

# ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GEN THẾ HỆ MỚI TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Phạm Cẩm Phương, Bùi Bích Mai

Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

Ngày nay, công nghệ giải trình tự gen được ứng dụng khá phổ biến trong nhiều lĩnh vực như khám, chẩn đoán, tầm soát và điều trị bệnh. Phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới giúp người bệnh tránh được nhiều rủi ro, nguy hiểm khi xét nghiệm xâm lấn, giúp phát hiện sớm các bệnh di truyền để có phác đồ điều trị phù hợp, hiệu quả. Trong chẩn đoán và điều trị ung thư, công nghệ này cũng đang được ứng dụng mạnh mẽ do mang lại ưu điểm vượt trội.

## Giới thiệu

Giải trình tự gen là kỹ thuật xác định trình tự ADN của các gen cụ thể, mã hoá hoặc không mã hoá cho các protein chức năng liên quan. Giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS) là công nghệ cho phép giải mã đồng thời hàng triệu ADN cùng lúc, qua đó giúp nâng cao hiệu suất của quá trình giải mã hệ gen. Công nghệ này đã giúp khắc phục một số nhược điểm của giải trình tự gen truyền thống như dữ liệu đầu ra lớn, giúp tiết kiệm chi phí và thời gian... Sử dụng công nghệ NGS là quá trình xác định trình tự ADN cho cả bộ gen (bao gồm cả exon và intron). Giải trình tự toàn bộ exon là quá trình giải trình tự các exon (đơn vị chứa thông tin trực tiếp mã hóa cho các protein chức năng trong cơ thể), những thay đổi trên trình tự của exon có thể liên quan trực tiếp đến cơ chế sinh bệnh. Giải trình tự một hoặc một vài gen cụ thể là quá trình xác định trình

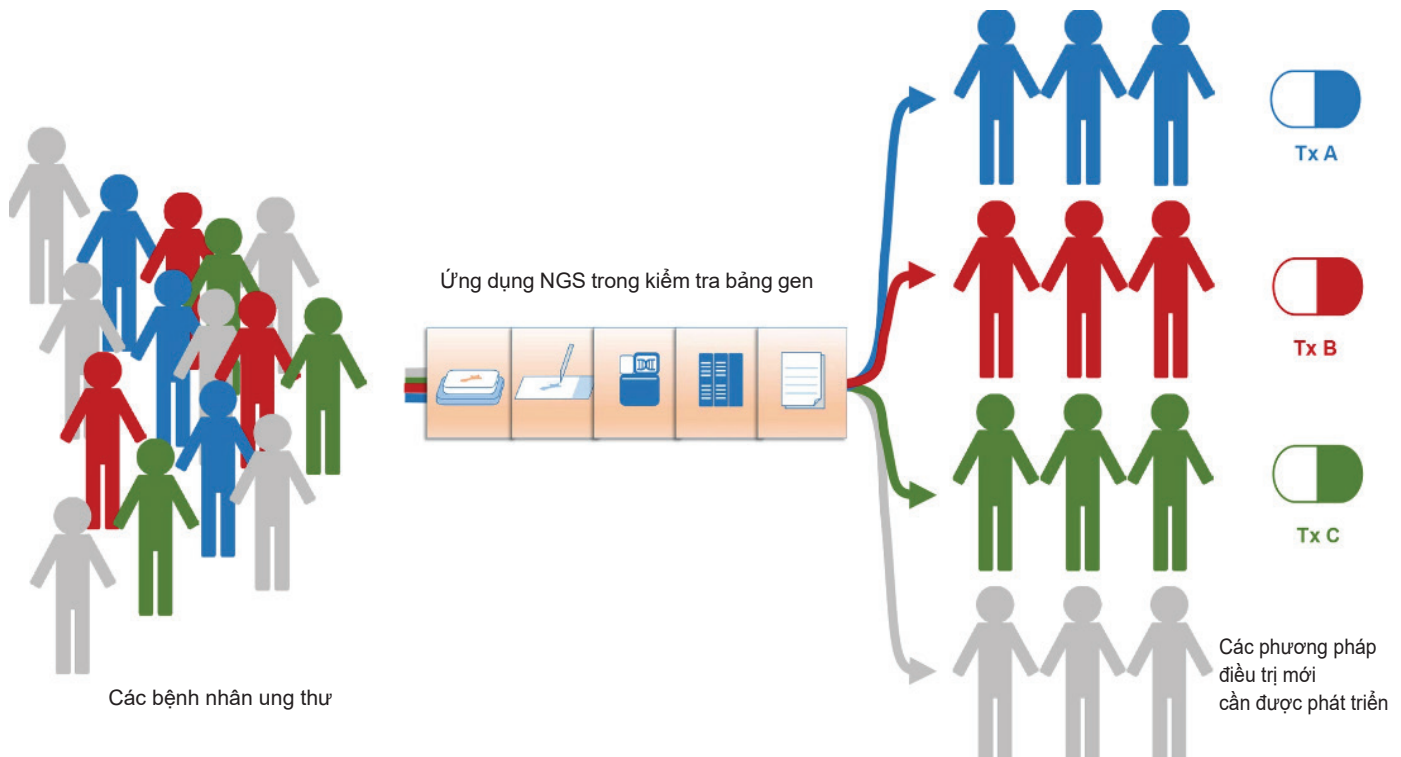


Hệ thống máy giải trình tự gen thế hệ mới (ảnh: Bệnh viện Bạch Mai).

tự của một hoặc một vài gen đã được xác định rõ ràng liên quan đến bệnh, hoặc phục vụ cho quá trình điều trị như giải trình tự thế hệ mới gen *BRCA1/2* trong ung thư vú, buồng trứng hay giải trình tự các gen liên quan đến điều trị đích trong ung thư phổi như gen *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET*...

Hiện nay, công nghệ NGS được ứng dụng trong nhiều

chuyên ngành như: sản khoa, nhi khoa, ung thư, tim mạch, miễn dịch... nhằm sàng lọc, hỗ trợ chẩn đoán trước sinh, bệnh hiếm, các bệnh lý di truyền. Trong lĩnh vực ung thư, công nghệ NGS được ứng dụng trong sàng lọc, hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng bệnh, lựa chọn phác đồ điều trị, đánh giá tồn dư bệnh, đánh giá tái phát và tình trạng kháng thuốc.



Ứng dụng NGS trong lựa chọn phác đồ điều trị cá thể hóa (ảnh: Wiley online library).

### Ứng dụng NGS trong chẩn đoán, điều trị bệnh ung thư NGS và điều trị đích

Ứng dụng NGS trong lựa chọn liệu pháp điều trị đích, theo dõi đáp ứng điều trị và kháng thuốc, theo dõi tái phát bệnh là lĩnh vực được quan tâm và phát triển nhiều nhất trong những năm gần đây. Tùy từng mục đích và trường hợp cụ thể, các mẫu dùng để phân tích có thể từ mẫu sinh thiết, mẫu bệnh phẩm sau mổ, khối tế bào hay phân tích từ các thành phần của khối u bằng sinh thiết lỏng. Sau đó, ADN của khối u sẽ được tách từ các loại mẫu trên, tạo đầu vào để phân tích trên hệ thống máy giải trình tự thế hệ mới. Tùy từng thiết kế bộ xét nghiệm phát hiện các biến thể trên các gen mong muốn, NGS có thể xác

định từ vài cho đến hàng trăm gen phục vụ cho điều trị đích. Năm 2013, Cục Quản lý thực phẩm và Dược phẩm Mỹ đã chấp thuận Erlotinib (thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 1 - TKI) chỉ định điều trị bước 1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn ở bệnh nhân có đột biến trên thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR). Sau đó, các thuốc như Afatinib, Gefitinib cũng được chấp thuận trong điều trị. Thay vì tiến hành xác định đơn gen bằng các phương pháp khác như Realtime PCR, lai đầu dò đặc hiệu, thì giờ đây, trong một lần tiến hành phân tích bằng NGS, có thể xác định biến thể trên các gen cùng một lúc, vừa

đưa ra toàn thể bức tranh về các dấu ấn sinh học phân tử của bệnh nhân, đồng thời tiết kiệm thời gian và chi phí điều trị. Hiện nay, NGS được ứng dụng nhiều trong ung thư phổi, vú, buồng trứng, đại trực tràng... Dữ liệu đầu ra của NGS là cơ sở trong lựa chọn liệu pháp điều trị đích cho từng giai đoạn, tiên lượng đáp ứng điều trị và tiên lượng tiến triển bệnh, theo dõi hiệu quả điều trị và tình trạng kháng thuốc trong thời gian thực, là công cụ hữu hiệu nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư.

### NGS và ung thư di truyền

Khoảng 5-10% các trường hợp ung thư có nguyên nhân do di truyền, nghĩa là liên quan đến các đột biến gen cụ thể đã biết về

bệnh đó. Phương pháp giải trình tự Sanger được sử dụng như tiêu chuẩn vàng để khẳng định các đột biến di truyền. Tuy nhiên, do các gen liên quan đến ung thư di truyền có độ dài lớn và không có điểm nóng đột biến cụ thể nên phương pháp truyền thống này tồn tại nhiều nhược điểm như: tốn thời gian, chi phí cao và thông lượng dữ liệu đầu ra thấp. Sự phát triển của NGS đã mang lại nhiều hy vọng cho hỗ trợ chẩn đoán các hội chứng ung thư này. Đồng thời, là giải pháp hữu hiệu để phát hiện các biến thể mới và hiếm gặp, cho phép giải trình tự nhiều gen cùng một lúc, giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ phát hiện các biến thể. Việc sử dụng NGS cho hỗ trợ chẩn đoán các hội chứng ung thư di truyền từng bước khẳng định ý nghĩa trên thực hành lâm sàng. Các bộ xét nghiệm thương mại tập trung phát triển giải trình tự gen đã được nghiên cứu và đã có thuốc điều trị đích cho các đột biến đó. Tiêu biểu là các bộ xét nghiệm được thiết kế tập trung giải trình tự gen *BRCA1* và *BRCA2* - 2 gen có tần suất đột biến cao nhất trong ung thư vú, buồng trứng di truyền và liên quan đến các ung thư khác như tụy, tiền liệt tuyến. Người bệnh mang các biến thể gây bệnh trên 2 gen này được hưởng lợi ích từ liệu pháp điều trị ức chế PARP (Poly ADP ribose polymerase) và được tư vấn di truyền về khả năng mắc bệnh của mình và người thân trong gia đình.

### NGS và dược lý di truyền

Dược lý di truyền (Pharmacogenomics - PGx) hướng dẫn việc sử dụng dữ liệu di truyền để tối ưu hóa liệu pháp điều trị bằng thuốc. Cụ thể, PGx xác định các cá nhân có nguy cơ cao hơn với phản ứng có hại của thuốc hoặc chuyển hóa thuốc kém hiệu quả. Từ đó lựa chọn đúng loại thuốc và liều lượng giúp giảm tác dụng phụ có hại hoặc tăng hiệu quả điều trị cho người bệnh. Trong dược lý di truyền, NGS là một cách tiếp cận toàn diện, hiệu quả về thời gian và chi phí. Có thể thiết kế các panel phân tích các gen liên quan đến chuyển hóa các thuốc cụ thể, tùy thuộc vào chẩn đoán và kế hoạch điều trị. Việc kết hợp thông tin bộ gen của người bệnh trong lựa chọn thuốc và liều lượng điều trị giúp tối ưu việc điều trị cá thể hóa, điều trị chính xác; cân bằng giữa hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp thuốc với các tác dụng phụ không mong muốn, từ đó kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Ứng dụng NGS trong lĩnh vực này đang được nghiên cứu nhiều và từng bước được ứng dụng trong thực hành điều trị các bệnh lý ung thư.

### Triển vọng của công nghệ NGS

Công nghệ NGS đã mang lại một góc nhìn đáng tin cậy về hệ gen của người cũng như của khối u, giúp chúng ta hiểu được cơ chế phân tử của bệnh, từ đó góp phần nâng cao năng lực chẩn đoán, quản lý và điều trị ung thư. Trong tương lai, khi NGS đi sâu vào thực hành lâm sàng, có thể mọi

bệnh nhân ung thư sẽ được giải trình tự hệ gen của khối u cũng như hệ gen của chính mình. Giải trình tự hệ gen của khối u là cơ sở giúp lựa chọn điều trị cá thể hóa, tiên lượng, theo dõi tồn dư bệnh cũng như tình trạng tái phát và kháng thuốc trong thời gian thực. Cùng với đó là giải trình tự hệ gen của chính bệnh nhân nhằm tìm nguy cơ ung thư di truyền, cũng như phân tích các gen liên quan trong chuyển hóa thuốc, lựa chọn thuốc hóa trị có hiệu quả cao và ít tác dụng phụ nhất dựa trên kiểu gen của bệnh nhân. Qua đó, giúp nâng cao năng lực quản lý, chăm sóc và điều trị bệnh ung thư, nhất là trong kỷ nguyên y học chính xác điều trị cá thể hóa như hiện nay ✍

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*, Nhà xuất bản Y học, 737tr.
2. Phạm Cẩm Phương, Phùng Thanh Hương (2021), *Vai trò của sinh thiết lỏng trong một số loại ung thư từ lý thuyết đến lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
3. D.V. Lara, et al. (2022), "Pharmacogenetic testing-guided treatment for oncology: An overview of reviews", *Pharmacogenomics*, **23(13)**, pp.739-748.
4. V. Shamrikova, et al. "Clinical application of next-generation sequencing in cancer patients", *Journal of Clinical Oncology*, **39(15)**, DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.e15090.
5. National Comprehensive Cancer Network (2022), *Non-Small Cell Lung Cancer*, Version3.2022, Clinical Practice Guideline in Oncology.