóa, điều hòa phiên mã cũng như khả năng sống sót của tế bào ung thư. Theo khuyến cáo điều trị của ESMO, đột biến *BRAF* V600E là dấu ấn sinh học quan trọng định hướng điều trị liệu pháp trúng đích [10]. Biến thể c.1797del(p.V600*) là một frameshift somatic tại codon 600 của gene *BRAF*, khác với V600E (c.1799T>A) về cơ chế phân tử, được phân loại vào nhóm Tier 3 (ý nghĩa lâm sàng chưa rõ trong các khuyến cáo hiện tại). Đây là phát hiện chưa phù hợp với tần suất *BRAF* đã công bố ở BN UTPKTBN; do đó cần thận trọng khi diễn giải ý nghĩa sinh học và tuyệt đối không được đồng nhất với *BRAF* V600E có chỉ định điều trị.

Nghiên cứu này có một số hạn chế cần được xem xét khi diễn giải kết quả. Thứ nhất, nghiên cứu không thu thập dữ liệu về kết cục lâm sàng như đáp ứng điều trị, thời gian PFS hay thời gian OS, do đó không thể đánh giá ý nghĩa tiên lượng của các đột biến được phát hiện. Thứ hai, toàn bộ mẫu được thu thập từ mô vùi nền FFPE, vốn có đặc tính phân mảnh và

thoái hóa acid nucleic do quá trình cố định formalin, có thể ảnh hưởng đến độ nhạy phát hiện đột biến và tạo ra tỷ lệ biến thể giả tạo, đặc biệt đối với các biến thể có tần suất alen thấp. Thứ ba, biến thể *BRAF* c.1797del (p.V600*), một frameshift deletion tại codon 600 (Tier 3), phân biệt với đột biến điểm V600E (Tier 1), chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu và chỉ được xác nhận độc lập trên một phần mẫu; do đó ý nghĩa sinh học cũng như khả năng xuất hiện biến thể giả (artefact) của kỹ thuật trên nền tảng hệ thống Ion Torrent của biến thể này cần được kiểm chứng thêm trong các nghiên cứu tiếp theo. Thứ tư, do cỡ mẫu còn hạn chế, tần suất phát hiện các đột biến hiếm gặp như fusion *RET*, *NTRK* hay sắp xếp lại *ALK* và *ROS1* có thể chưa phản ánh đầy đủ phổ đột biến thực tế của quần thể nghiên cứu. Những hạn chế trên cần được khắc phục trong các nghiên cứu đa trung tâm, có cỡ mẫu lớn hơn và tích hợp dữ liệu kết cục lâm sàng để củng cố và mở rộng các phát hiện hiện tại.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện đột biến gene bằng kỹ thuật NGS là 69,7%, trong đó, 57,4% BN có 1 đột biến gene; đồng đột biến là 42,6%. NGS là công cụ phân tích phân tử toàn diện, cho phép xác định đồng thời nhiều loại đột biến, bao gồm các đột biến phổ biến và hiếm gặp, đột biến điểm, mất

đoạn, khuếch đại gene và dung hợp gene. Việc ứng dụng NGS trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam có tiềm năng hỗ trợ trực tiếp cho việc lựa chọn cá thể hóa liệu pháp điều trị đích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229-263.
2. Araghi Mahmood, Mannani Reza, Heidarnejad Maleki Ali, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy: An update review. *Cancer Cell International.* 2023; 23(1):162.
3. Keogh Rachel J, Barr Martin P, Keogh Anna, et al. Genomic landscape of NSCLC in the Republic of Ireland. *JTO Clinical and Research Reports.* 2024 5(2).
4. Dang HAT, Tran VU, Tran TT, et al. Actionable mutation profiles of non-small cell lung cancer patients from Vietnamese population. *Sci Rep.* 2020, 10(1):2707.
5. Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2019, 121(9):725-737.
6. Yang Xiaodan, Zhong Jia, Yu Zhuo, et al. Genetic and treatment profiles of patients with concurrent Epidermal Growth

Factor Receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) mutations. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):1107.

7. Trần Khánh Chi, Bùi Thị Duyên, Trịnh Lê Huy. Một số bất thường gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội phát hiện bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 182(9):78.

8. Chang YS, Tu SJ, Chen YC, et al. Mutation profile of non-small cell lung cancer revealed by next generation sequencing. *Respir Res*. 2021; 22(1):3.

9. Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of *KRAS (G12C)* somatic mutations across race, sex, and cancer type. *N Engl J Med*. 2021; 384(2):185-187.

10. Abdayem P, Planchard D. Ongoing progress in BRAF-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022; 20(11):662-672.