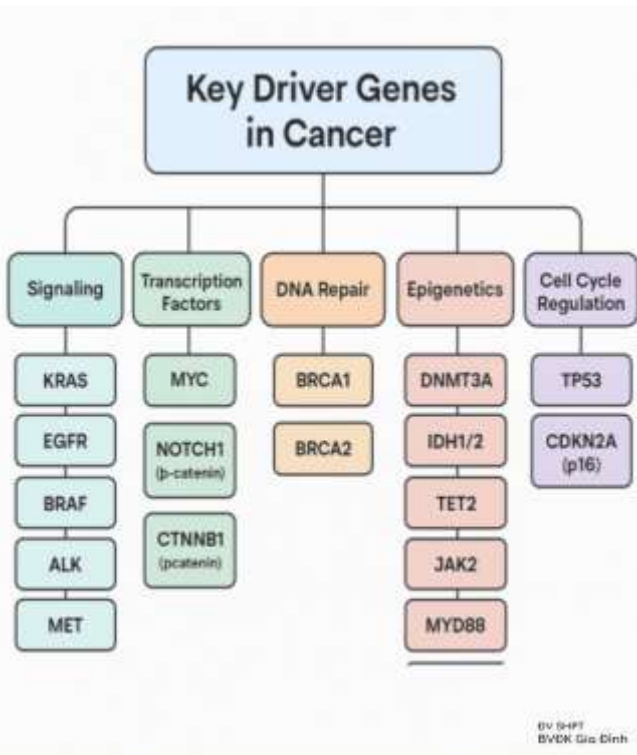


NGS TRONG CHẨN ĐOÁN và ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Biên Soạn: ĐV SHPT, BVĐK Gia Đình, Đà Nẵng.



Hai nền tảng xét nghiệm gen tiên tiến được thiết kế để nâng cao độ chính xác trong ung thư học bằng cách cung cấp thông tin chi tiết về cấu trúc di truyền của các loại ung thư:

1. oncoReveal Nexus/REACT (Pillar Biosciences)

Là một bộ kit xét nghiệm ung thư dựa trên NGS, đánh giá các gene chủ chốt gây ung thư trong cả ung thư huyết học và ung thư đặc. Hệ thống này có thể chạy tối đa **81 mẫu bệnh nhân** trên một lần chạy Illumina MiSeq, sử dụng lượng DNA ít nhất là **2.5 ng mỗi mẫu**, và hoàn toàn có thể tự động hóa.

Xét nghiệm này cho phép phát hiện các **biến đổi gene chủ chốt** trước khi tiến hành xét nghiệm sâu hơn bằng IMPACT.

2. IMPACT

Là một xét nghiệm **giải trình tự toàn diện** dựa trên NGS, phân tích hơn **500 gene liên quan đến ung thư**. Nó so sánh DNA của mô khối u với DNA mô lành của bệnh nhân để xác định:

- Đột biến soma
- Khuếch đại và mất đoạn gene
- Tái sắp xếp nhiễm sắc thể
- Mất ổn định vi vệ tinh (MSI)
- Gánh nặng đột biến của khối u (TMB)

Thông tin này giúp kết nối bệnh nhân với các liệu pháp nhắm trúng đích hoặc thử nghiệm lâm sàng phù hợp. IMPACT cũng có thể phát hiện **đột biến di truyền**, cung cấp thông tin quan trọng về nguy cơ ung thư tiềm ẩn cho các thành viên trong gia đình.

📌 Chú thích viết tắt:

- **REACT**: Rapid Extraction and Analysis of Clinical Tumors (Tách chiết và phân tích nhanh mẫu u lâm sàng)

- **IMPACT:** Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (Lập hồ sơ đột biến tích hợp của các mục tiêu ung thư có thể can thiệp)

3. CÁC GENE CHỦ CHỐT TRONG LIQUID VÀ SOLID TUMORS

3.1. LIQUID TUMORS

Gene	Chức năng	Các loại ung thư phổ biến
BCR-ABL1	Tổ hợp kinase tyrosine hoạt hóa liên tục	Bạch cầu dòng tủy mạn (CML), ALL
JAK2	Kinase tín hiệu cytokine, thúc đẩy sinh sản tế bào	Tăng hồng cầu vô căn, tăng tiểu cầu vô căn
FLT3	Thụ thể kinase tyrosine, tăng sinh tế bào	AML
NPM1	Ổn định gene & sinh tổng hợp ribosome	AML (karyotype bình thường)
DNMT3A	Methyl hóa DNA, điều hòa biểu sinh	AML, MDS
IDH1/2	Enzyme chuyển hóa ảnh hưởng đến biểu sinh	AML, u não
TP53	Ức chế khối u, kiểm soát chu kỳ tế bào và apoptosis	Nhiều loại bạch cầu và lymphoma
MYD88	Tín hiệu receptor Toll, kích hoạt NF-κB	Macroglobulinemia Waldenström, DLBCL
NOTCH1	Phát triển và biệt hóa T-cell	ALL dòng T, CLL
TET2	Khử methyl DNA, điều hòa biểu sinh	MDS, CMML, AML

3.2. SOLID TUMORS

Gene	Chức năng	Các loại ung thư phổ biến
TP53	Giám hộ hệ gene: apoptosis, sửa chữa DNA, chu kỳ tế bào	Hầu hết các loại ung thư đặc
KRAS	GTPase, điều hòa tăng sinh tế bào (MAPK)	Đại trực tràng, tụy, phổi
EGFR	Receptor tyrosine kinase, kích hoạt MAPK/PI3K-AKT	Phổi, u não
PIK3CA	Dưới đơn vị PI3K, thúc đẩy tăng trưởng và sống sót tế bào	Vú, đại tràng, nội mạc tử cung
PTEN	Ức chế PI3K-AKT	Tuyến tiền liệt, glioma, nội mạc tử cung

Gene	Chức năng	Các loại ung thư phổ biến
BRAF	Kinase trong con đường MAPK	Melanoma, tuyến giáp, đại trực tràng
BRCA1/2	Sửa chữa DNA tái tổ hợp tương đồng	Vú, buồng trứng, tuyến tiền liệt
ALK	Thụ thể kinase tyrosine thường bị sắp xếp lại	NSCLC, neuroblastoma
ERBB2 (HER2)	Kinase tyrosine họ EGFR	Vú, dạ dày
APC	Ức chế tín hiệu Wnt	Ung thư đại trực tràng
CTNNB1	β -catenin, kích hoạt tín hiệu Wnt	Gan, nội mạc tử cung
CDKN2A	Điều hòa chu kỳ tế bào thông qua CDK4/6	Tủy, glioma, melanoma
AR	Thụ thể androgen, điều hòa nội tiết	Ung thư tuyến tiền liệt
MYC	Yếu tố phiên mã, điều hòa sinh sản & chuyển hóa tế bào	Nhiều loại (lymphoma, vú, phổi, ruột)
SMAD4	Tín hiệu TGF- β , ức chế khối u	Tủy, đại trực tràng
MET	Thụ thể HGF, tăng di động và tăng trưởng tế bào	Thận nhú, NSCLC
TERT	Telomerase reverse transcriptase, bất tử hóa tế bào	Tuyến giáp, glioblastoma, melanoma



Lưu ý:

- Có sự **giao thoa** giữa liquid và solid tumors (ví dụ: TP53, IDH1/2, MYC)
- Một số gene là **mục tiêu điều trị** (EGFR, BCR-ABL, FLT3, BRAF), số khác là **marker tiên lượng hoặc dự đoán**
- Phân loại chức năng:
 - **Oncogenes:** KRAS, BRAF, EGFR, MYC
 - **Tumor suppressors:** TP53, PTEN, APC
 - **Epigenetic regulators:** DNMT3A, TET2, IDH1/2
 - **Transcription factors:** MYC, NOTCH1, RUNX1

4. VÍ DỤ 1: UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Bệnh nhân: Nam, 67 tuổi, ung thư tuyến tiền liệt kháng thiến có di căn (metastatic Castration Resistant Prostate Cancer = mCRPC)

◆ 4.1. REACT: Quyết định điều trị nhanh

- Xét nghiệm có thể phát hiện:
 - Đột biến **BRCA2** → thuốc ức chế PARP (olaparib, rucaparib)
 - Khuếch đại hoặc đột biến **AR** → liệu pháp nhắm vào thụ thể androgen
- 📄 Cho phép bắt đầu/sửa đổi điều trị sớm

✅ Kết quả mẫu:

- REACT phát hiện **đột biến mất chức năng BRCA2**
- ➤ Điều trị: Khởi đầu bằng **Olaparib** trong khi chờ IMPACT

◆ 4.2. IMPACT: Giải trình sâu bộ gene

- Phát hiện:
 - Đột biến gene sửa chữa DNA: ATM, CHEK2, CDK12
 - Đột biến SPOP, TP53, khuếch đại MYC
 - Mất PTEN → PI3K/AKT/mTOR (liệu pháp thử nghiệm)
 - Gánh nặng đột biến cao, MSI cao → liệu pháp miễn dịch

✅ Kết quả mẫu:

- IMPACT phát hiện:
 - Đột biến **CDK12 lưỡng bội** → đủ điều kiện thử nghiệm thuốc miễn dịch
 - Phát hiện thêm tổ hợp **TMPRSS2-ERG** phổ biến trong PCa (UTTTL)

5. VÍ DỤ 2: UNG THƯ VÚ

👤 **Bệnh nhân:** Nữ, 45 tuổi, mới chẩn đoán ung thư biểu mô ống tuyến vú xâm lấn, HER2 âm tính

◆ 5.1. REACT: Điều trị tức thời

- Mục tiêu: Đưa ra hướng điều trị nhanh
- Có thể phát hiện:
 - **PIK3CA** → đủ điều kiện dùng **alpelisib**
 - Đột biến **BRCA1/2** (germline hoặc soma) → PARP inhibitors như **olaparib**
- ⌚ Kết quả trong vòng 7–10 ngày

✅ Kết quả mẫu:

- REACT phát hiện **PIK3CA E545K**
- ➤ Điều trị: **Letrozole + Alpelisib**

◆ 5.2. IMPACT: Phân tích sâu

- Có thể phát hiện:
 - Tái tổ hợp hiếm như **NTRK fusions** → TRK inhibitors
 - Gánh nặng đột biến (Tumor Mutational Burden) $\rightarrow$ Đủ điều kiện điều trị miễn dịch
 - BRCA, PALB2, ATM soma $\rightarrow$ Thuốc ức chế PARP (PARP inhibitors)
 - CDH1, TP53 → thể (subtypes) ác tính cao
- ⌚ Thời gian ~3–4 tuần

✓ Kết quả mẫu:

- Không phát hiện đột biến có thể điều trị ở REACT
- IMPACT phát hiện **mất chức năng PALB2** do thiếu hụt tái tổ hợp tương đồng (homologous recombination deficiency)
- ➤ Bệnh nhân tham gia thử nghiệm (clinical trial) thuốc ức chế ATR mới



✿ BẢNG TÓM TẮT

Tính năng	REACT	IMPACT
Ung thư vú	PIK3CA, BRCA1/2 → điều trị tức thì PALB2, CDH1, TP53 → thử nghiệm, tiên lượng	
Ung thư tiền liệt	BRCA2, AR → điều trị nhắm đích	CDK12, PTEN, TMB, MSI → điều trị mới, thử nghiệm
Tốc độ	Nhanh (1–2 tuần)	Lâu vì kiểm tra toàn diện (3–4 tuần)
Tốt nhất cho	Quyết định điều trị nhanh	Phân tích sâu, cơ chế kháng, thử nghiệm.

6. KẾT LUẬN

Ung thư phát sinh từ sự tương tác phức tạp giữa các đột biến gen ảnh hưởng đến các chức năng thiết yếu của tế bào như tín hiệu hóa học, sửa chữa DNA, biểu sinh, phiên mã và điều hòa chu kỳ tế bào. Việc xác định và phân loại các gene chủ chốt như KRAS, TP53, BRCA1/2, MYC cung cấp hiểu biết sâu sắc về hành vi khối u, các

điểm yếu có thể can thiệp điều trị, và cơ chế kháng thuốc. Hiểu rõ các yếu tố di truyền này không chỉ cải thiện chẩn đoán và tiên lượng mà còn thúc đẩy sự phát triển của ung thư học chính xác, hướng tới điều trị cá nhân hóa hiệu quả hơn.

NGUỒN THAM KHẢO:

1. Kinnersley, B., Sud, A., Everall, A. *et al.* Analysis of 10,478 cancer genomes identifies candidate driver genes and opportunities for precision oncology. *Nat Genet* **56**, 1868–1877 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01785-9>
2. <https://www.sciencedaily.com/releases/2024/09/240903144935.htm?utm>
3. Decoding driver and phenotypic genes in cancer, 2025.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2025.101358>
4. **Vogelstein, B., et al. (2013).**
Cancer genome landscapes.
Science, 339(6127), 1546–1558.
<https://doi.org/10.1126/science.1235122>
5. **Sanchez-Vega, F., et al. (2018).**
Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas.
Cell, 173(2), 321–337.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.035>
6. **Bailey, M. H., et al. (2018).**
Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations.
Cell, 173(2), 371–385.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.060>
7. **Papaemmanuil, E., et al. (2016).**
Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia.
New England Journal of Medicine, 374(23), 2209–2221.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192>
8. **The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network.**
Integrated genomic analyses of multiple cancers.
Available via: <https://www.cancer.gov/tcga>