# ỨNG DỤNG SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CÁC BỆNH LÝ UNG THƯ

PGS.TS.BS. Hoàng Anh Vũ
Trung tâm Y Sinh học Phân tử
*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
*hoanganhvu@ump.edu.vn*

*Tháng 10 năm 2026*

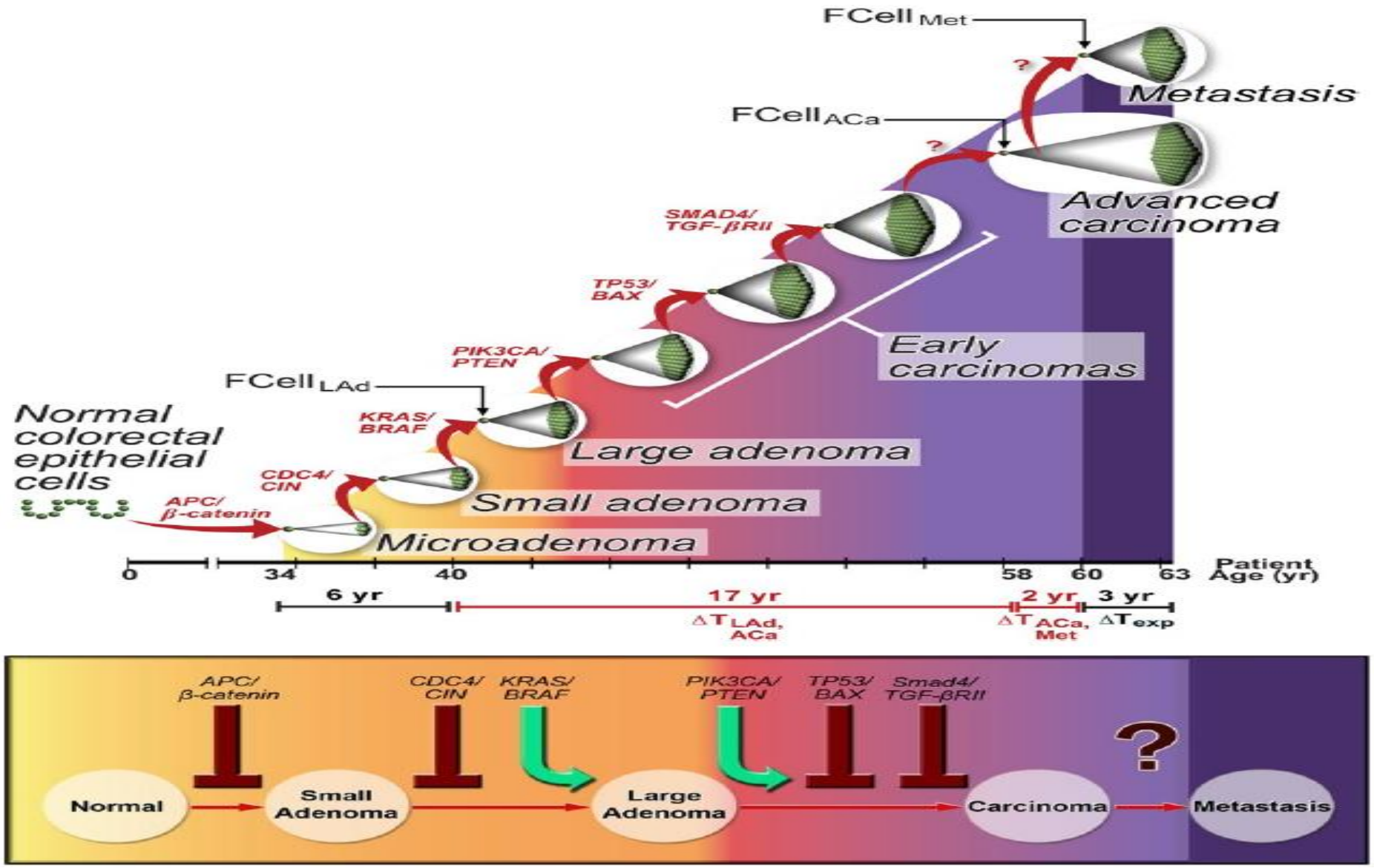
# MỤC TIÊU

1. Liệt kê và mô tả được **các cơ chế chính** gây ra bất thường gen trong bệnh ung thư;
2. Nêu được một số **ứng dụng của chẩn đoán phân tử** trong phát hiện nguy cơ di truyền và điều trị bệnh ung thư.

# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

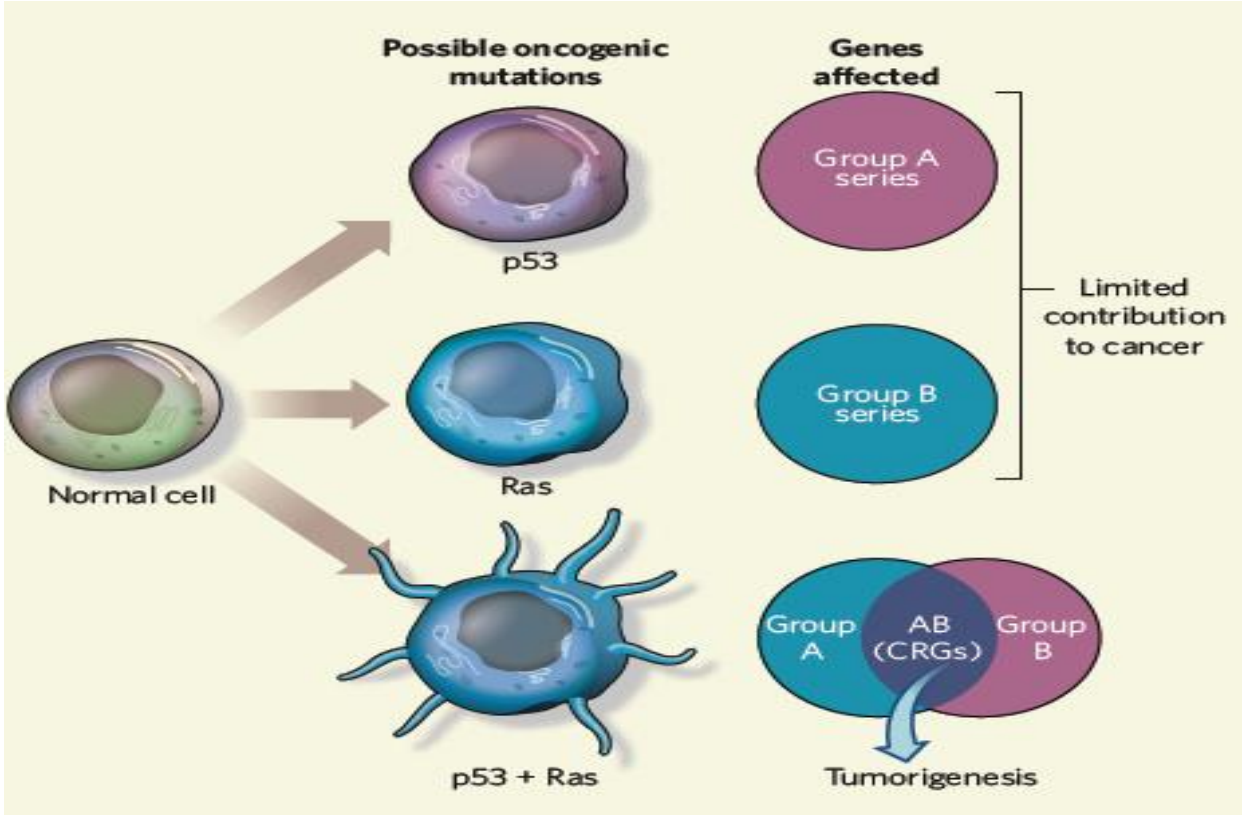
1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ
3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

# MÔ HÌNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG




(Jones S, PNAS 2008)

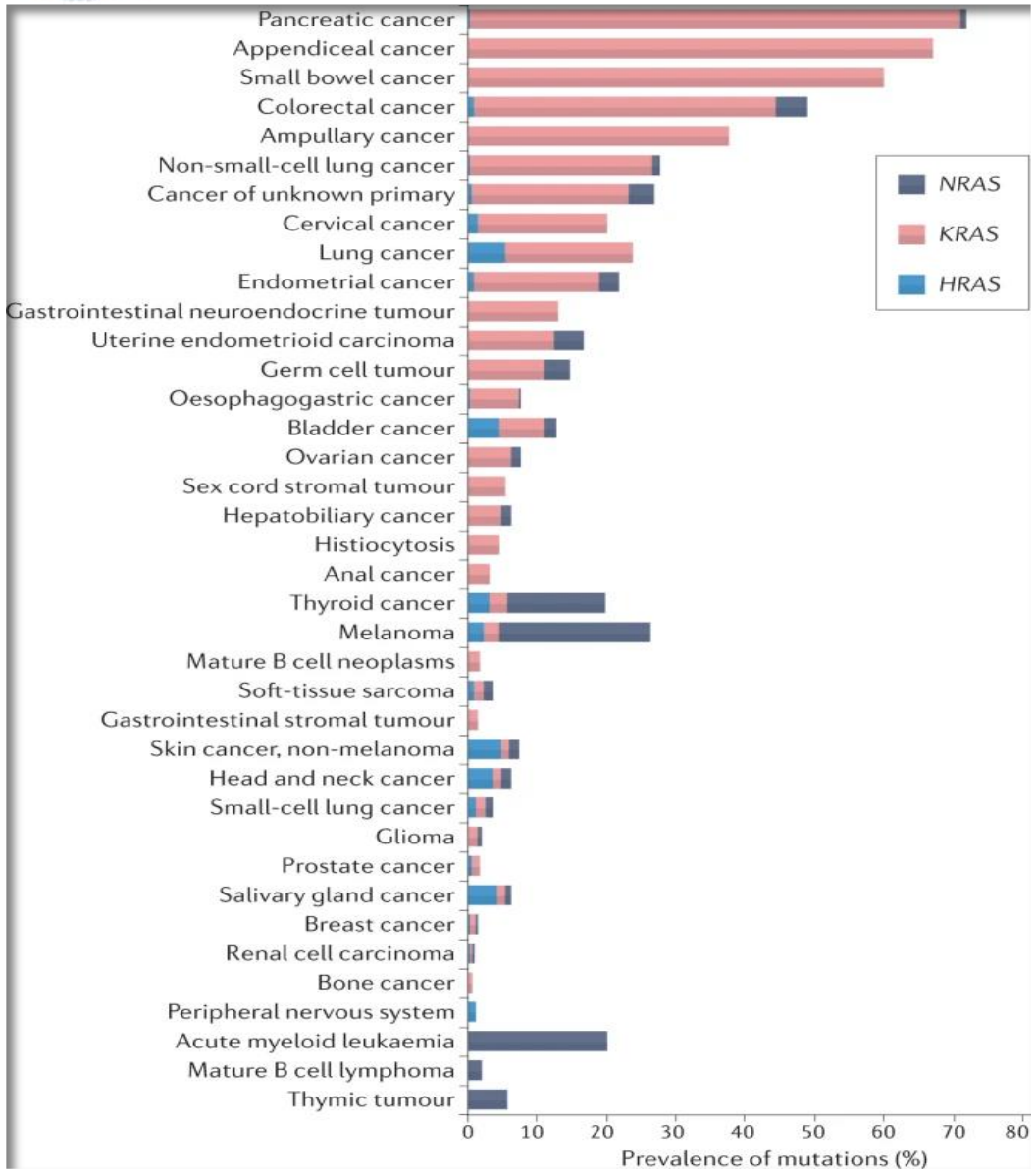
# UNG THƯ LÀ "BỆNH CỦA GEN"
# (genetic disease)

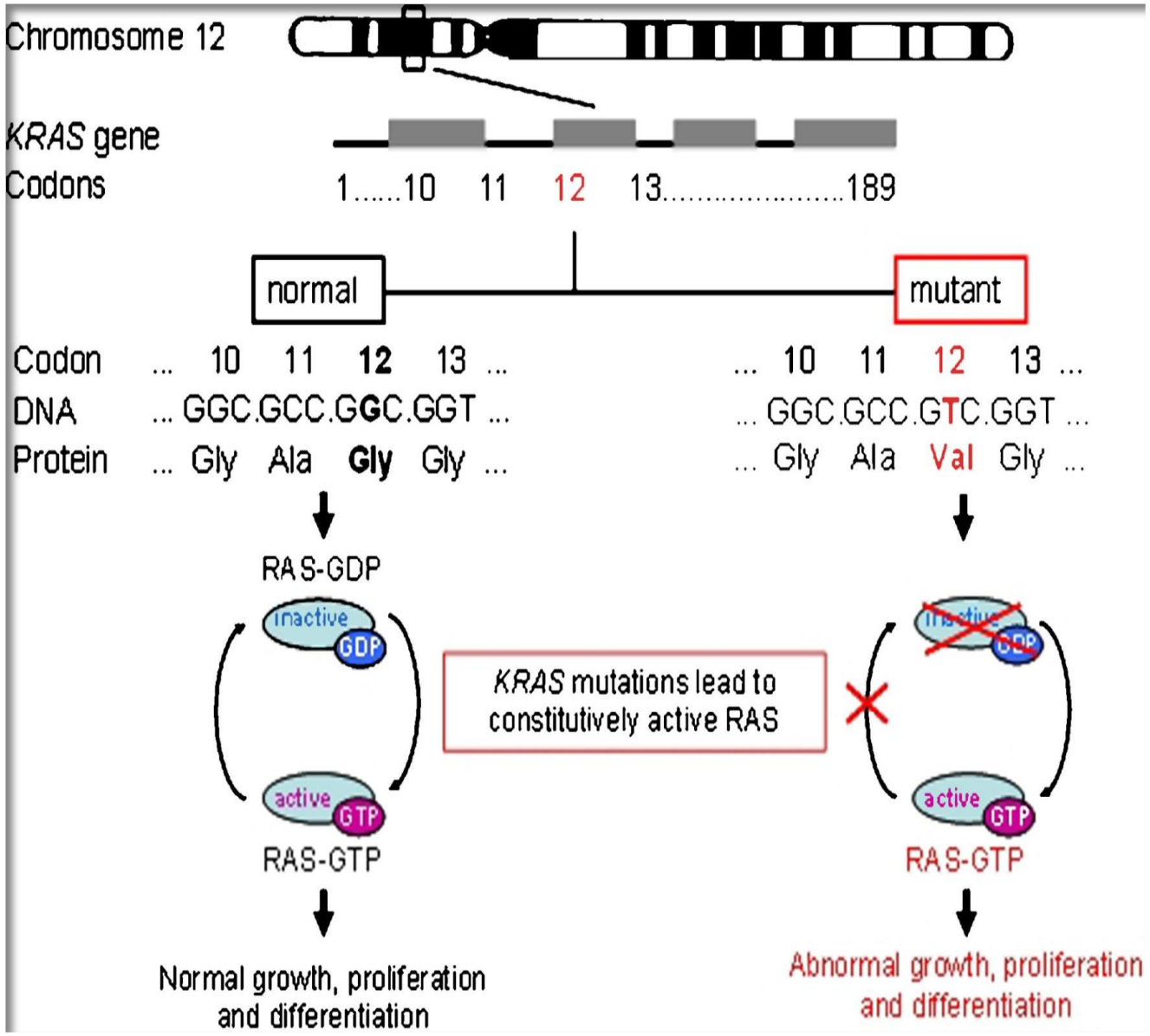



Rối loạn hoạt động của gen:

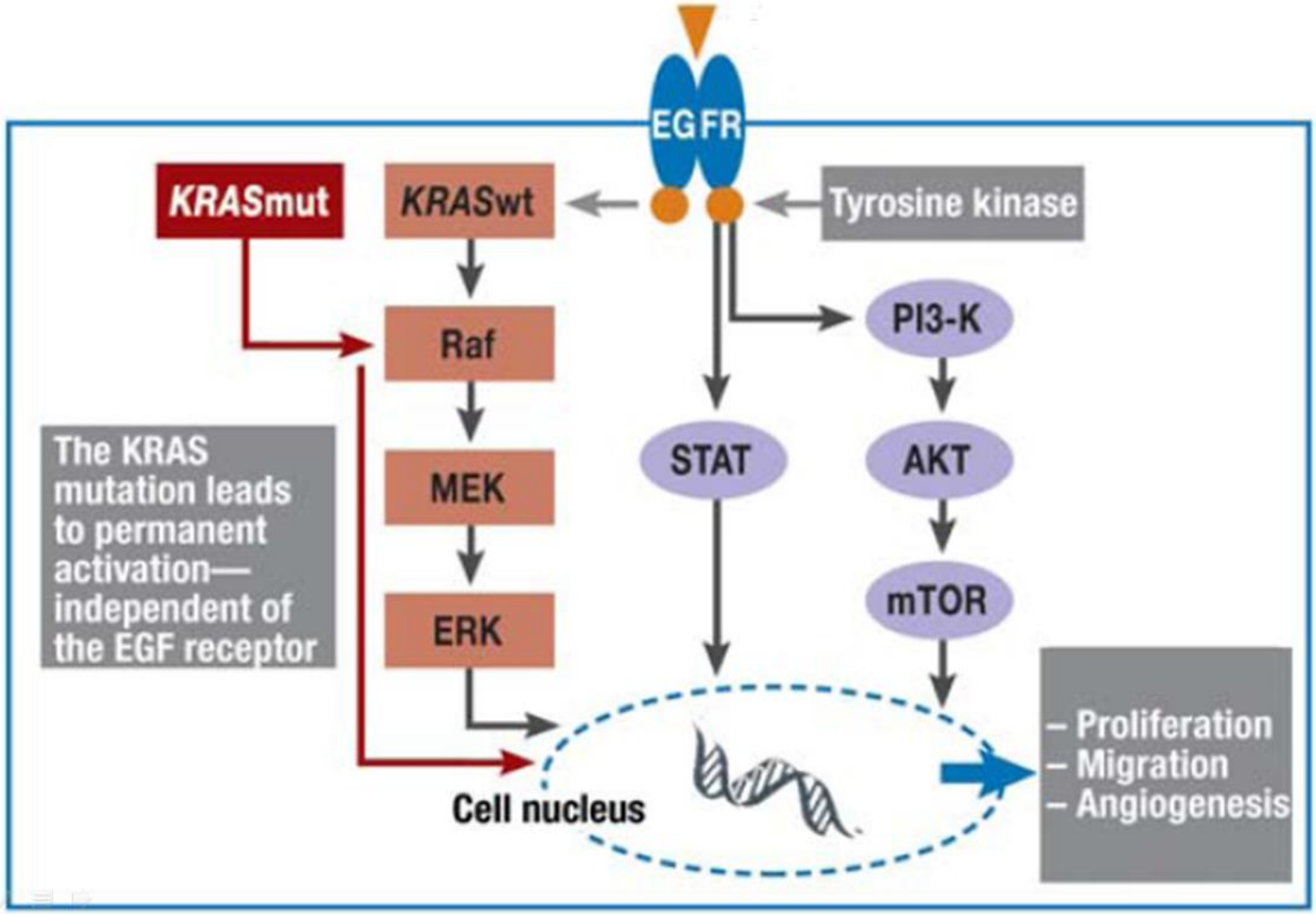
1. Bất thường nhiễm sắc thể
2. Đột biến gen: Thêm chức năng gen sinh ung thư và mất chức năng gen đè nén khối u

# ĐỘT BIẾN CÁC GEN *RAS* TRONG UNG THƯ

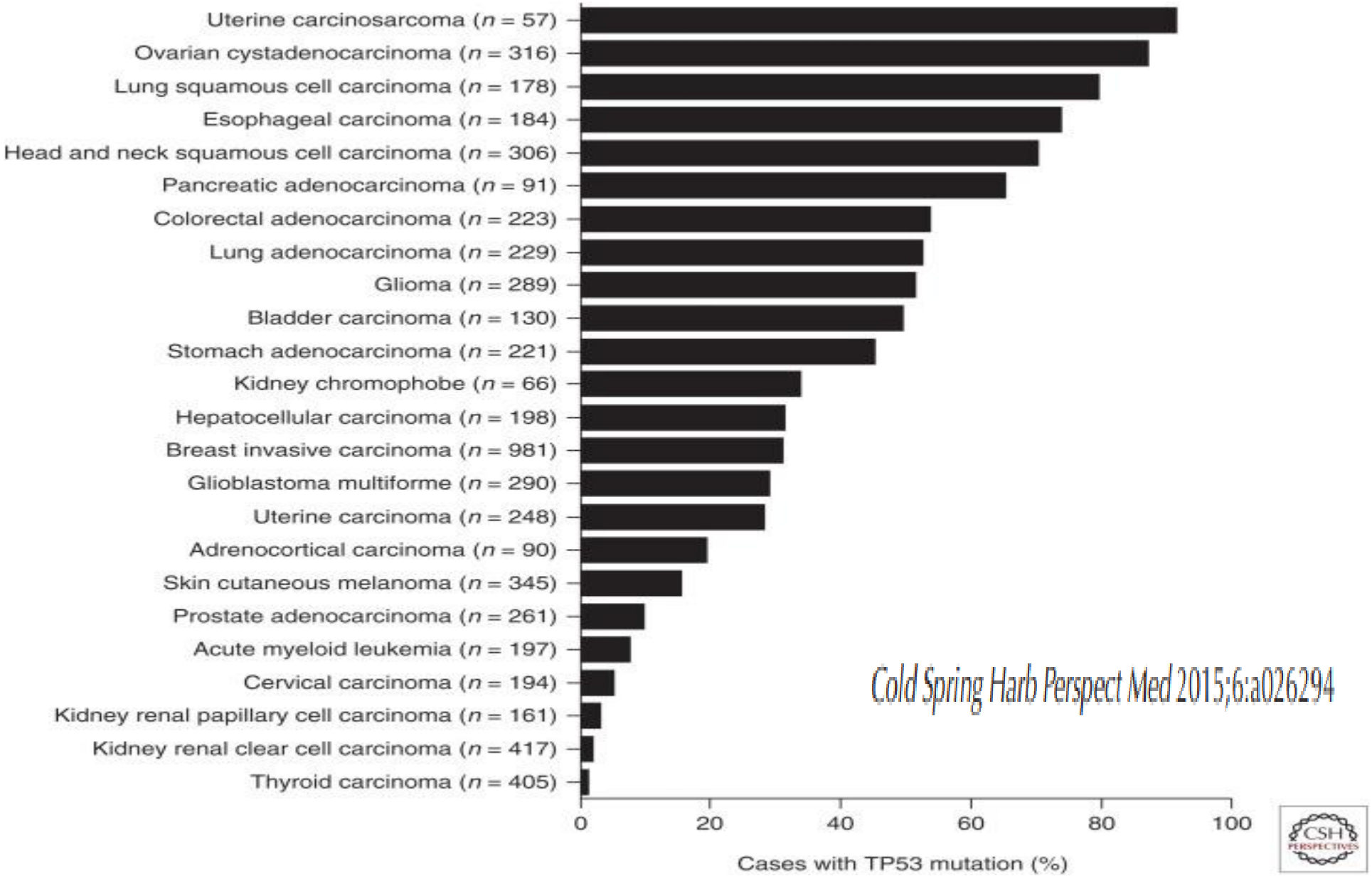


# HOẠT ĐỘNG CỦA KRAS ĐỘT BIẾN KHÔNG CÒN PHỤ THUỘC THỤ THỂ

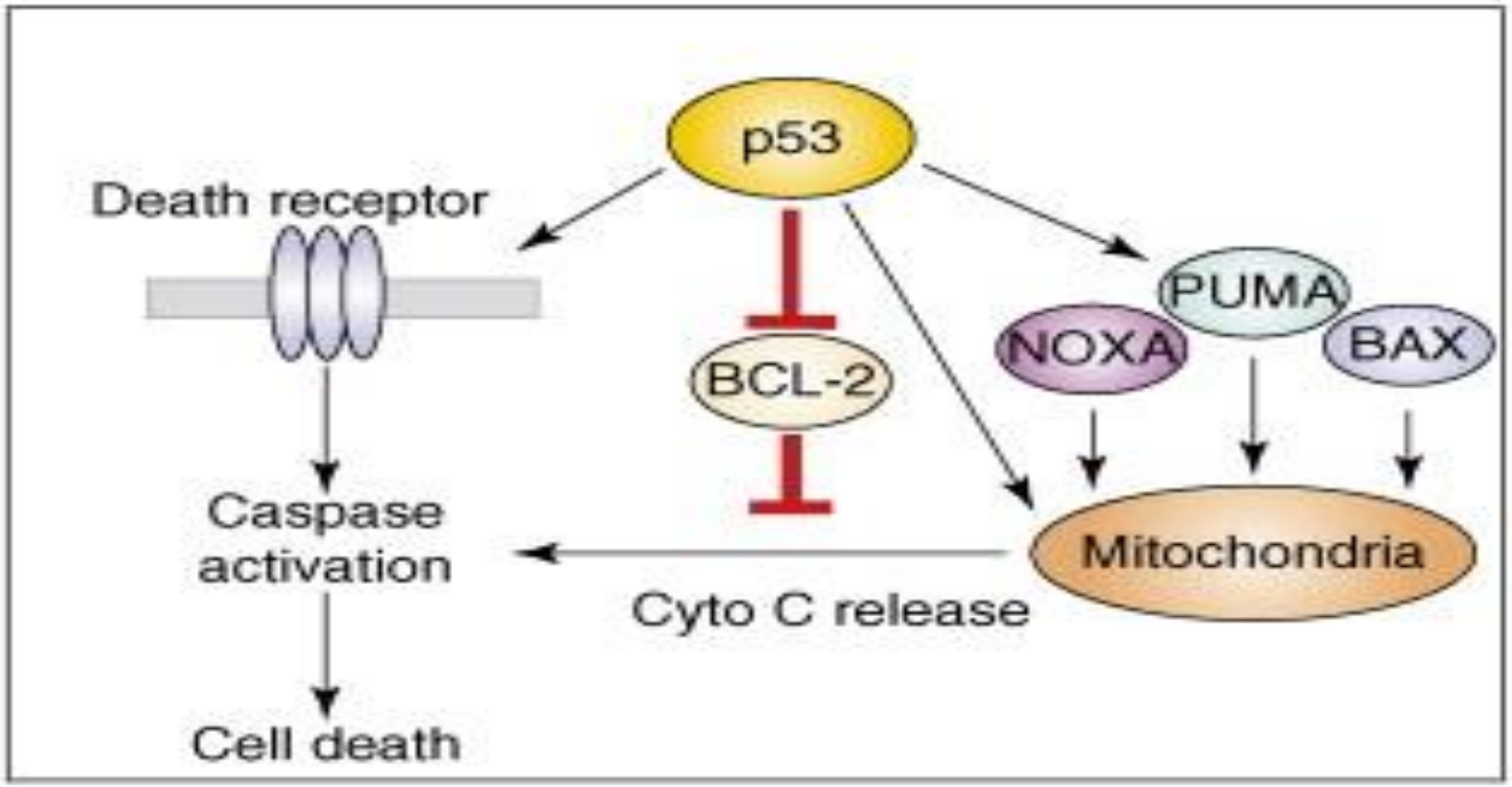


# ĐỘT BIẾN GEN *P53* TRONG UNG THƯ



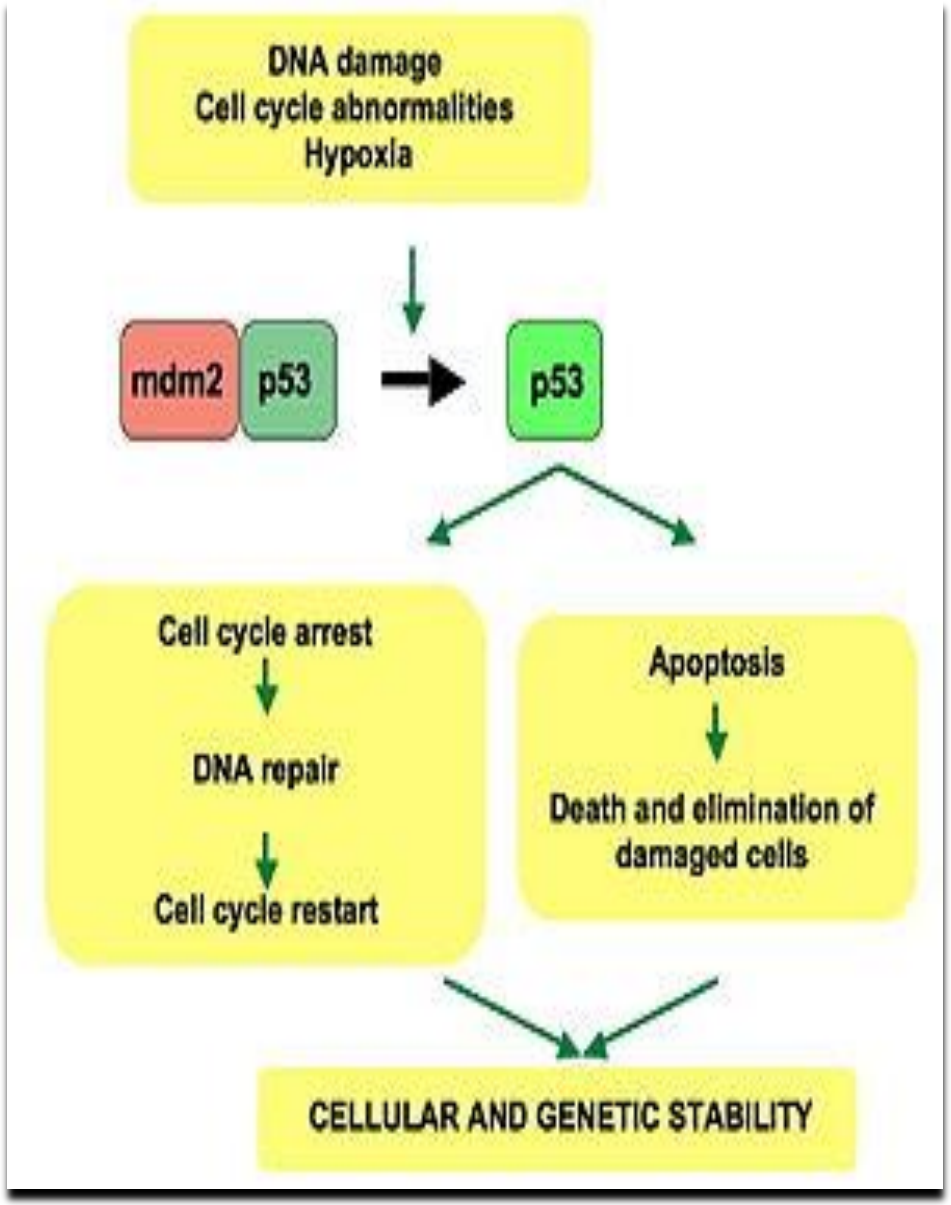
# GEN ĐÈ NÉN KHỐI U: P53

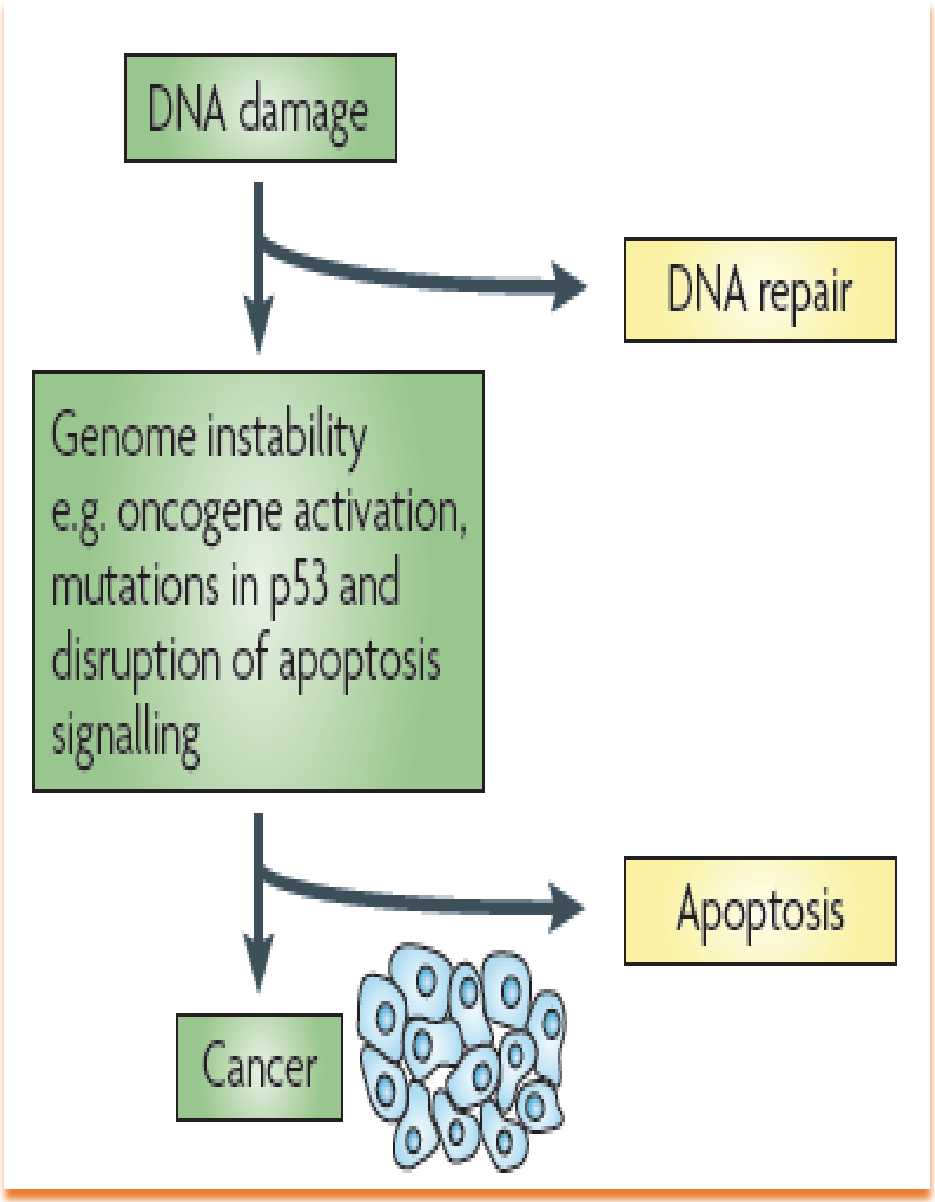
- Chết tế bào theo lập trình (apoptosis): con đường nội sinh và ngoại sinh
- P53 điều khiển chung



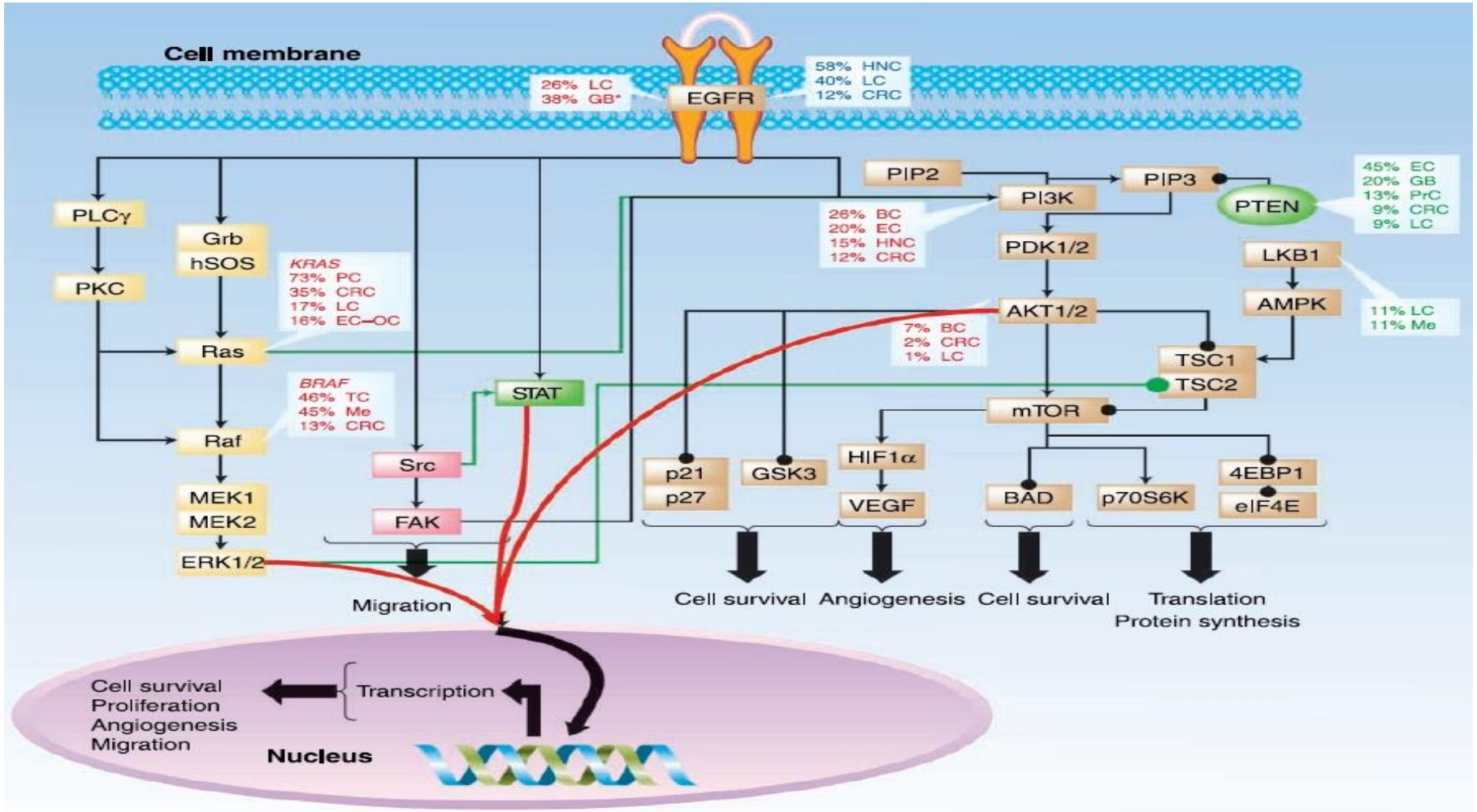

Apoptosis

# VAI TRÒ QUAN TRỌNG CỦA P53



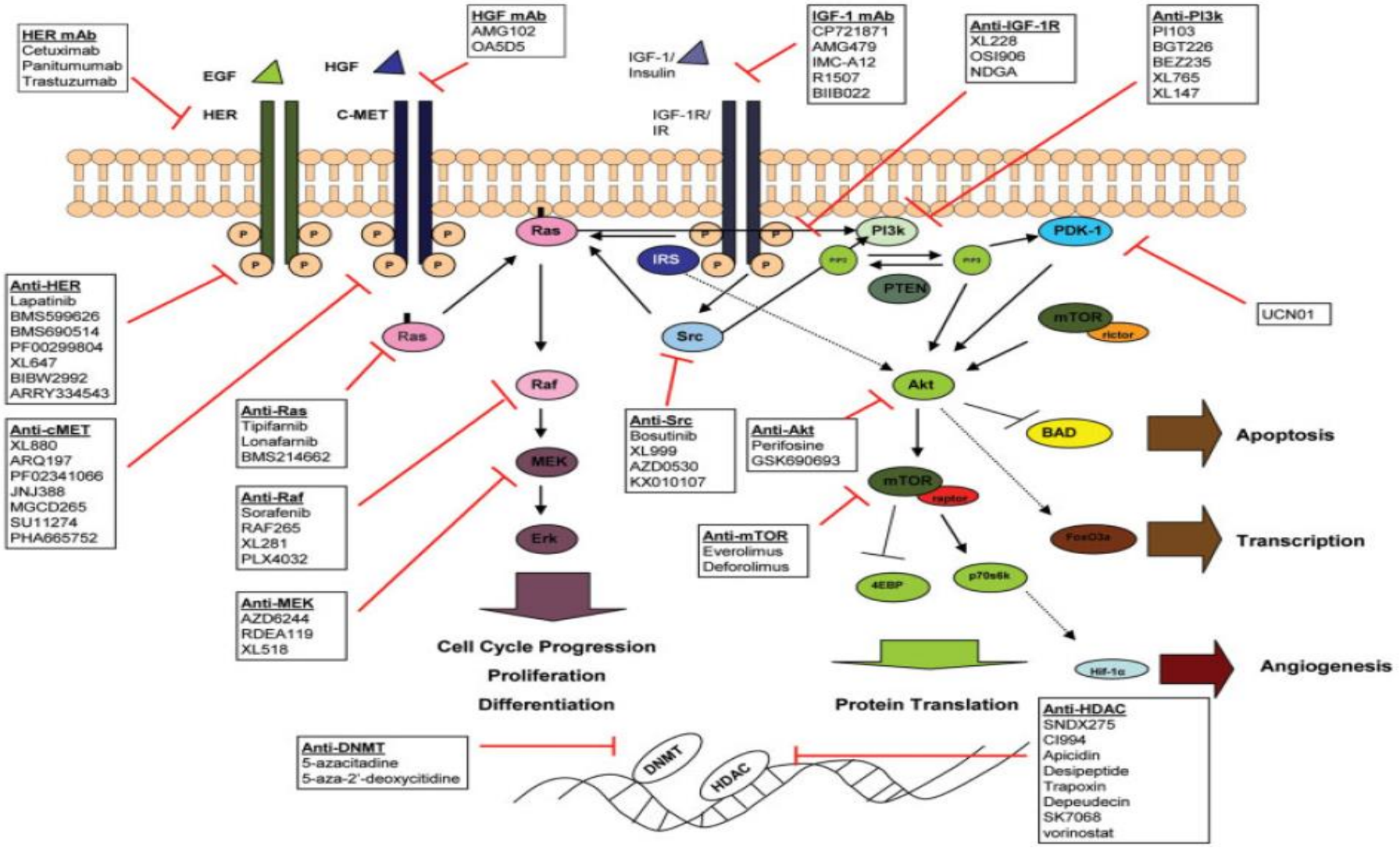



# BẤT THƯỜNG PHÂN TỬ PHỨC TẠP TRONG UNG THƯ




Đỏ: thêm chức năng; xanh lá: mất chức năng; xanh dương: tăng biểu hiện. BC: breast cancer; CRC: colorectal cancer; EC: endometrial cancer; GB: Glioblastoma; HNC: head and Neck cancer; LC: lung cancer; Me: melanoma; OC: ovarian cancer; PC: pancreatic cancer; PrC: prostate cancer; TC: Thyroid cancer (Laurent-Puig P, *Clin Cancer Res* 2009)

# THUỐC NHẮM TRÚNG ĐÍCH PHÂN TỬ: TRONG VÀ NGOÀI TẾ BÀO




(Ma W, *CA Cancer J Clin 2009;59;111-137*)

# New Approach to Cancer Therapy Based on a Molecularly Defined Cancer Classification

Javier Cortés, MD, PhD[1,2]; Emiliano Calvo, MD, PhD[3]; Ana Vivancos, PhD[4]; Jose Perez-Garcia, MD[5]; Juan Angel Recio, PhD[6]; Joan Seoane, PhD[7]

## A Novel Classification of Cancer

Following this rationale, we propose a different approach to the classification of cancer that may have important implications for treatment and research. If driver mutations present in tumors determine the treatment of cancer, then we should study and classify cancer based on its molecular features rather than by the organ of origin of the tumor. Thus, comparisons between different tumor types with common molecular characteristics not only could help us understand the biology of these diseases but also would have crucial research and therapeutic implications. New clinical trials should include patients with similar tumors, as defined at the molecular level, independent of the organ of the tumor. Some examples are discussed below.

CA Cancer J Clin 2013;000:000-000. © 2013 American Cancer Society.

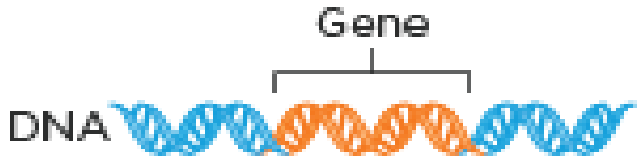
# CÁC DẠNG BẤT THƯỜNG CỦA GEN TRONG BỆNH UNG THƯ

- KHUẾCH ĐẠI GEN (gene amplification): Tăng biểu hiện protein
- MẤT GEN: Mất biểu hiện protein (đè nén u)
- ĐỘT BIẾN GEN (point mutation, insertion, deletion):

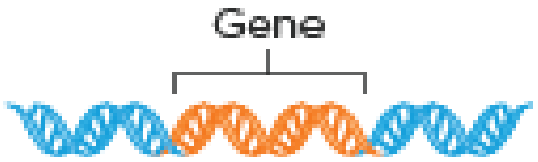
  Thay đổi bản chất của protein
- TẠO GEN TỔ HỢP (gene fusion): Tạo protein mới
- THAY ĐỔI NGOÀI GEN / BIỂU GEN (epigenetic):

  Thay đổi mức độ biểu hiện protein
- …

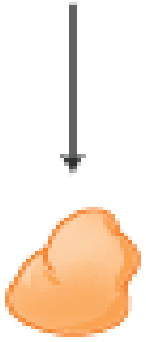
# KHUẾCH ĐẠI GEN: TĂNG SỐ LƯỢNG BẢN SAO




**Normal**

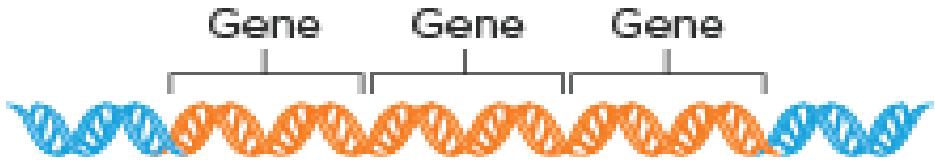



Normal number
of copies of a gene

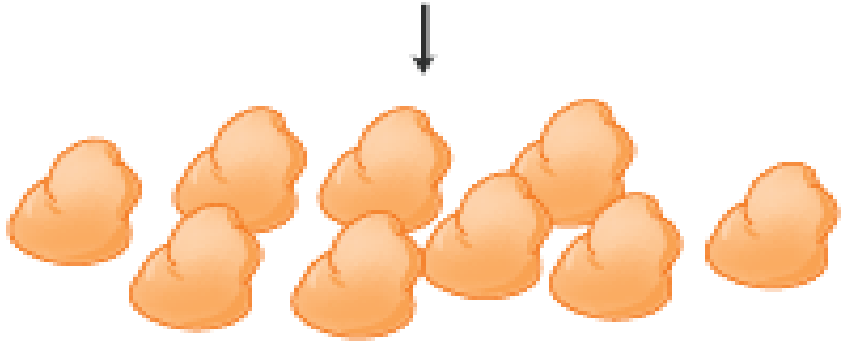


Normal protein activity
& controlled cell growth

**Amplification**



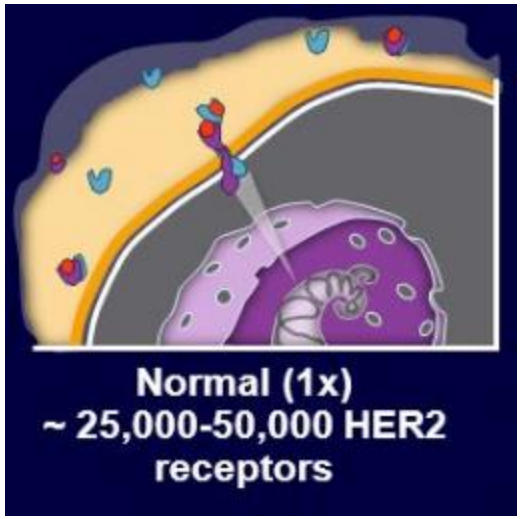

Many more copies
of gene than normal

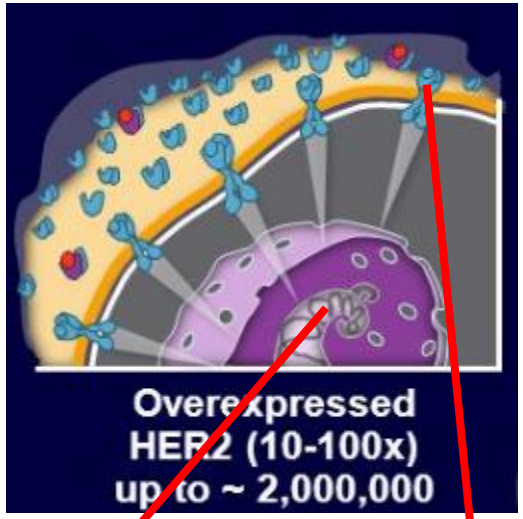


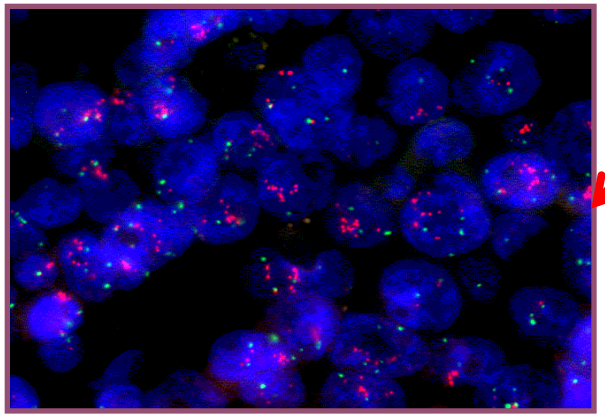
Increased protein activity
& uncontrolled cell growth

© LUNGevity Foundation

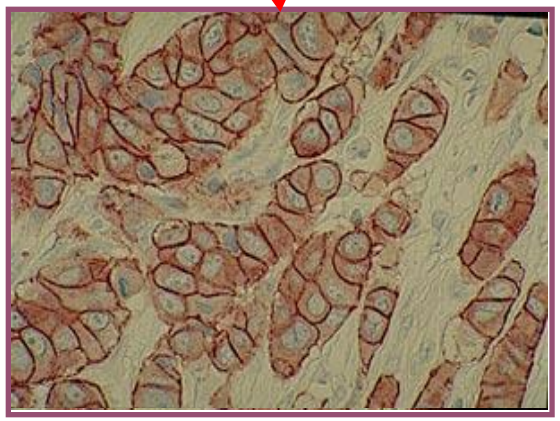
# KHUẾCH ĐẠI GEN HER2/ UNG THƯ VÚ



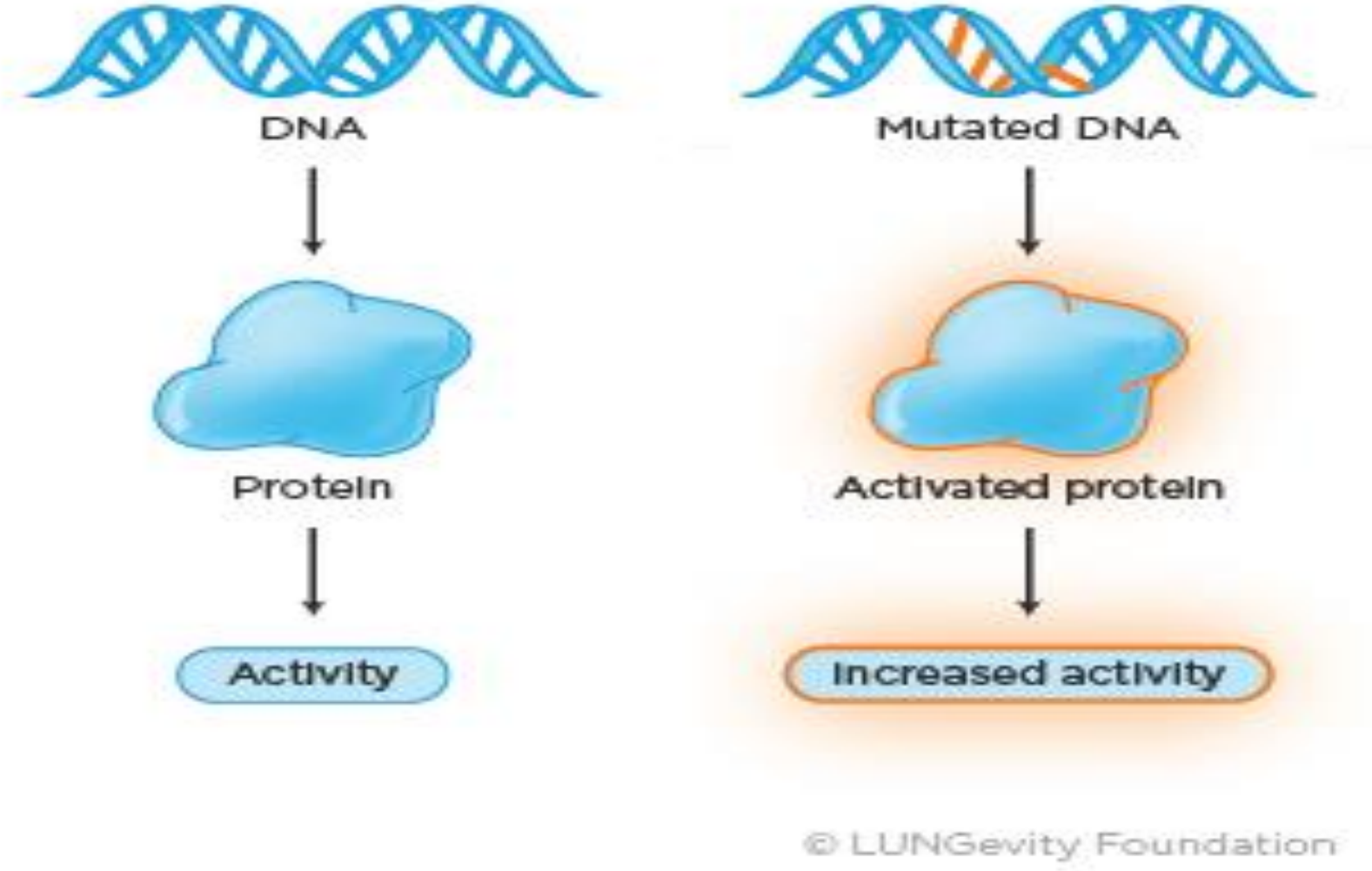



Lai tại chỗ gắn huỳnh quang
(FISH: fluorescence in situ hydridization)

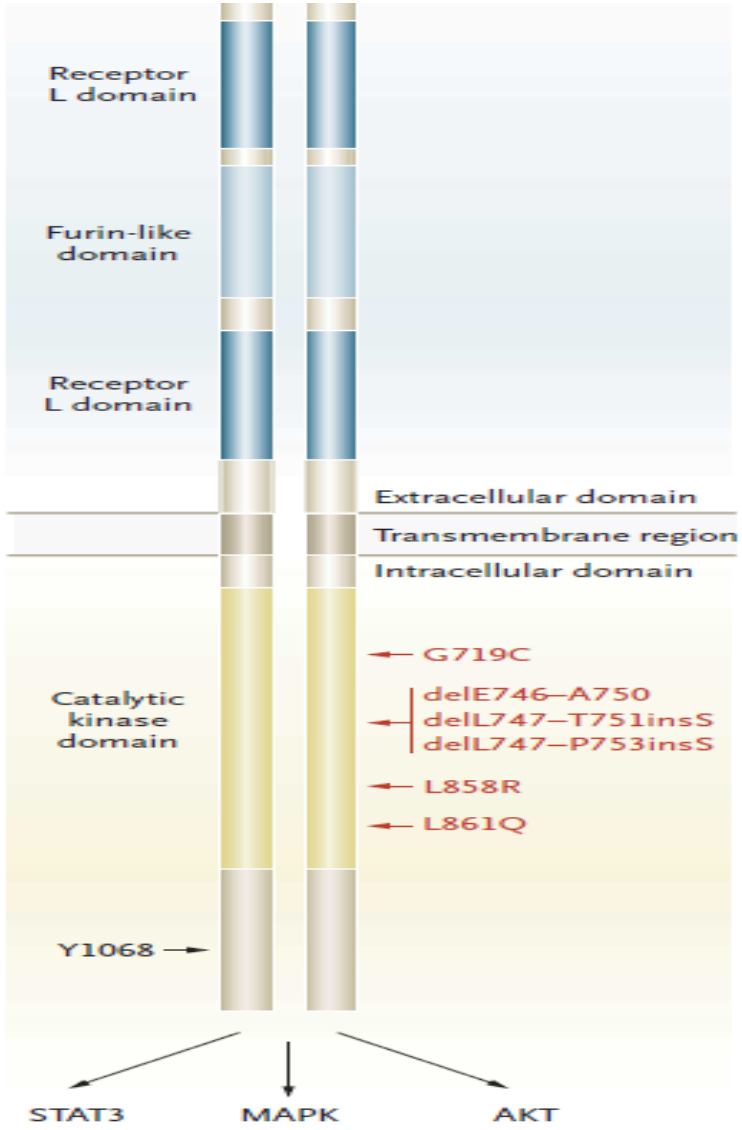


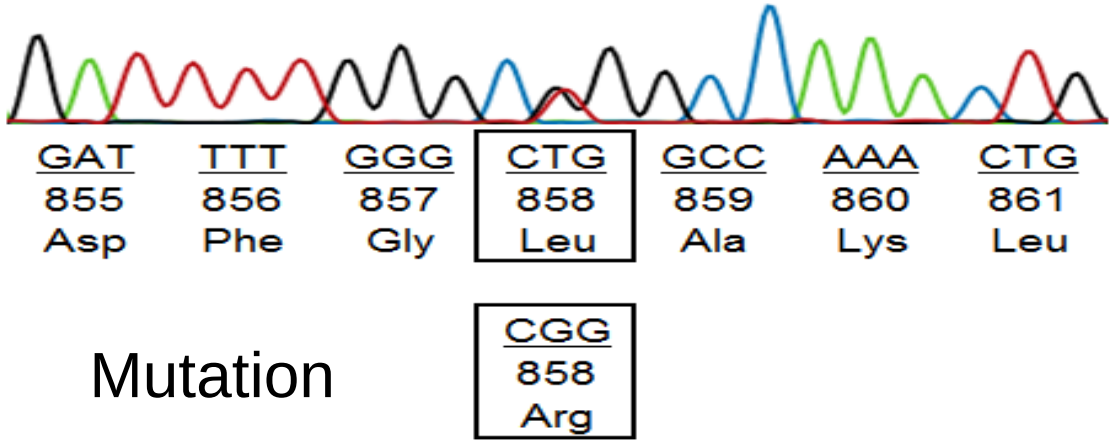
Hóa mô miễn dịch
(IHC: Immunohistochemistry)

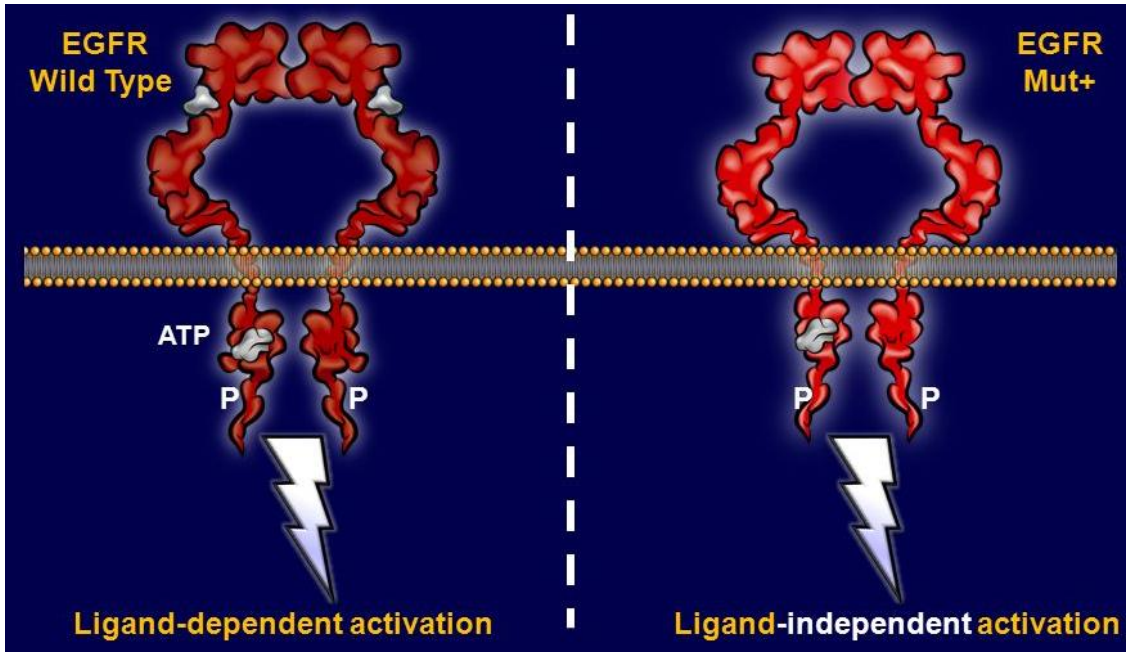
# ĐỘT BIẾN TĂNG CHỨC NĂNG
# (gain-of-function / activating mutation)



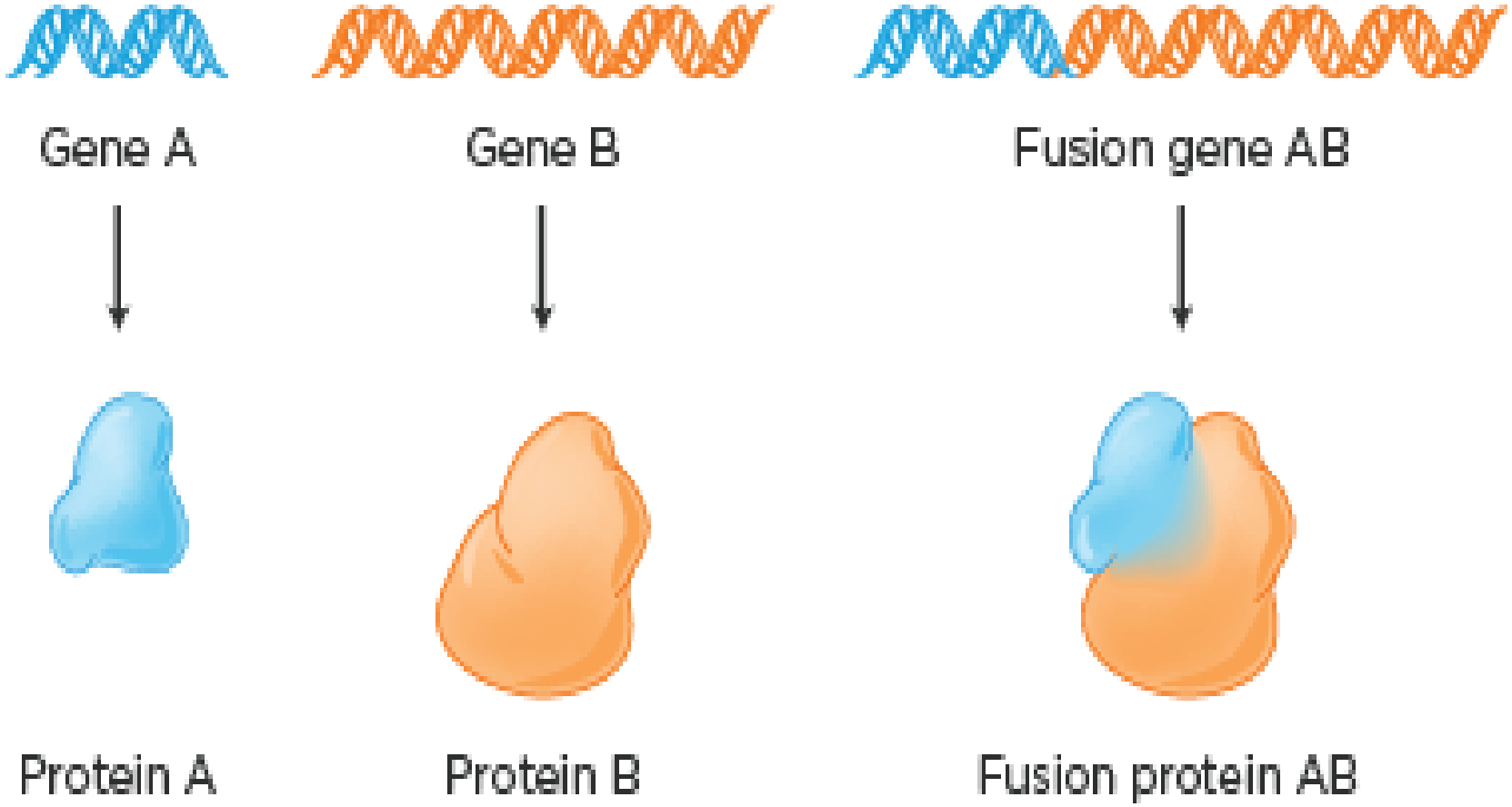
# ĐỘT BIẾN GEN EGFR/ UNG THƯ PHỔI: THỤ THỂ ĐƯỢC HOẠT HÓA KHÔNG CẦN PHỐI TỬ



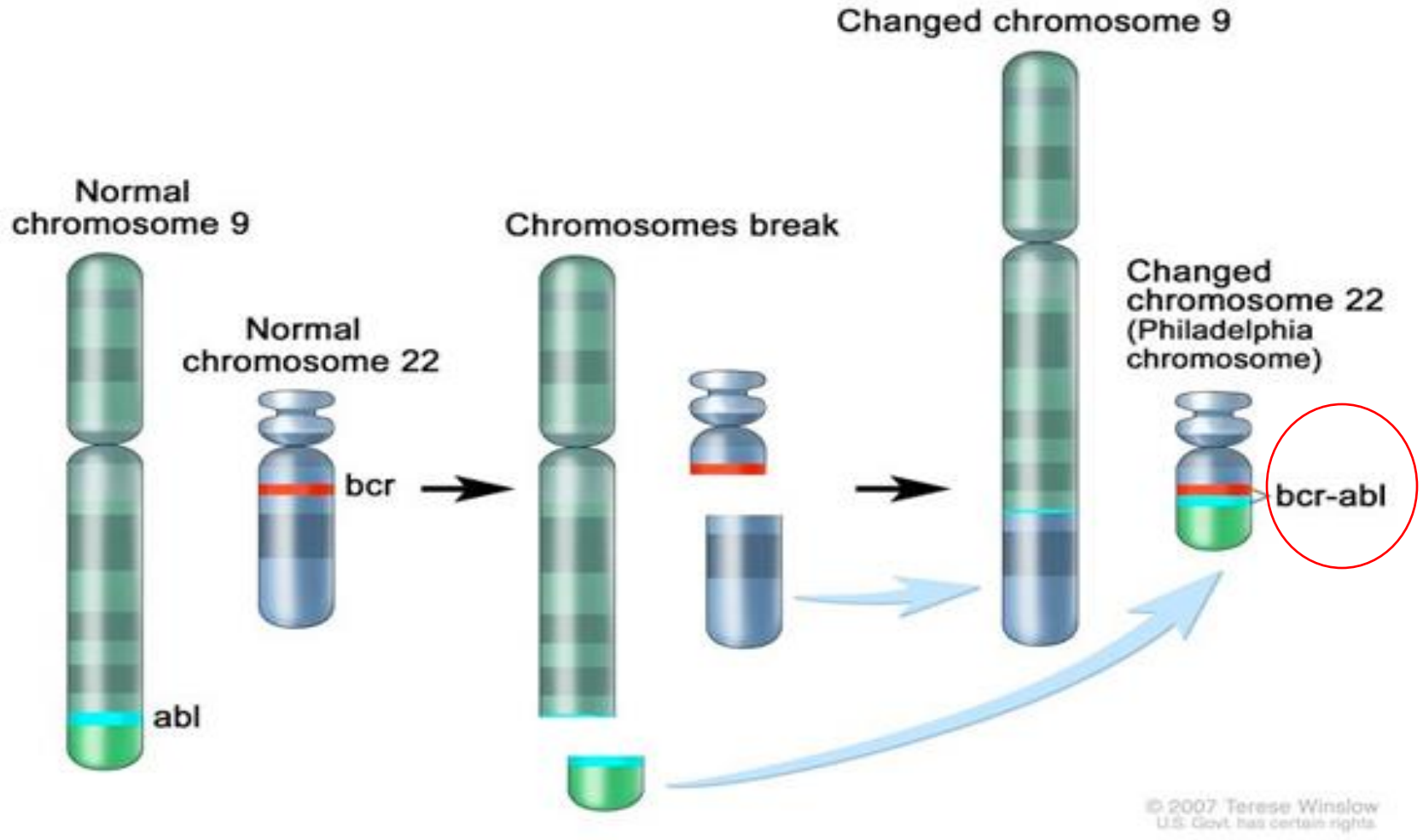



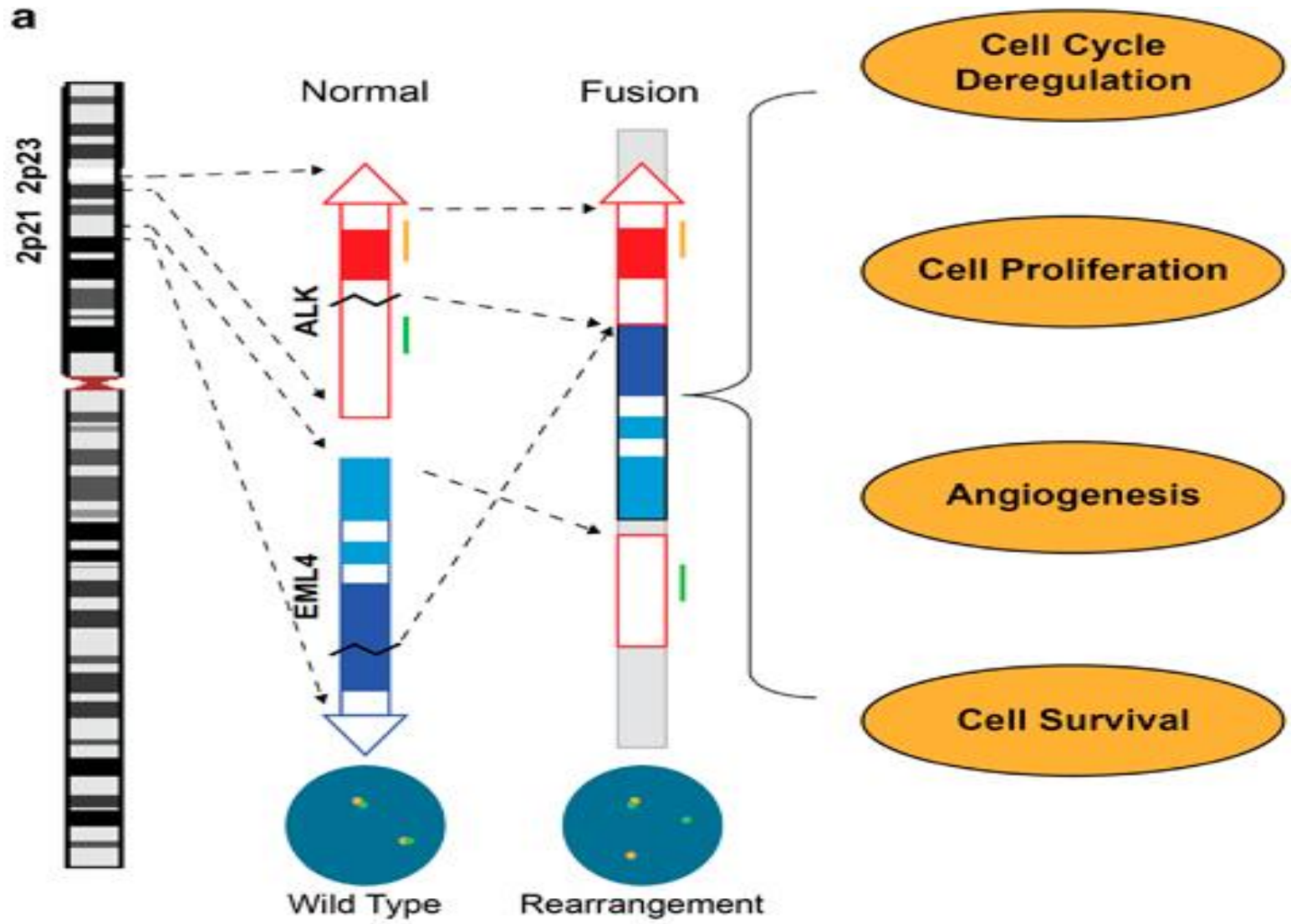
# TẠO GEN TỔ HỢP (fusion gene)



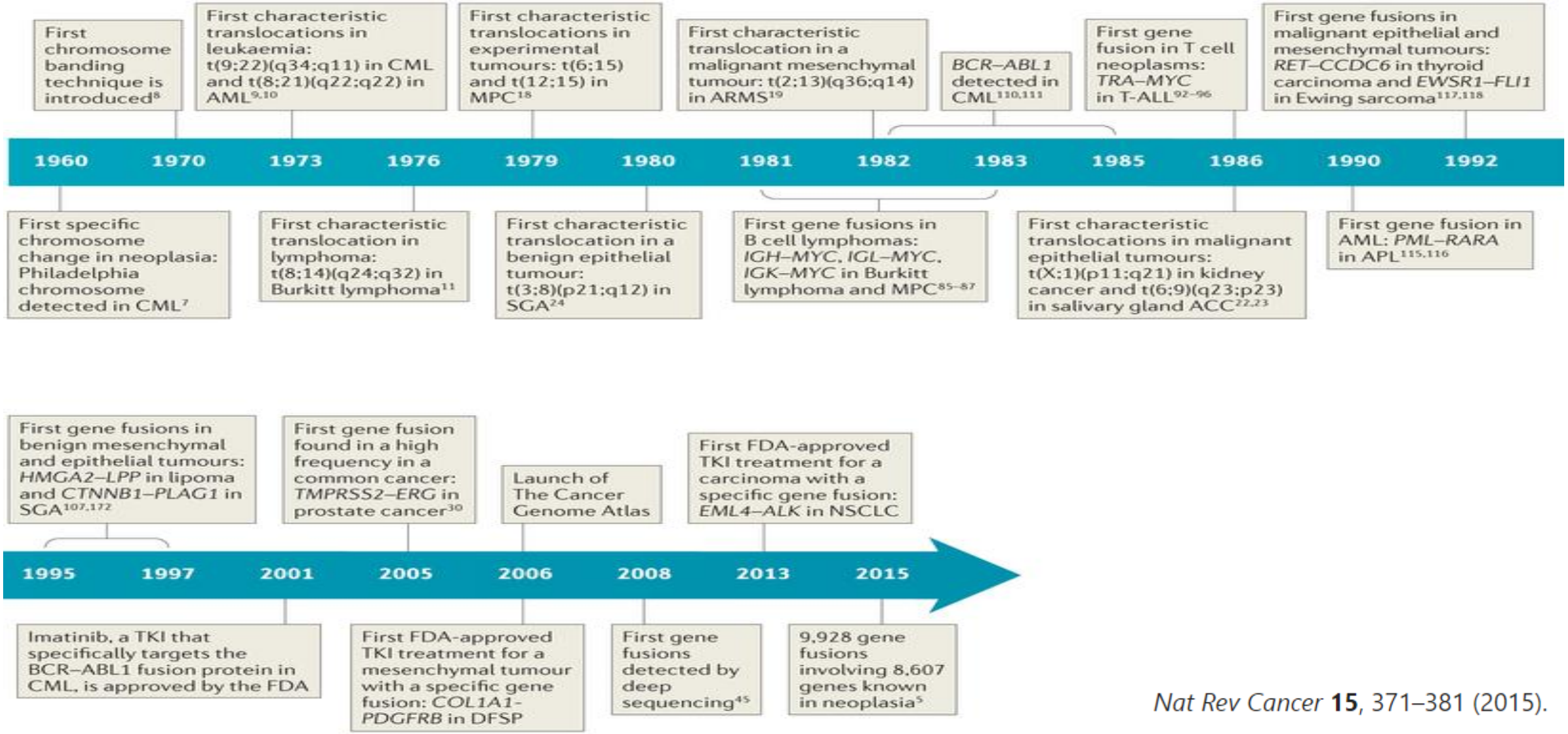
# GEN TỔ HỢP *BCR::ABL* TRONG BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY (CML)



# GEN TỔ HỢP *EML4::ALK* TRONG UNG THƯ PHỔI

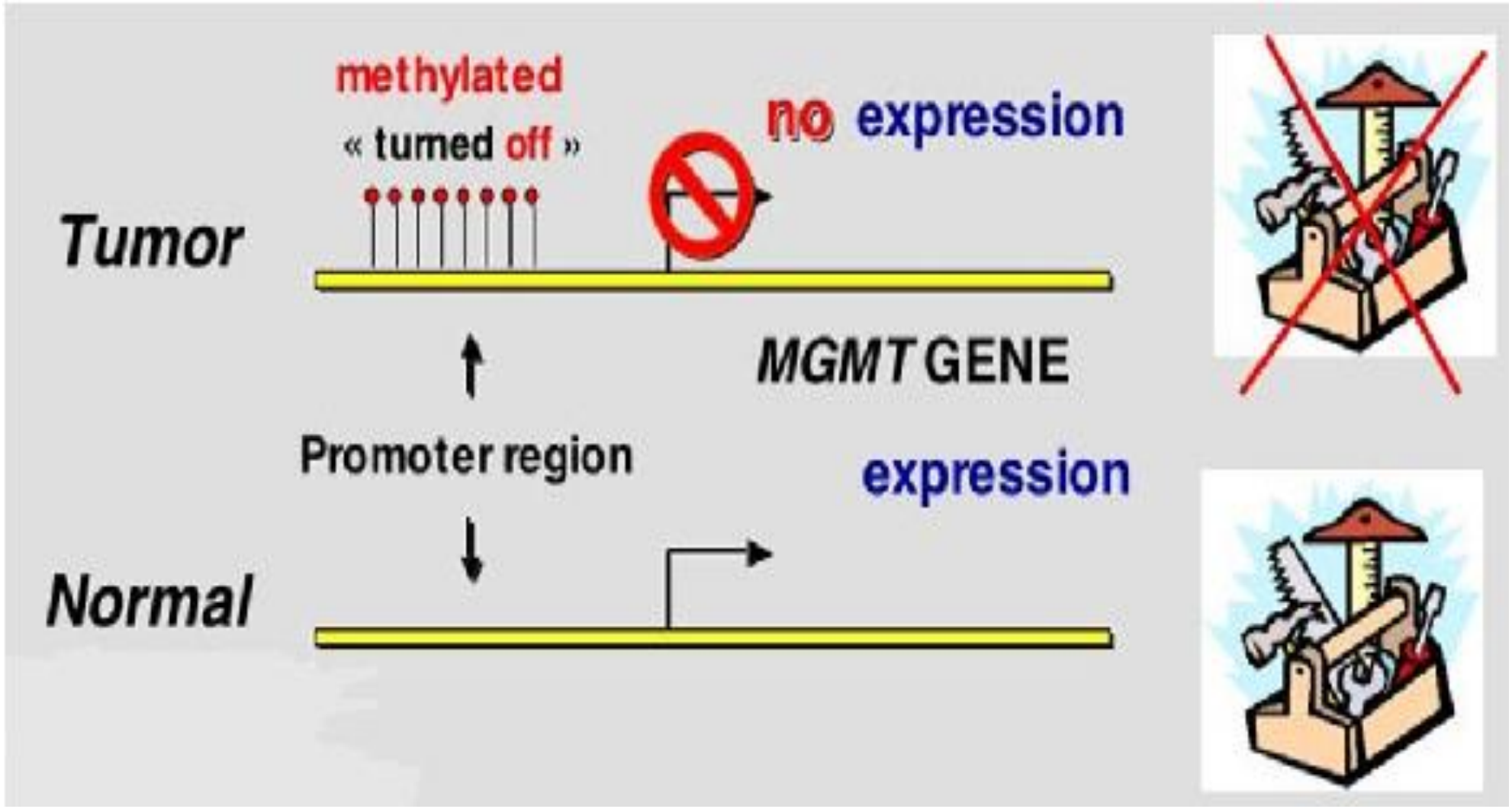


# GEN TỔ HỢP TRONG UNG THƯ




*Nat Rev Cancer* **15**, 371–381 (2015).

# THAY ĐỔI NGOÀI GEN/ BIỂU GEN (EPIGENETIC)



# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ
3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

## Sporadic cancer

- Majority of cancer patients (90%)
- Genetic change occurs during life
- Localized mutation detected in tumour “somatic”
- Both hits in tumour, none in the blood
- No pattern in family tree
- Elderly to accumulate second hit

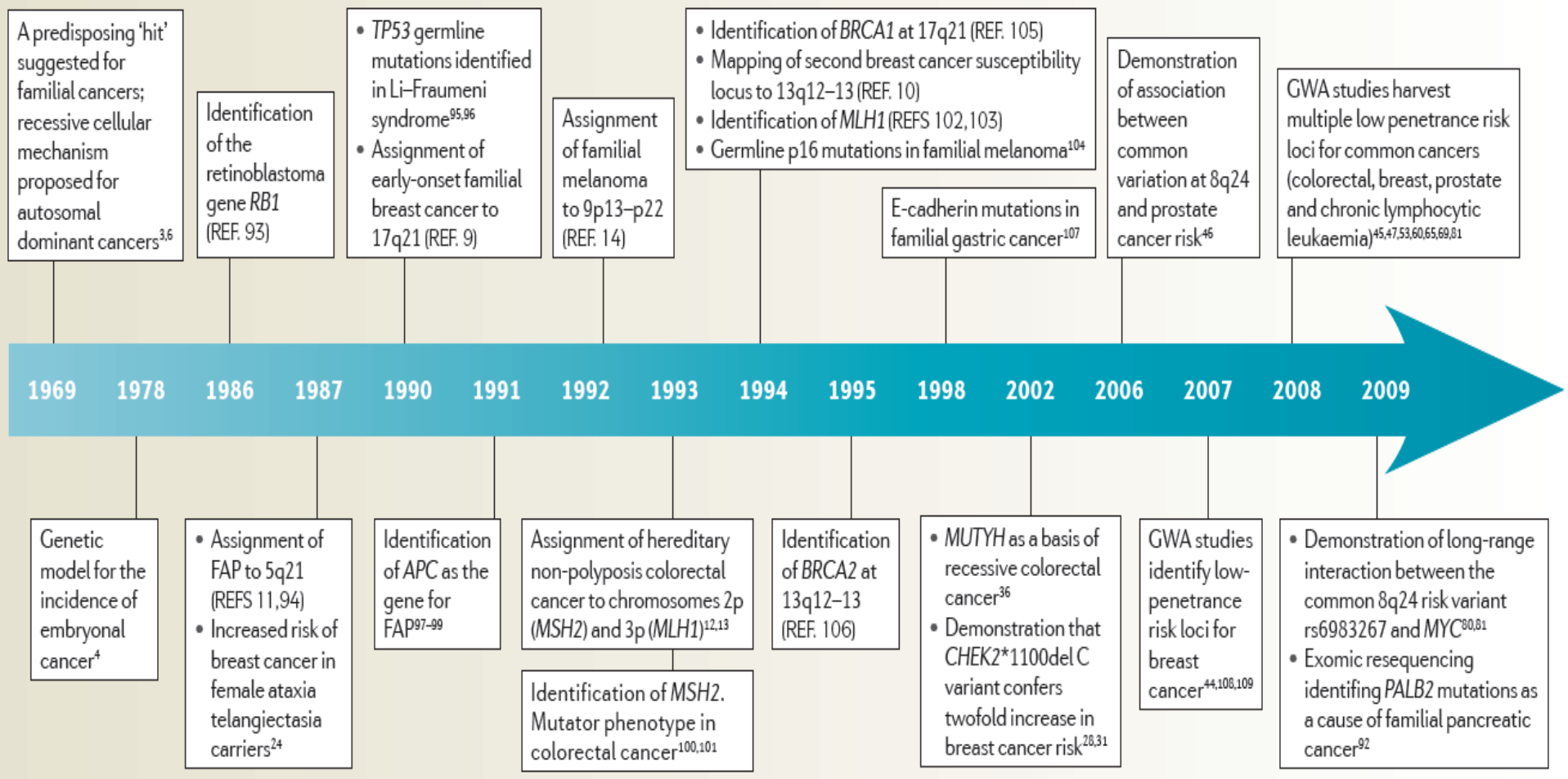
## Hereditary cancer

- Minority of cancer patients (10%)
- Born with genetic mutation
- All cells in body carry mutation “germline” = first hit
- Second hit observed in tumour
- Family tree with a pattern
- Unusual tumours
- Multiple cancers in same individual
- Young cancers

# 5 – 10% UNG THƯ CÓ TÍNH DI TRUYỀN (>90% UNG THƯ CÓ TÍNH NGẪU NHIÊN, MẮC PHẢI)

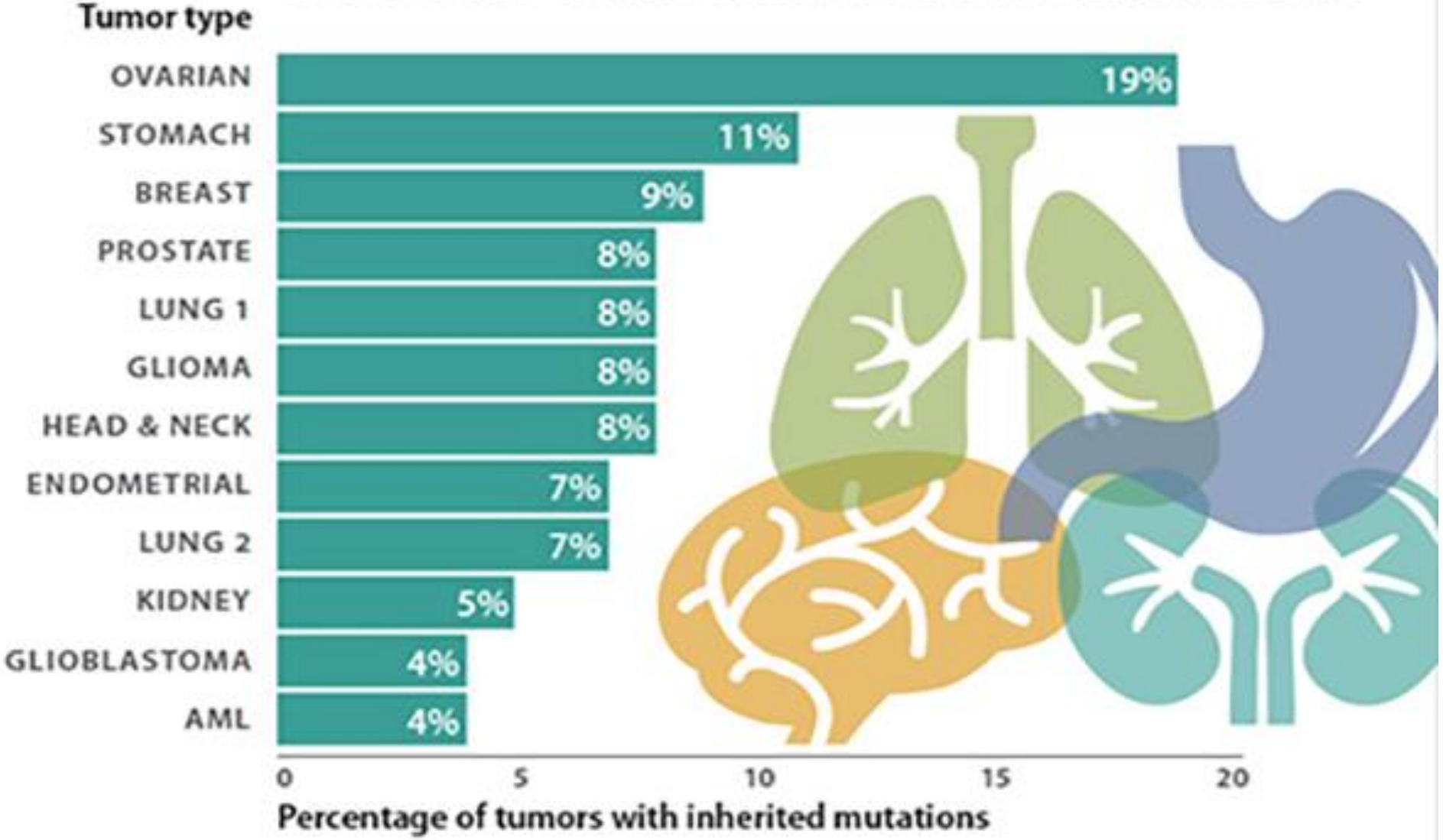
- Ung thư xuất hiện sớm (trước 50 tuổi/ ung thư đường tiêu hóa, trước 40 tuổi/ ung thư vú – buồng trứng)
- Ung thư dị thường (ung thư vú/ nam)
- Ung thư nhiều vị trí cơ quan khác nhau
- Ung thư hai bên (vú, thận) hoặc đa ổ
- Trong phả hệ có nhiều người ung thư liên quan
- Trong phả hệ có người mang đột biến gen gây ung thư

# GEN GÂY MẪN CẢM VỚI UNG THƯ



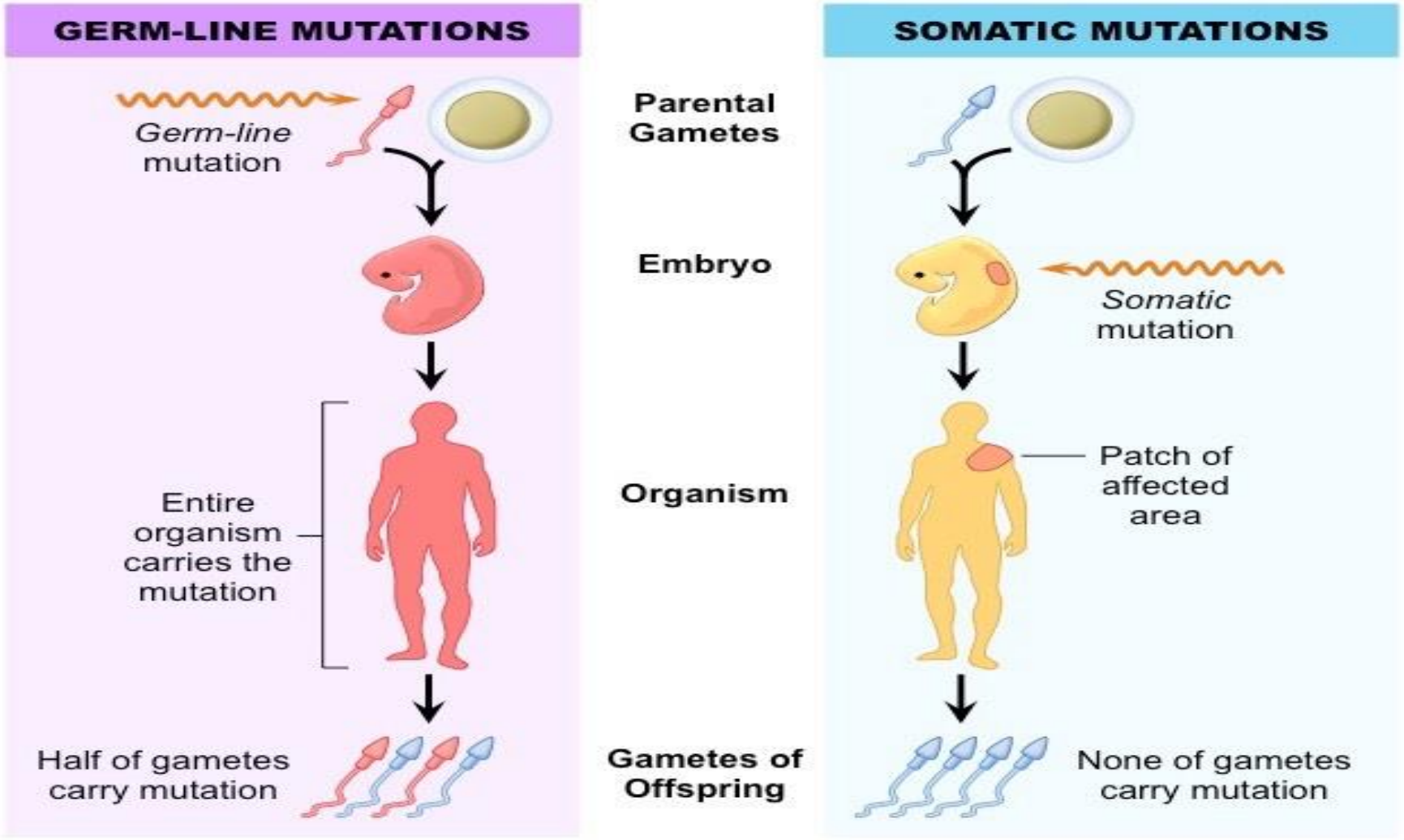

APC: adenomatous polyposis coli; FAP: familial adenomatous polyposis; GWA, genome-wide association (Fletcher O*, Nat Rev Cancer 2010*)

# Cancers with inherited mutations



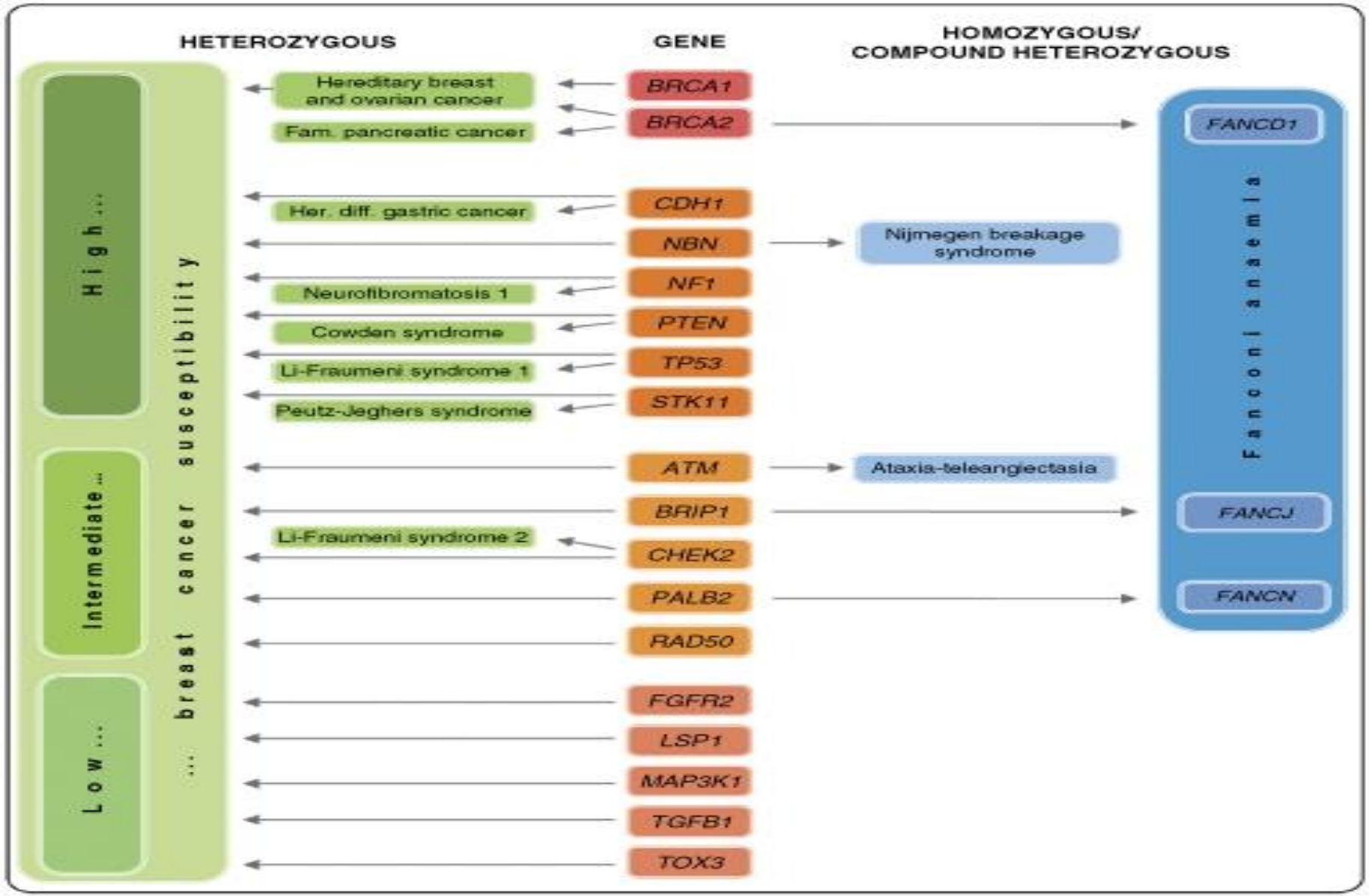

*Nat. Commun.* 6:10086
doi: 10.1038/ncomms10086 (2015).

# ĐỘT BIẾN MẦM & ĐỘT BIẾN SINH DƯỠNG



| Hội chứng | Gen liên quan | Loại khối u |
|---|---|---|
| Ung thư vú/buồng trứng gia đình | *BRCA1, BRCA2* | Ung thư vú, ung thư buồng trứng |
| Bệnh polyp tuyến gia đình | *APC* | Ung thư đại trực tràng, u xương |
| U nguyên bào võng mạc | *RB1* | U võng mạc, u xương |
| Hội chứng Lynch (ung thư đại trực tràng di truyền không polyp) | *MLH1, MSH2, PMS2, MSH6* | Ung thư đại trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng |
| Hội chứng Li Fraumeni | *P53, hCHK2* | Sarcôm mô mềm, ung thư vú, u não, leukemia |
| Hội chứng Bloom | *BLM* | U đặc |
| Hội chứng Cowden | *PTEN* | Ung thư vú, hamartoma |
| Thiếu máu Fanconi | *FACC, FACA* | Leukemia cấp dòng tủy |
| Ung thư thận gia đình | *MET* | Ung thư thận, các ung thư khác |

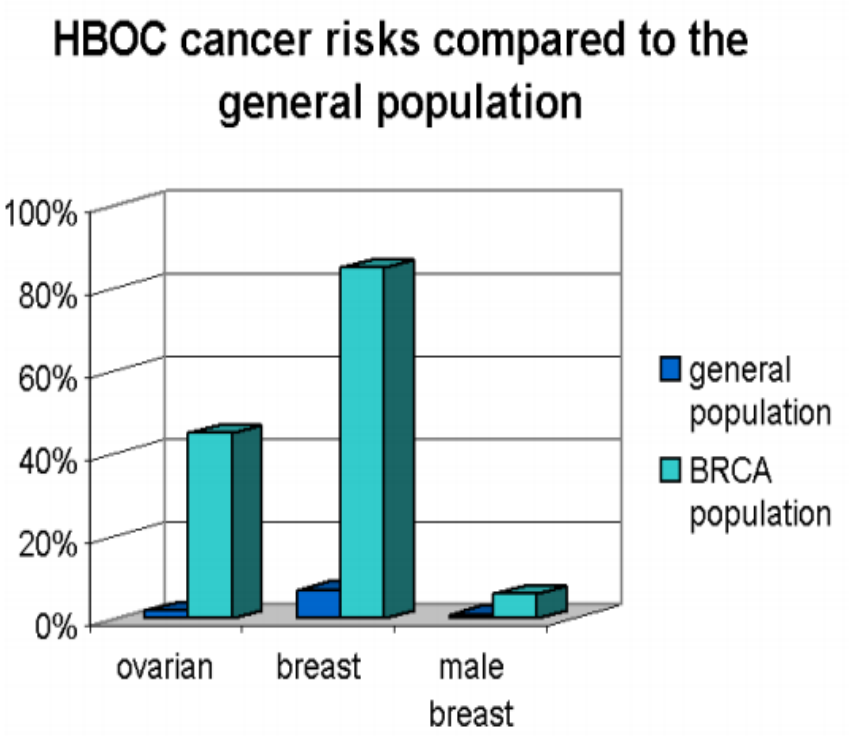
# CÁC GEN MẪN CẢM VỚI UNG THƯ VÚ



# *BRCA*: BREAST CANCER

Đột biến mầm:

- 5% ung thư vú chung
- 20 – 40% các gia đình có nhiều người bị ung thư vú
- Người mang alen đột biến có 80% nguy cơ ung thư vú tính tới tuổi 70; 40% nguy cơ ung thư buồng trứng (lưu ý tỷ lệ bệnh trong quần thể chung)




Đối với người mang alen đột biến (carrier):

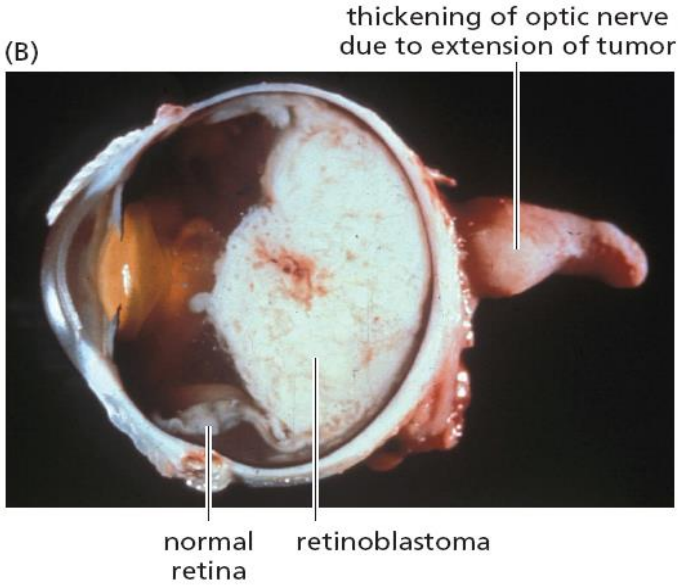
- Tầm soát: Chụp nhũ ảnh, siêu âm và MRI
- Can thiệp phòng ngừa: Tamoxifen, đoạn nhũ và/hoặc cắt buồng trứng

# Age-dependent penetrance of different germline mutations in the *BRCA1* gene

*J Clin Pathol* 2009;**62**:350–356.

**Results:** It is shown that different *BRCA1* gene mutations have distinct effects that influence the age of onset of breast or ovarian cancer. Mutations in exon 2 of the *BRCA1* gene had significantly lower penetrance compared with mutations of exons 11, 13 and 20. The median age of affliction with breast cancer was 55 years for 185delAG in exon 2 (95% confidence interval (CI) 46.7 to 59.5), 47 years for the 4184delTCAA mutation in exon 11 (95% CI 39 to 55.4), and 41 years for exon 13 duplication (95% CI 32.9 to 49.7) of the *BRCA1* gene. Moreover, 14 novel mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Yorkshire/Humberside population were identified. Conclusions: The 185delAG mutation of the *BRCA1* gene is a low penetrance mutation that is age dependent especially when compared with the exon 13 duplication mutation. The data have important ramifications on screening, genetic counselling and prophylactic treatment of BRCA1 gene mutation carriers.

# U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC (RETINOBLASTOMA)






- 1/20.000 trẻ sinh sống, không phân biệt chủng tộc và giới tính;
- Chiếm 3% các trường hợp ung thư ở trẻ em, là dạng ung thư nội nhãn thường gặp nhất;
- Sớm: đồng tử trắng, lé, thị lực kém;
- Trễ: mắt đỏ và đau.

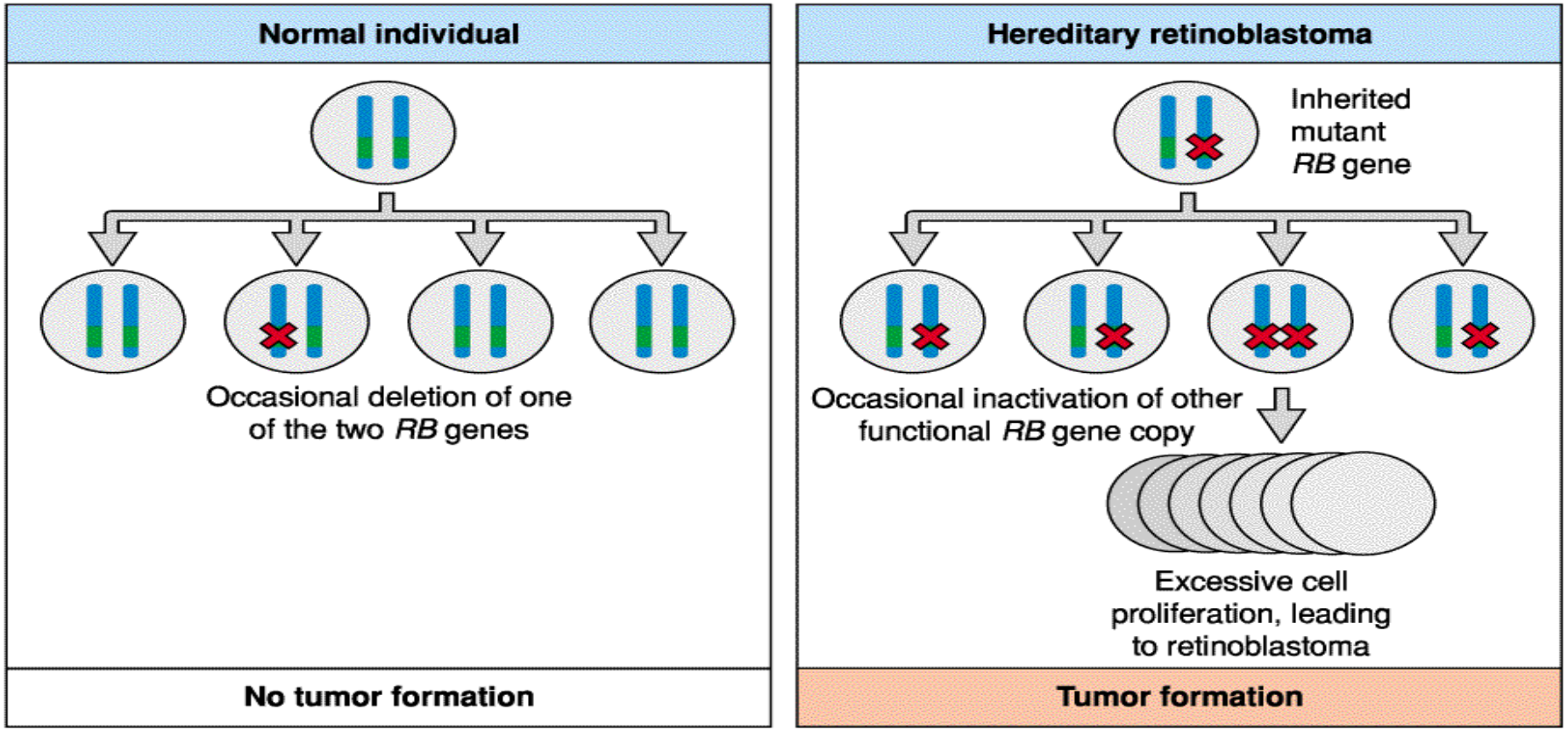
# Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma

ALFRED G. KNUDSON, JR.

*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*
Vol. 68, No. 4, pp. 820–823, April 1971

**ABSTRACT** Based upon observations on 48 cases of retinoblastoma and published reports, the hypothesis is developed that retinoblastoma is a cancer caused by two mutational events. In the dominantly inherited form, one mutation is inherited via the germinal cells and the second occurs in somatic cells. In the nonhereditary form, both mutations occur in somatic cells.

**Knudson's hypothesis**
**(two-hit hypothesis)**
**Hai biến cố**



# TẠI CÁC NƯỚC PHÁT TRIỂN

- Phát hiện sớm u nguyên bào võng mạc
- Bệnh được coi là chữa khỏi, tỷ lệ điều trị thành công >95%
- Thị lực được bảo tồn
- Các ung thư thứ phát trong UNBVM thể di truyền: Sarcôm xương, mêlanôm, ung thư phổi, ung thư bàng quang

Phát hiện đột biến gen *RB1:*

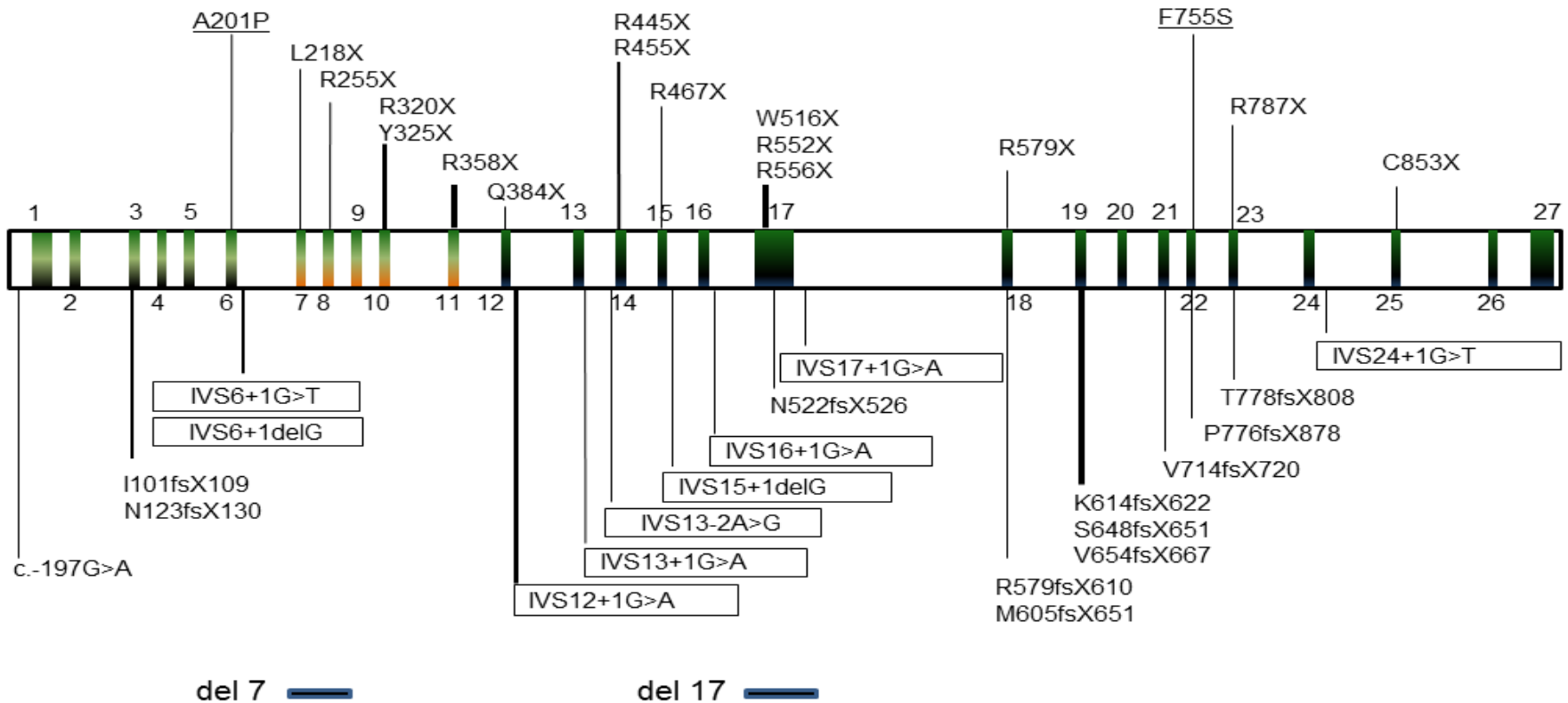
- Tầm soát ung thư cho người lành mang alen đột biến
- Đánh giá nguy cơ xuất hiện bệnh ở mắt còn lại trên bệnh nhân đang điều trị

*Molecular Vision* 2019; 25:215-221 <http://www.molvis.org/molvis/v25/215>
Received 17 February 2018 | Accepted 2 April 2019 | Published 4 April 2019

© 2019 Molecular Vision

# Spectrum of mutations in the *RB1* gene in Vietnamese patients with retinoblastoma

**Nguyen Cong Kiet,[1] Le Thai Khuong,[2] Do Duc Minh,[2] Nguyen The Vinh,[2] Nguyen Huynh Minh Quan,[2] Phan Thi Xinh,[3] Nguyen Ngoc Chau Trang,[4] Nguyen Thanh Luan,[5] Nguyen Minh Khai,[4] Hoang Anh Vu[2]**



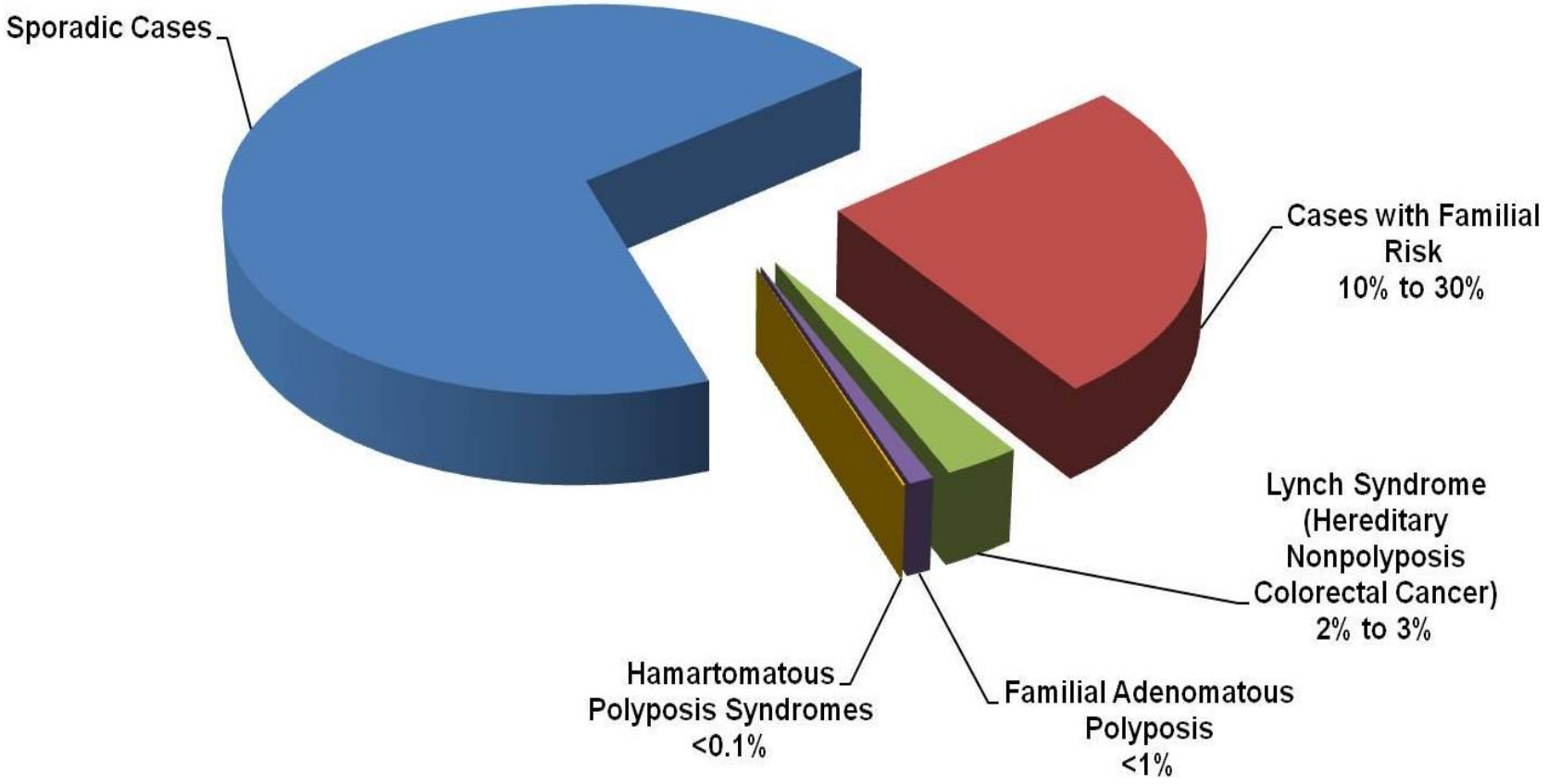
# ĐỘT BIẾN GEN *RB1* TRONG MÔ U VÀ MÁU

| Đặc điểm | Toàn bộ (n = 52) | Bệnh 1 mắt (n = 39) | Bệnh 2 mắt (n = 13) |
|---|---|---|---|
| **Mô u** | | | |
| Đột biến (+) | 43 (82,7%) | 32 (82,1%) | 11 (84,6%) |
| Đột biến (-) | 9 (17,3%) | 7 (17,9%) | 2 (15,4%) |
| **Máu** | | | |
| Đột biến (+) | 21 (40,4%) | 12 (30,8%) | 9 (69,2%) |
| Đột biến (-) | 31 (59,6%) | 27 (69,2%) | 4 (30,8%) |

Chỉ có khoảng < 20% đột biến mầm RB1 được truyền từ cha/mẹ, đa số là đột biến ***mới phát sinh (de novo)***

# UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

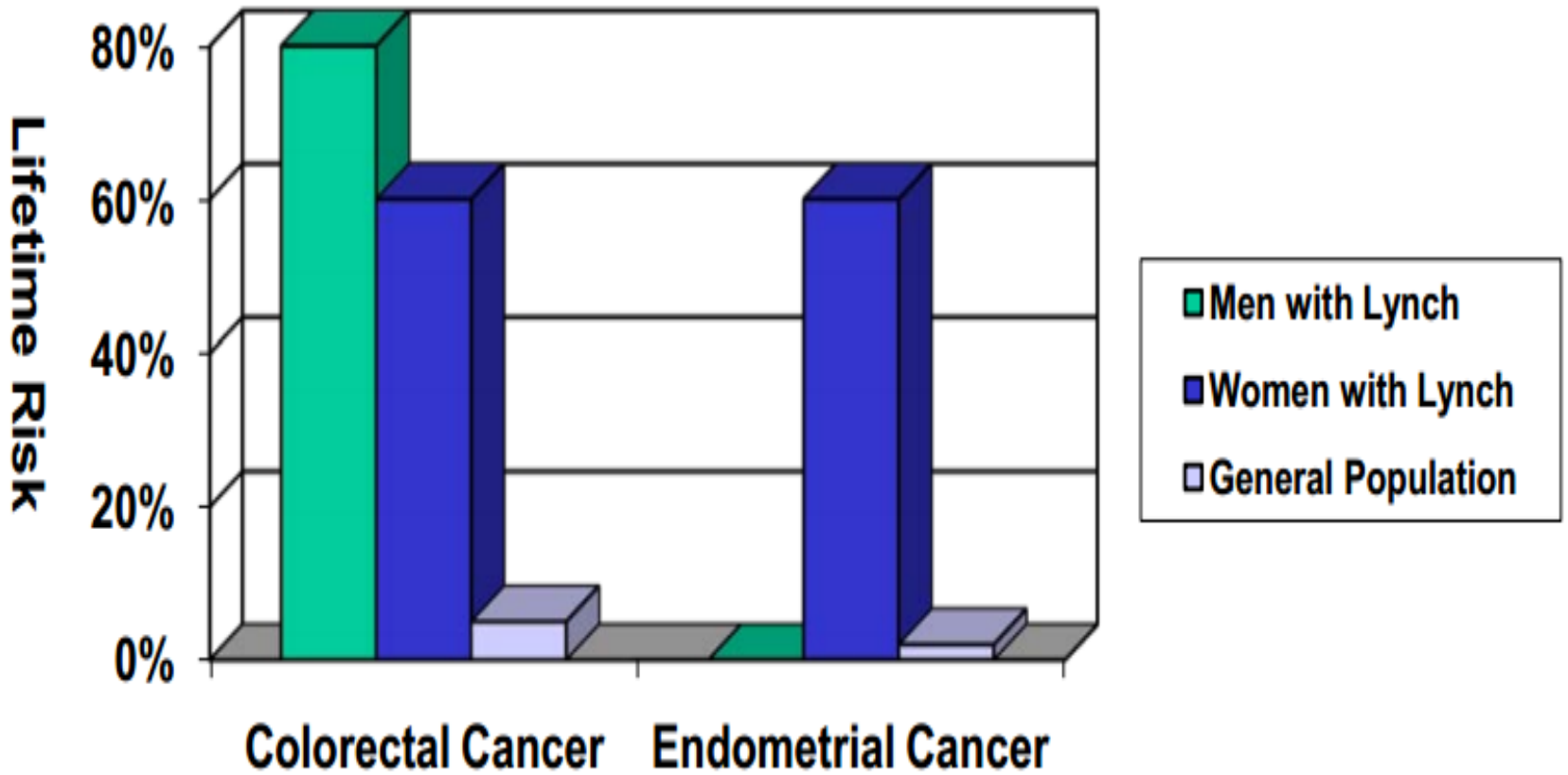
- Nằm trong nhóm 5 ung thư hàng đầu ở cả hai giới
- Ngày càng gặp nhiều ở bệnh nhân trẻ tuổi
- Ở bệnh nhân trẻ tuổi: Có 1/3 là ung thư di truyền, trong đó 20% không có tiền sử ung thư gia đình (Mork ME, *J Clin Oncol* 2015).



# Lynch syndrome (LS)/Hereditary non-polyposis colorectal cancer

- Germline mutations in one of four mismatch repair (MMR) genes *(MLH1, MSH2, MSH6,* and *PMS2)* and EPCAM gene
- *MLH1* and *MSH2* germline mutations account for approximately 90%;
- *MSH6* mutations ~7%-10%; and
- *PMS2* mutations in fewer than 5%.
- Germline deletions in *EPCAM* (not a mismatch repair gene) inactivate *MSH2* in about 1% of individuals with Lynch syndrome.

# Lynch Syndrome Cancer Risks Compared to the General Population



# Amsterdam Criteria
# used to diagnose Lynch syndrome (3-2-1)

## Amsterdam Criteria

- **Three** or more family members, one of whom is a first-degree relative of the other two, with a confirmed diagnosis of colorectal cancer
- **Two** successive affected generations
- **One** or more colon cancers diagnosed before age 50 years
- FAP(Familial Adenomatous Polyposis) excluded

## Amsterdam II Criteria

- **Three** or more family members, one of whom is a first-degree relative of the other two, with HNPCC-related cancers **

| Cancer Type | General Population Risk | Lynch Syndrome (*MLH1* and *MSH2* heterozygotes) | |
|---|---|---|---|
| | | Risk | Mean Age of Onset |
| Colon | 5.5% | 52%-82% | 44-61 years |
| Endometrium | 2.7% | 25%-60% | 48-62 years |
| Stomach | <1% | 6%-13% | 56 years |
| Ovary | 1.6% | 4%-12% | 42.5 years |
| Hepatobiliary tract | <1% | 1.4%-4%% | Not reported |
| Urinary tract | <1% | 1%-4% | ~55 years |
| Small bowel | <1% | 3%-6% | 49 years |
| Brain/central nervous system | <1% | 1%-3% | ~50 years |
| Sebaceous neoplasms | <1% | 1%-9% | Not reported |

# Management of Lynch syndrome

- Increased surveillance
  - Colorectal, endometrial, ovarian, urinary tract
- Prophylactic surgery
  - Colorectal, endometrial, ovarian
- Does surveillance help??
  - Detection of CRC at an earlier stage, to a 63% reduction of the risk of CRC and to a significant reduction of the mortality associated with CRC

# Molecular characteristics of young-onset colorectal cancer in Vietnamese patients

Minh Duc Do[1,*] | Thinh Huu Nguyen[2,*] | Khuong Thai Le[1] | Linh Hoang Gia Le[1] | Bac Hoang Nguyen[2] | Kien Trung Le[2] | Thao Phuong Thi Doan[3] | Chuong Quoc Ho[1] | Hoai-Nghia Nguyen[1] | Tuan Diep Tran[3] | Hoang Anh Vu[1]

Asia-Pac J Clin Oncol. 2022;1-8.

**TABLE 2** Germline mutations and their associated syndromes

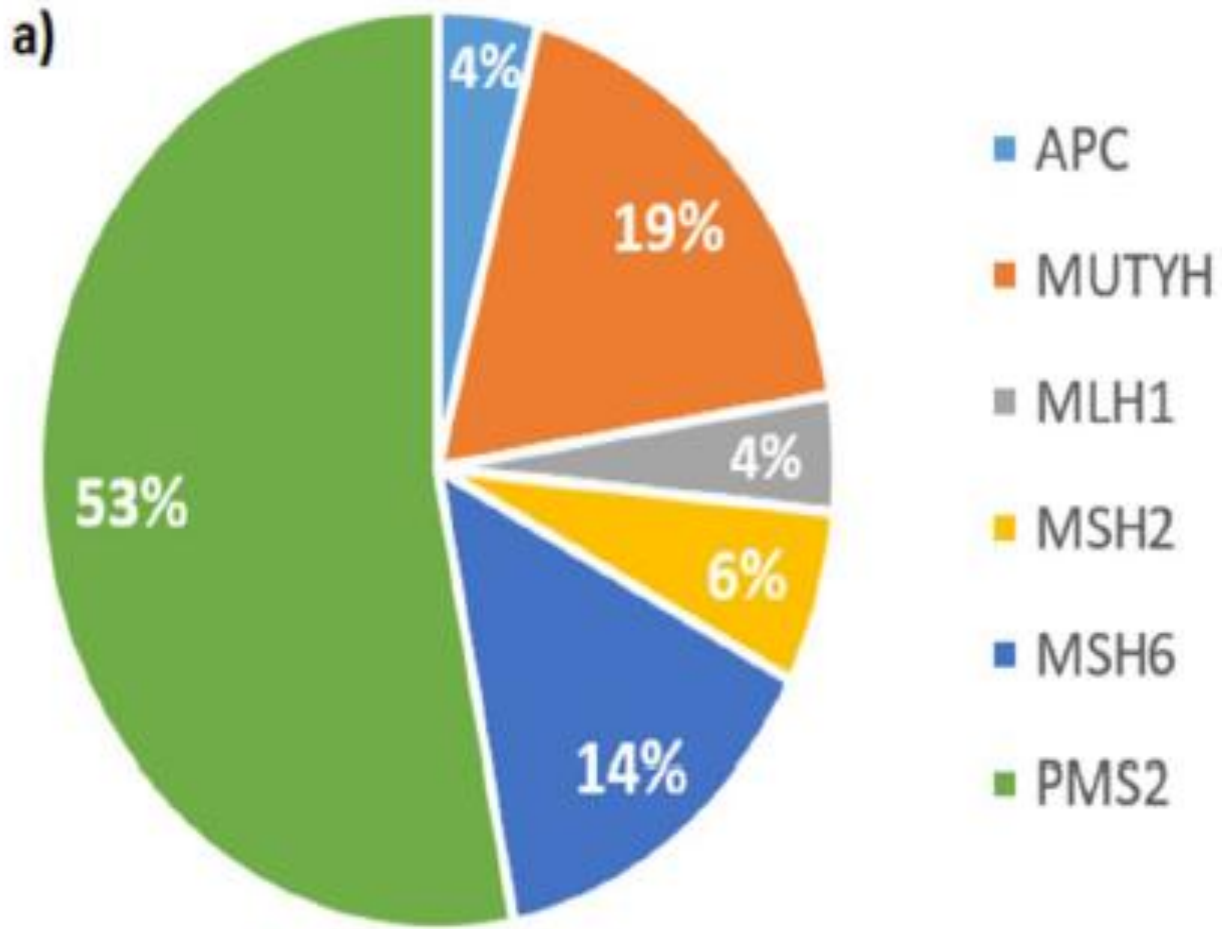
| Patient | Mutation | Associated syndrome |
|---|---|---|
| YCRC-3 | *PMS2* c.341_348del (p.L114Pfs*22) | Lynch syndrome |
| YCRC-4 | *APC* c.1905insG (p.G637Wfs*14) | Familial adenomatous polyposis (FAP) |
| YCRC-59 | *PMS2* c.1738A > T (p.K580*) | Lynch syndrome |
| YCRC-62 | *CDH1* c.377del (p.P126Rfs*89) | Hereditary diffuse gastric cancer |
| YCRC-87 | *MSH2* c.1165C > T (p.R389*) | Lynch syndrome |
| YCRC-91 | *MSH2* c.2038C > T (p.R680*) | Lynch syndrome |
| YCRC-92 | *APC* c.3927_3931delAAAGA (p.E1309Dfs*4) | Familial adenomatous polyposis (FAP) |
| YCRC-100 | *MSH6* c.394_395delCA (p.Q132fs) | Lynch syndrome |
| YCRC-101 | *MLH1* c.1975C > T (p.R659*) | Lynch syndrome |
| YCRC-110 | *MSH6* c.1572_1573delCA (p.Y524*) | Lynch syndrome |

# Prevalence and genetic spectrum associated with hereditary colorectal cancer syndromes, the need to improve cancer risk awareness, and family cascade testing in Vietnam

Huu-Thinh Nguyen[1] · Y-Thanh Lu[2,3] · Duc-Huy Tran[1] · Ba-Linh Tieu[2,3] · Kien-Trung Le[1] · Truong-Vinh Ngoc Pham[1] · Thanh-Thuy Thi Do[2] · Dinh-Kiet Truong[2] · Hoa Giang[2,3] · Hung-Sang Tang[2,3]

Familial Cancer (2023) 22:449–458

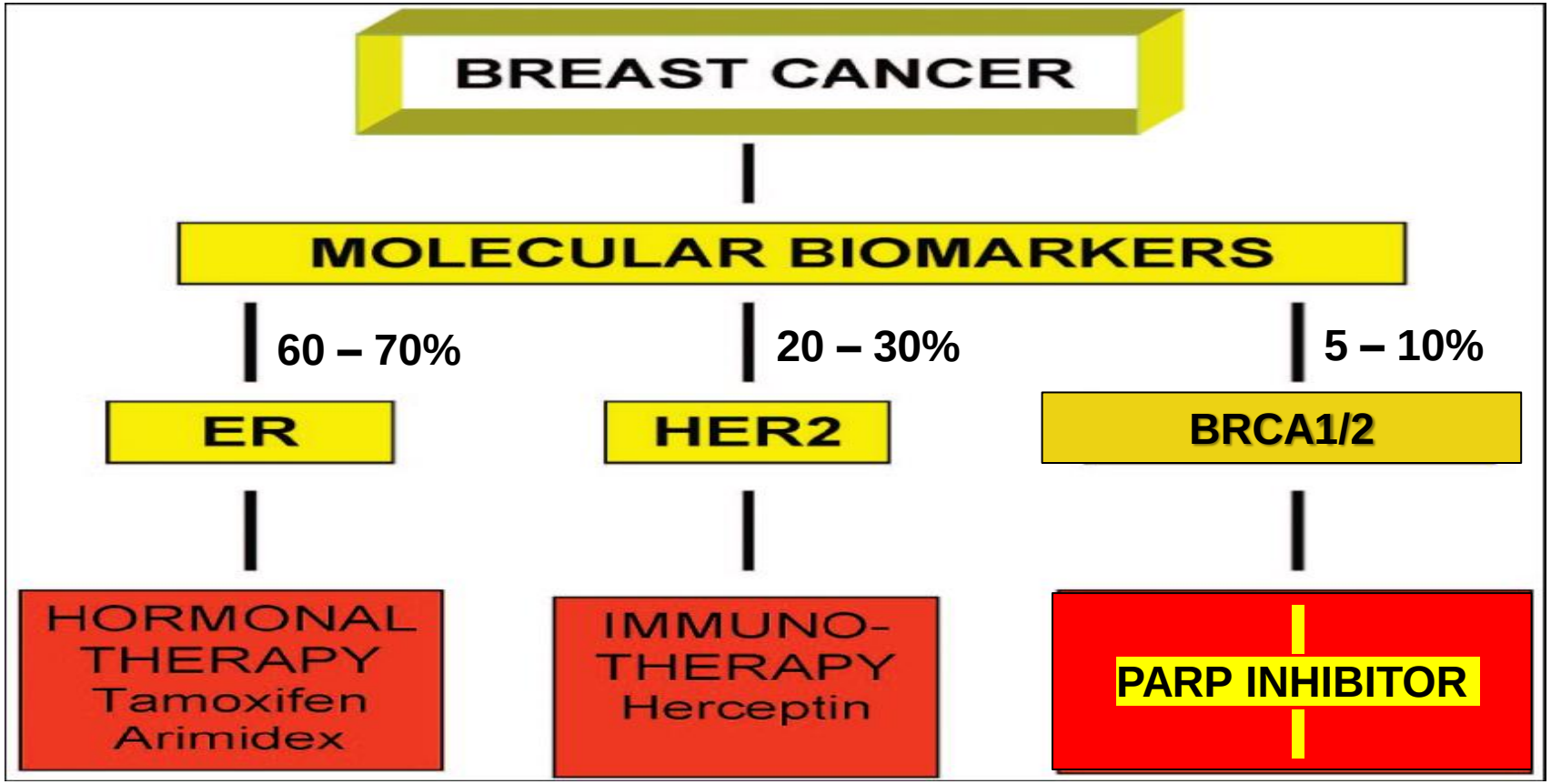
Fig. 1 Mutation spectrum of hereditary colorectal cancer syndromes (HCCS). **a** Mutation spectrum of HCCS among 49 Vietnamese cases. **b** Mutation spectrum of HCCS among cancer patients (the inner circle) and among healthy persons (the outer circle)



# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ
3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

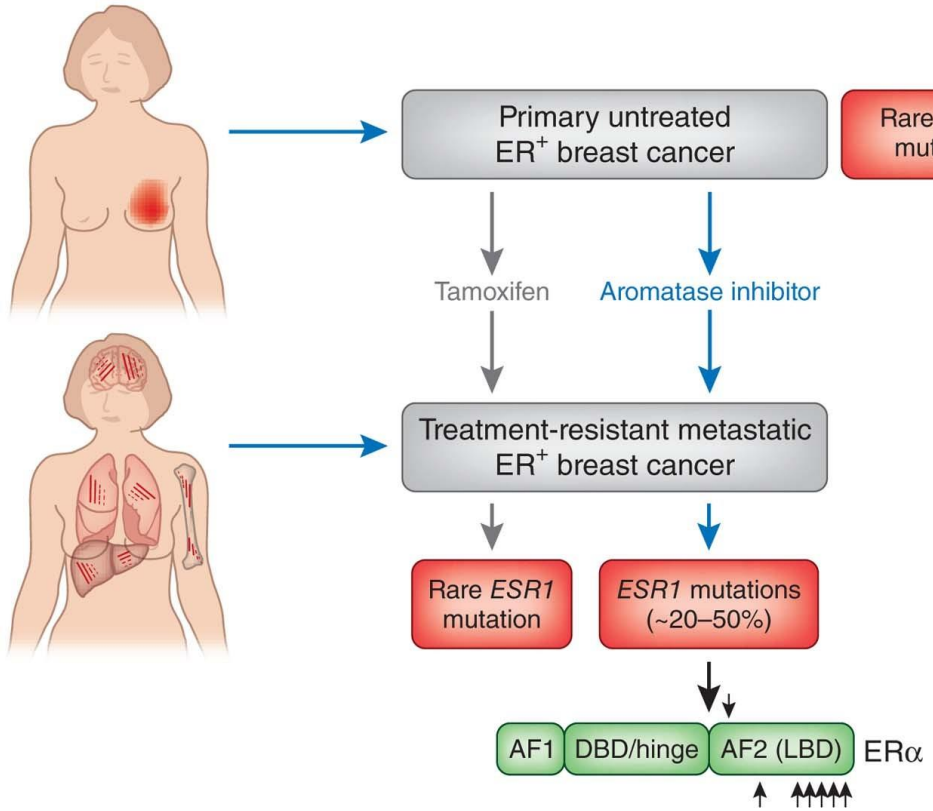
# UNG THƯ VÚ: CÁC DẤU ẤN PHÂN TỬ

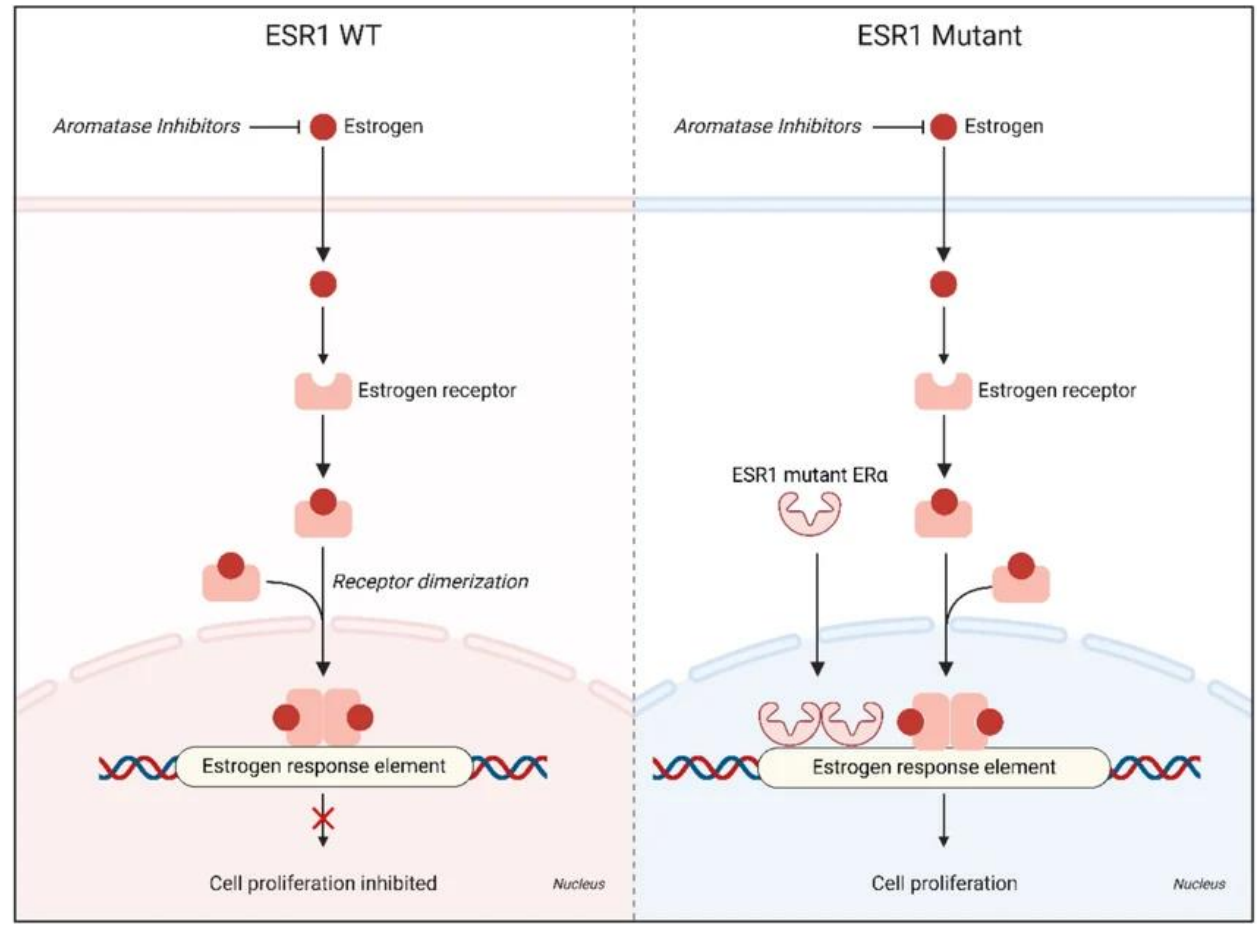


# The search for *ESR1* mutations in breast cancer

Steffi Oesterreich & Nancy E Davidson

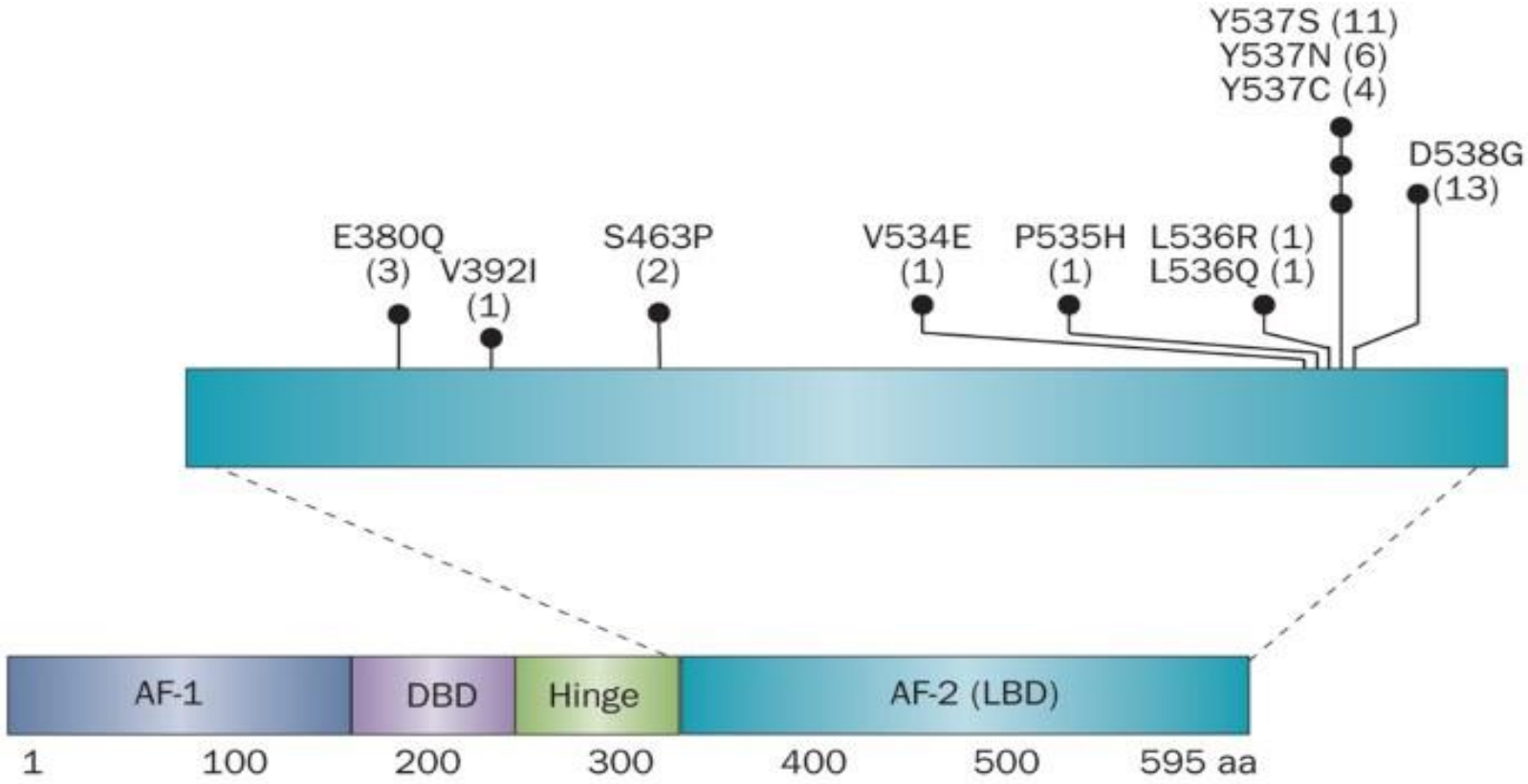
NATURE GENETICS | VOLUME 45 | NUMBER 12 | DECEMBER 2013



# *ESR1* mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer

*Nat Rev Clin Oncol.* 2015 October ; 12(10): 573–583.

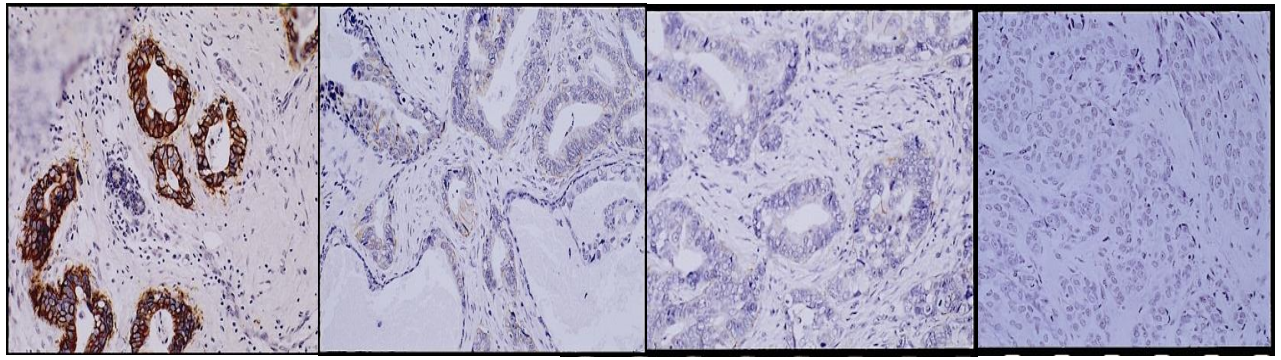



(LBD: **ligand-binding domain**)

# ĐÁNH GIÁ HER2 BẰNG IHC VÀ FISH

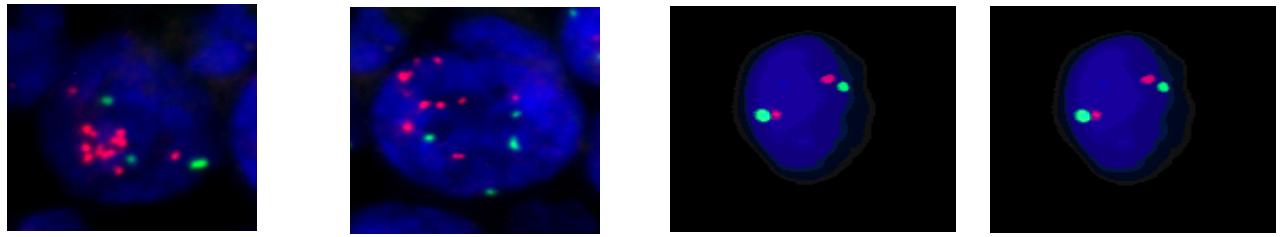
| HER2 status | Characteristics |
|---|---|
| HER2-negative | IHC 0 |
| HER2-low | IHC 1+<br>or<br>IHC 2+ (with a negative FISH) |
| HER2-positive | IHC 2+ (with a positive FISH)<br>or<br>IHC 3+ |





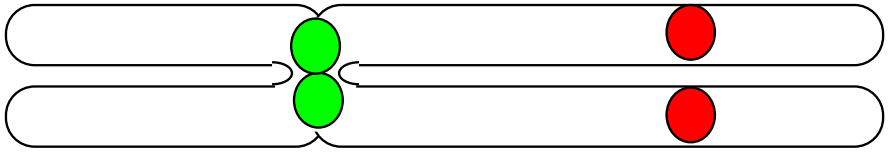
3 2+ 1+ Negative/0

\+

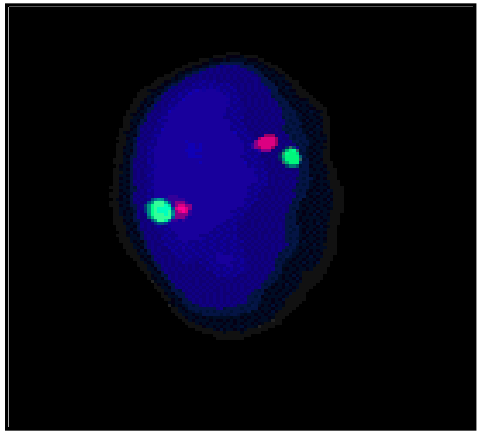


amplification amplification Normal Normal

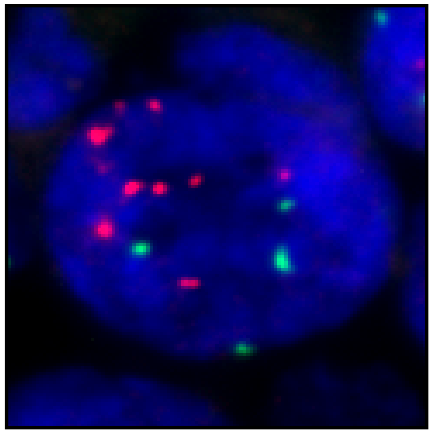
# UNG THƯ VÚ: KHUẾCH ĐẠI GEN *HER2*



HER2
(NST 17)



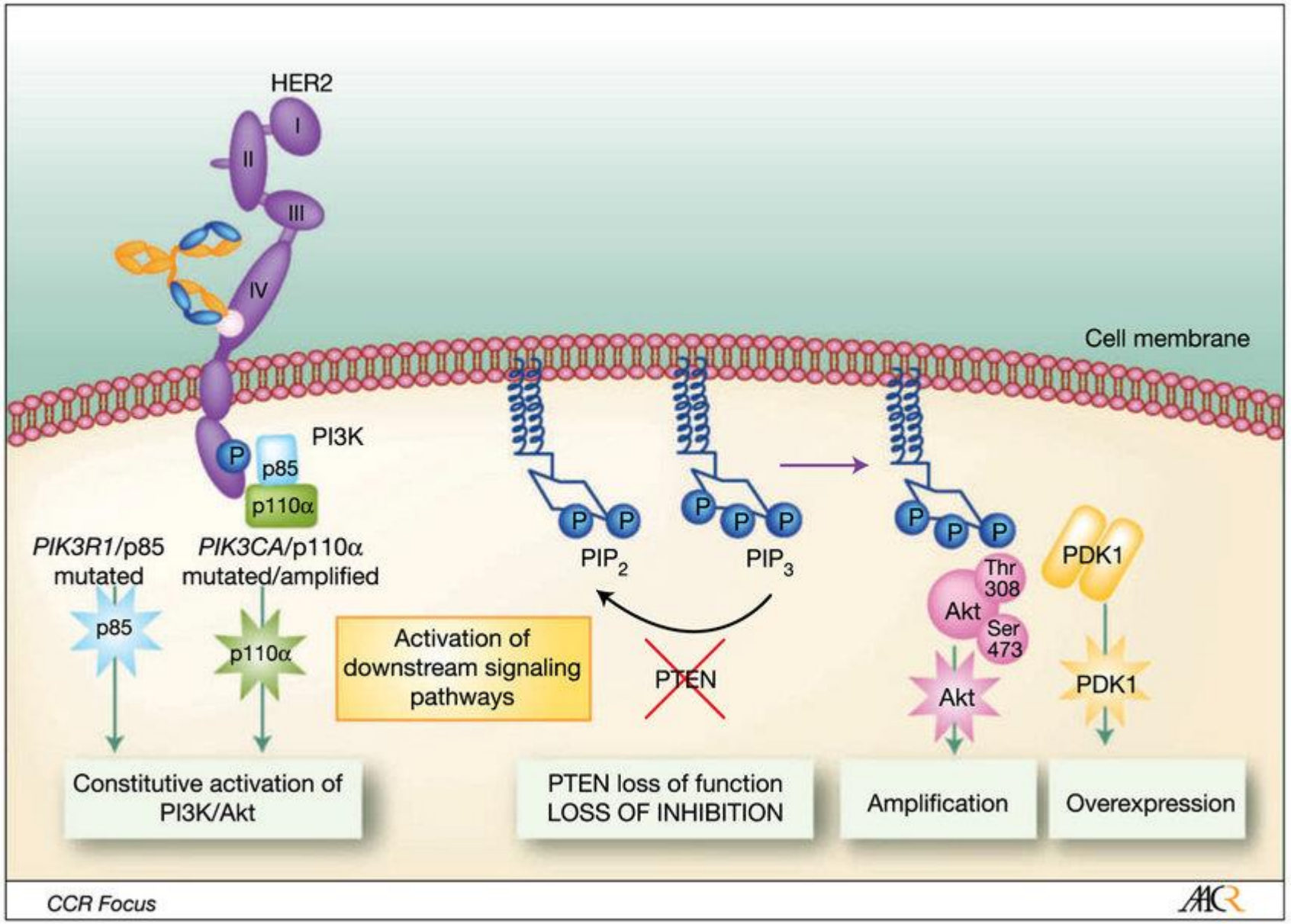
Bình thường:
2 tín hiệu màu đỏ



Ung thư vú:
nhiều tín hiệu đỏ

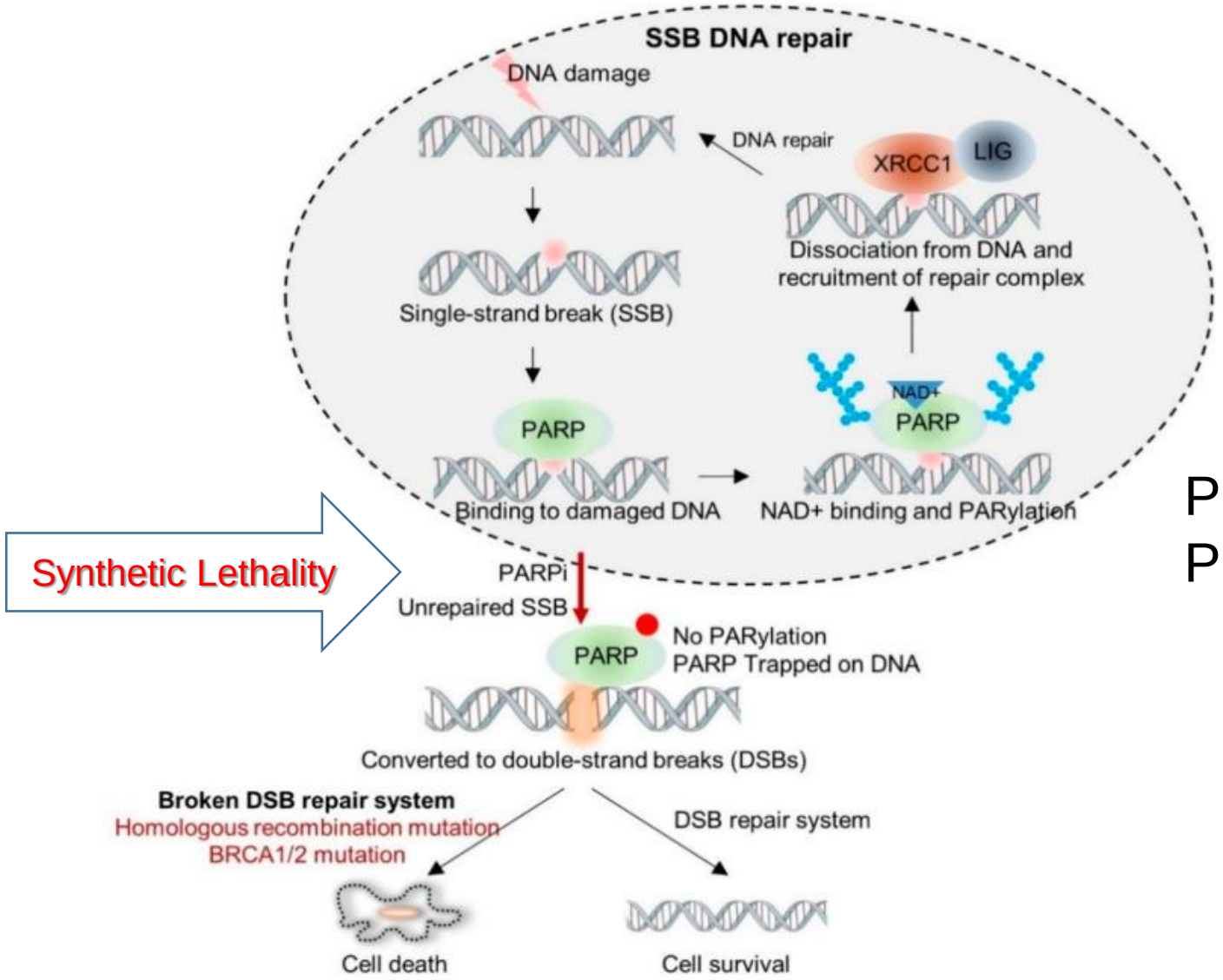
Trastuzumab
(Herceptin)

# UNG THƯ VÚ: KHÁNG TRASTUZUMAB



# PARP Inhibitors: Clinical Limitations and Recent Attempts to Overcome Them

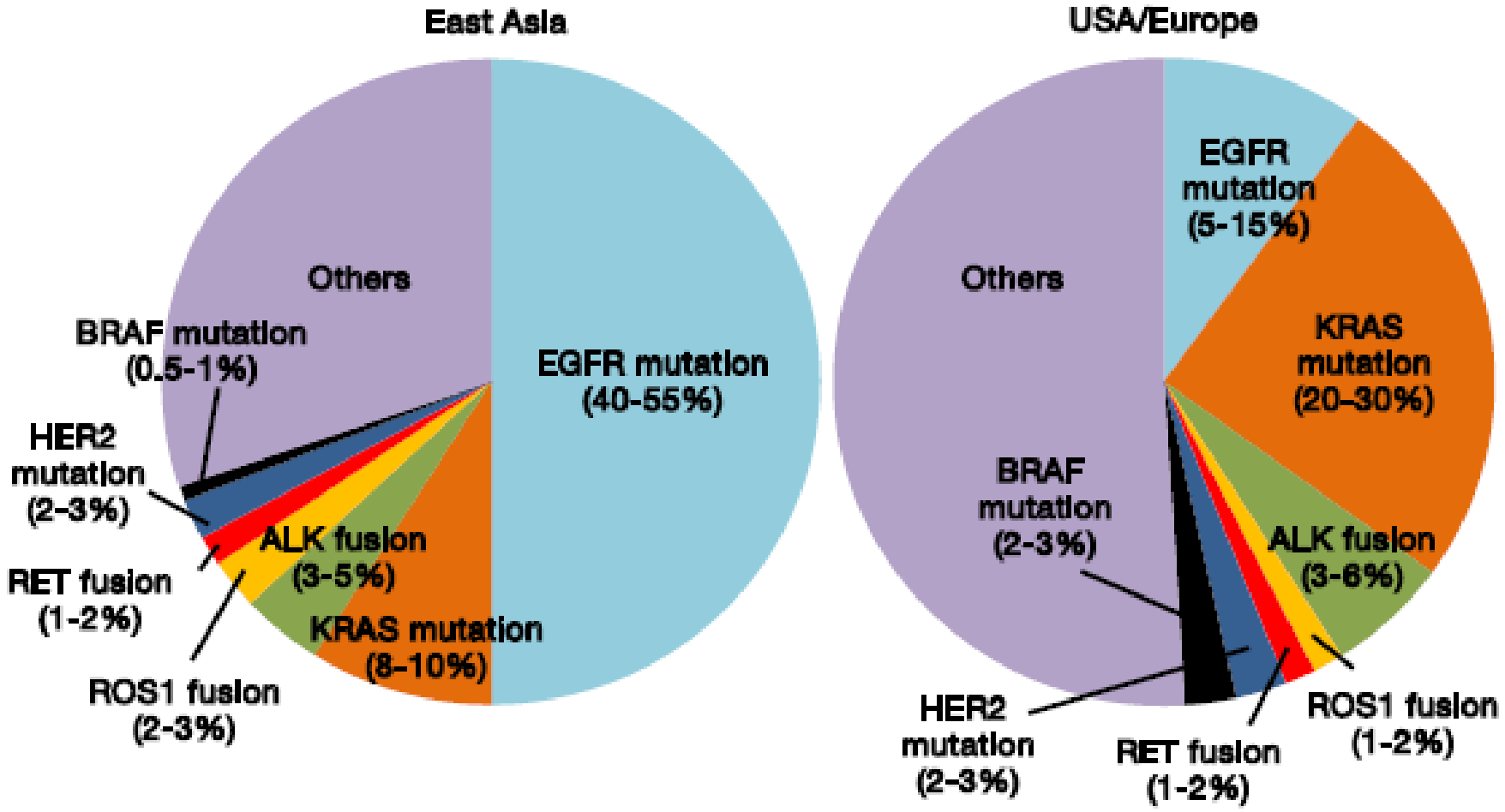
*Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 8412.



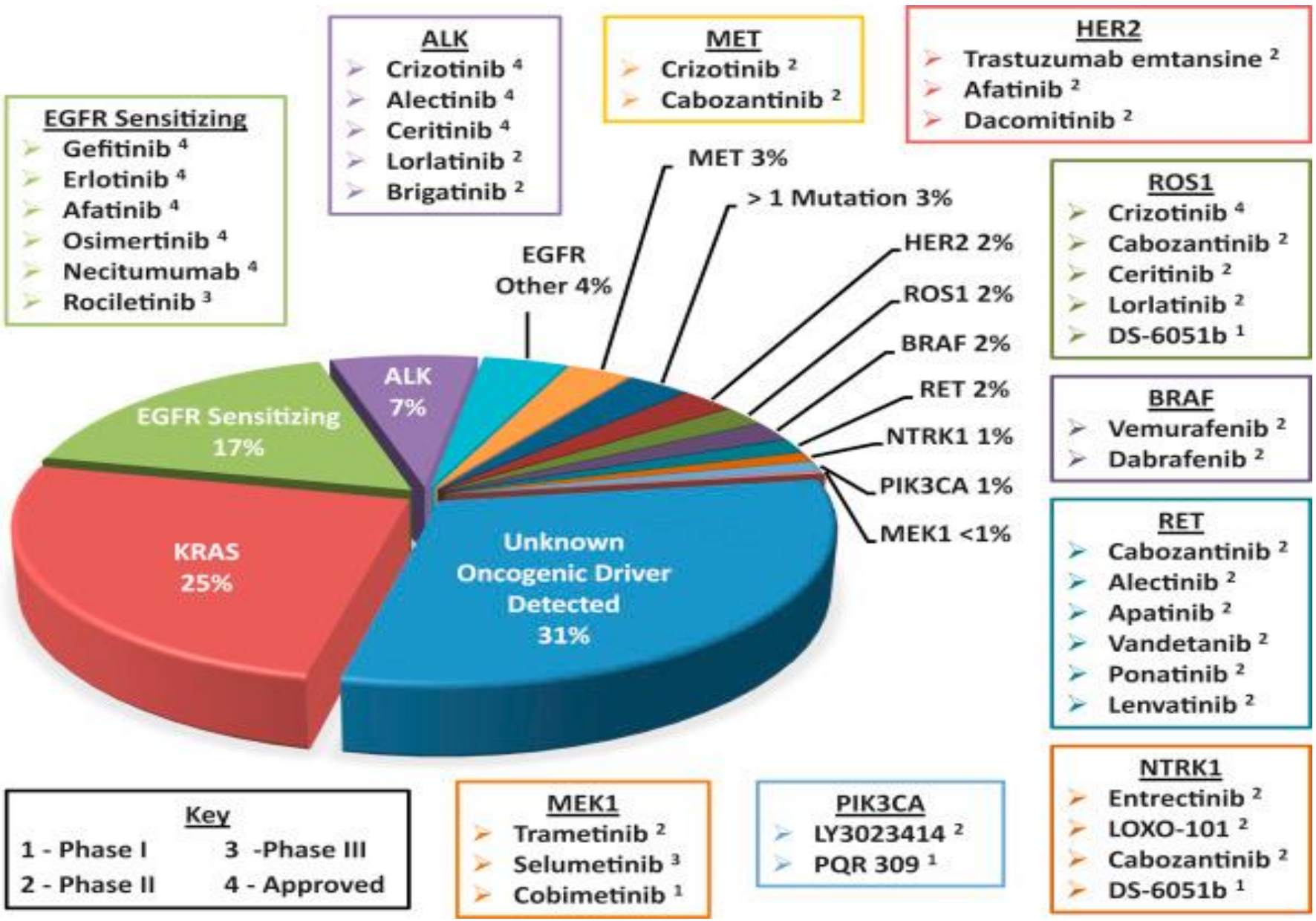

Poly (ADP-Ribose)
Polymerase inhibitor:

+ Olaparib
+ Rucaparib
+ Niraparib
+ Talazoparib
+ Veliparib

# UNG THƯ PHỔI:
# CÁC ĐỘT BIẾN GEN CHỦ ĐẠO (driver mutation)

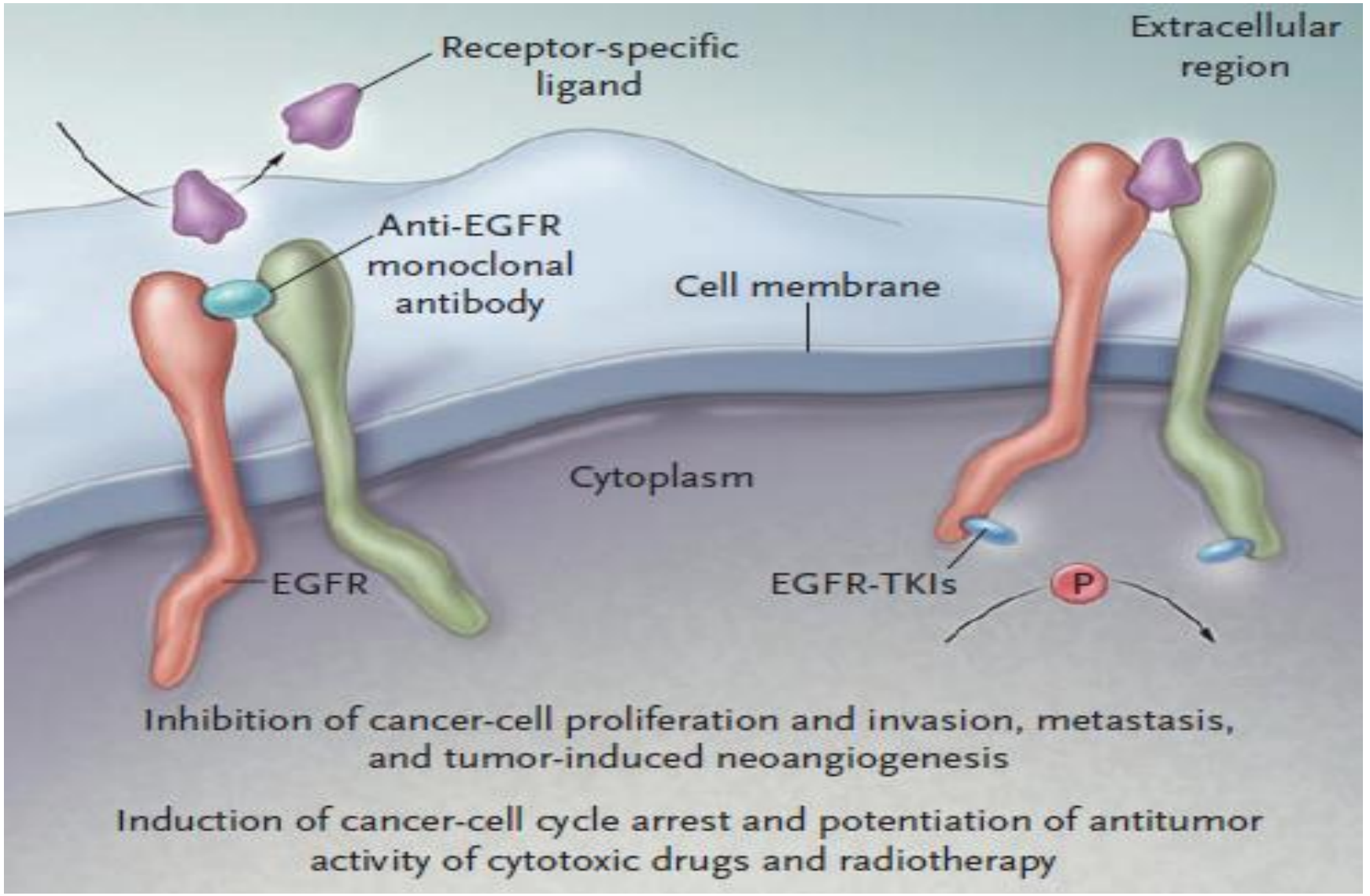



*(Takashi K et al., Transl Lung Cancer Res, 2015)*



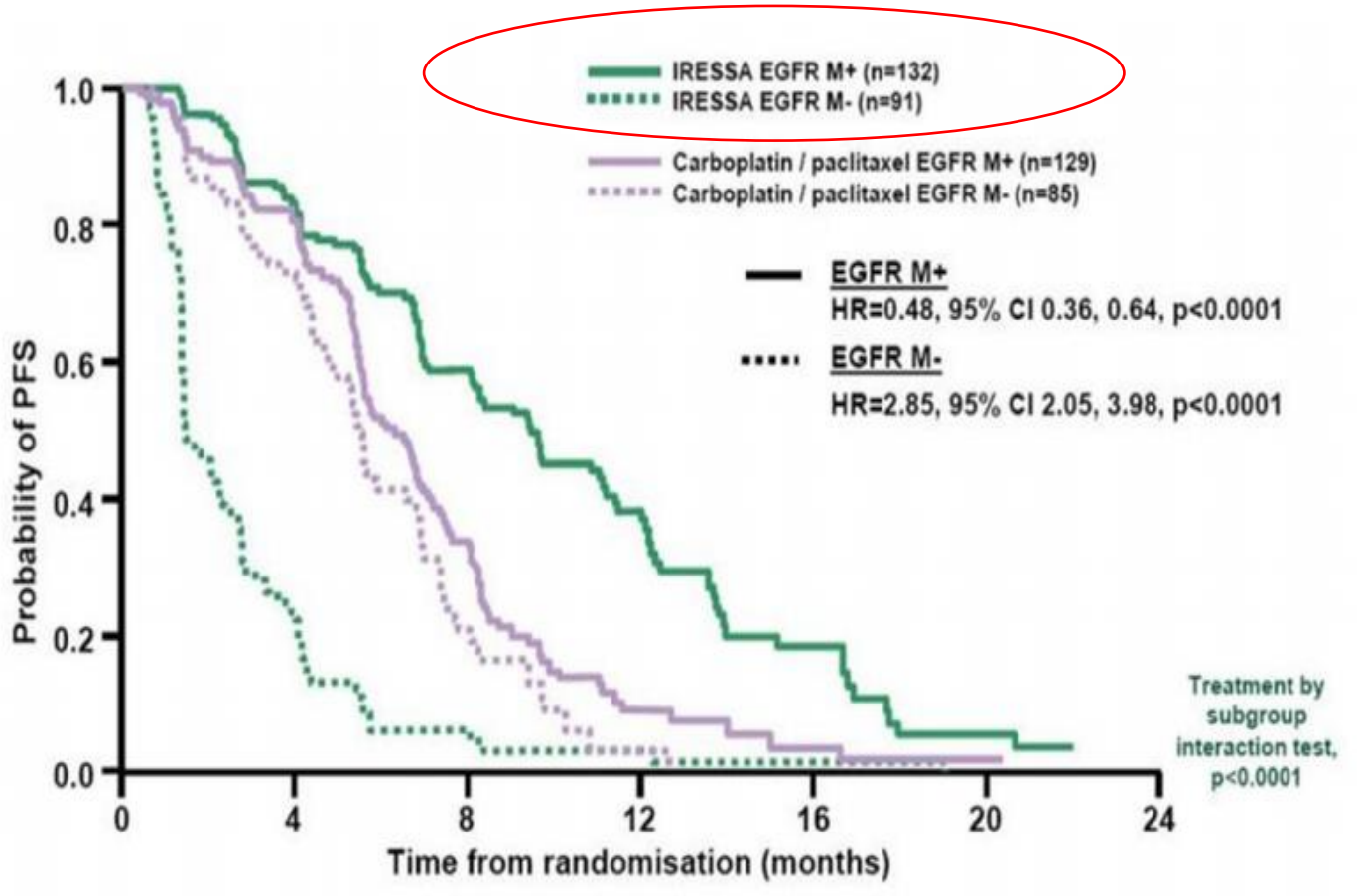

(Tsao AS *et al.*, *J Thorac Oncol,* 2016)

# TKI: TYROSINE KINASE INHIBITOR




(Ciardiello F, *N Engl J Med 2008*)

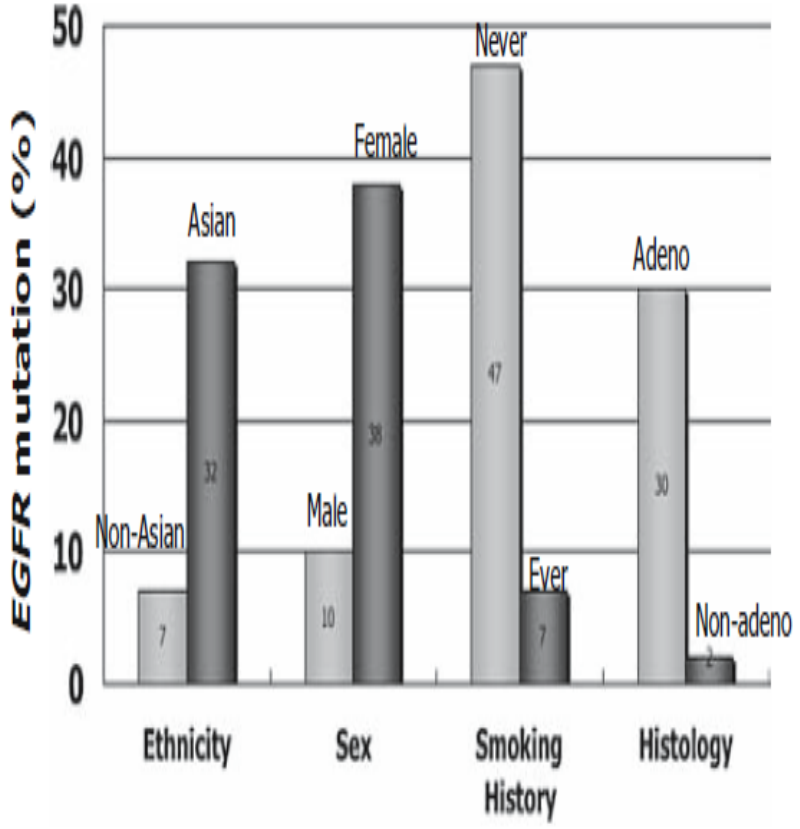
# Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma




*Mok T, Wu TL, Thongprasert S et al. N Engl J Med 2009; 361*

*EGFR*: Dương tính giả rất nguy hiểm!

# ĐỘT BIẾN *EGFR* TRONG UNG THƯ PHỔI




*(Fukui T, Gen Thorac Cardiovasc Surg 2008)*

- Carcinôm tuyến > carcinôm gai-tuyến
- Nữ > nam
- Không hút thuốc lá > hút thuốc
- Theo chủng tộc:
  - ➢ Âu, Mỹ: 3 – 5%
  - ➢ Nhật: 32%
  - ➢ Hàn Quốc: 36,4%
  - ➢ Đài Loan: 55%
  - ➢ Thái Lan: 57,4%
  - ➢ Việt Nam: 40 - 60%

# Spectrum of *EGFR* gene mutations in Vietnamese patients with non–small cell lung cancer

Hoang Anh VU,[1] Phan Thi XINH,[2] Hua Thi Ngoc HA,[3] Ngo Thi Tuyet HANH,[3] Nguyen Duc BACH,[1] Doan Thi Phuong THAO,[3] Ngo Quoc DAT[3] and Nguyen Sao TRUNG[3]

*Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2016; 12: 86–90

## Abstract

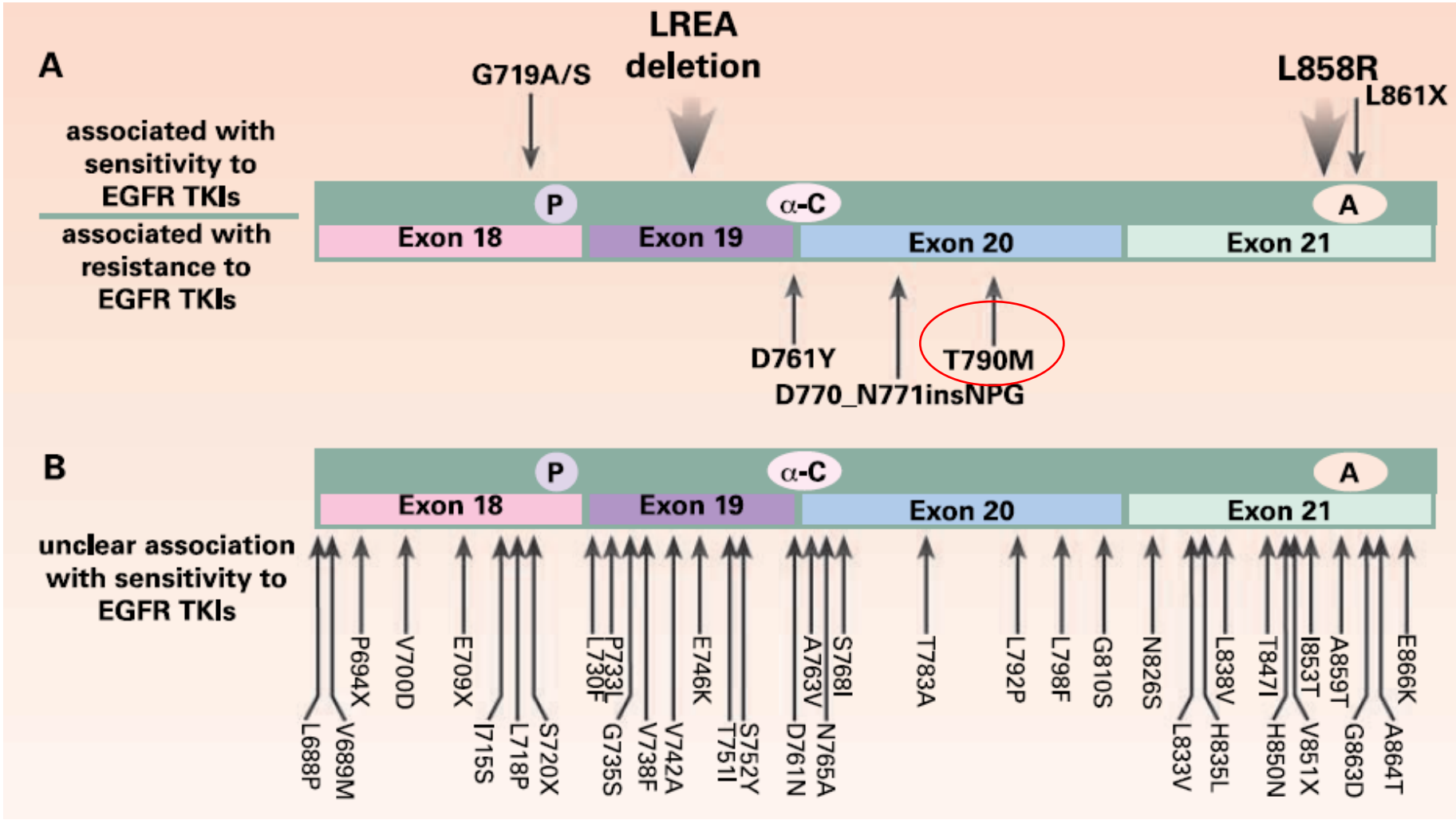
***Aim***: Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutational status is a crucial biomarker for prediction of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with non–small cell lung cancer (NSCLC). Although these mutations have been well characterized in other countries, little is known about the frequency or spectrum of *EGFR* mutations in Vietnamese NSCLC patients.

***Methods***: Using Sanger DNA sequencing, we investigated mutations in *EGFR* exons 18–21 from 332 patients diagnosed with NSCLC at University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam. DNA was extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues, followed by PCR amplification and sequencing.

***Results***: *EGFR* mutations were detected in 135 samples (40.7%), of which eight samples carried double mutations. In total, 46 different types of *EGFR* mutations were found, including six novel mutations (p.K713E, p.K714R, p.P794S, p.R803W, p.P848S, and p.K867E). Among the four exons investigated, exon 19 was most frequently mutated (63 out of 332 patients, 19%), with the p.E746_A750del appearing in 43 samples. Exon 21 was mutated in 56 samples (16.9%), of which 47 were p.L858R. Each of exons 18 and 20 was mutated in 12 samples (3.6%). The frequency of *EGFR* mutations was higher in females than in males (48.9% *vs* 35%, $P = 0.012$), but not statistically different between adenocarcinomas and other histological types of NSCLC (41.3% *vs* 34.5%, $P = 0.478$).

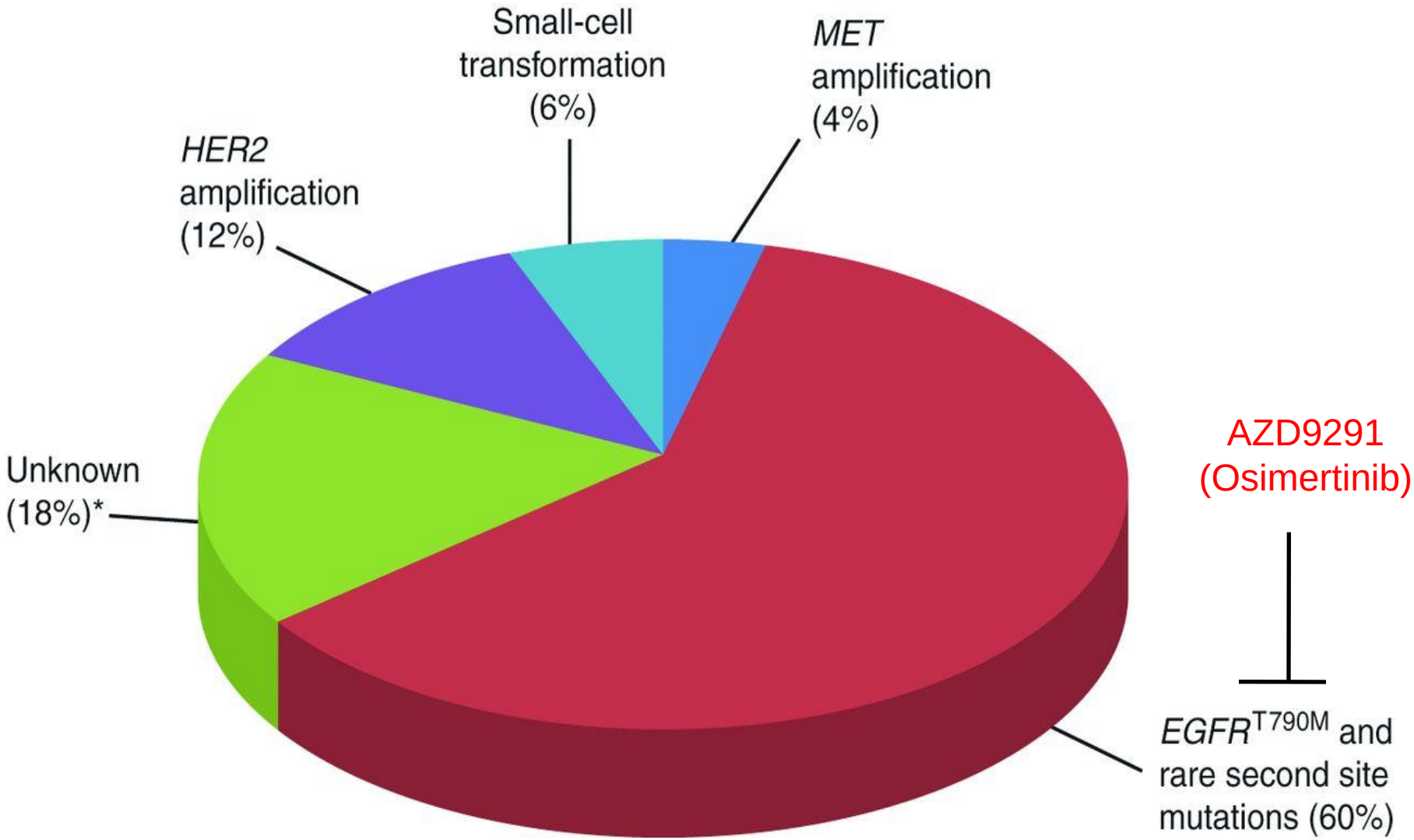
***Conclusion***: DNA sequencing detected *EGFR* mutations with high frequency and revealed a broad spectrum of mutation type in Vietnamese patients with NSCLC.

# ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC ỨC CHẾ EGFR THẾ HỆ 1 PHỤ THUỘC KIỂU ĐỘT BIẾN




Clin Cancer Res 2006;12(24) December 15, 2006

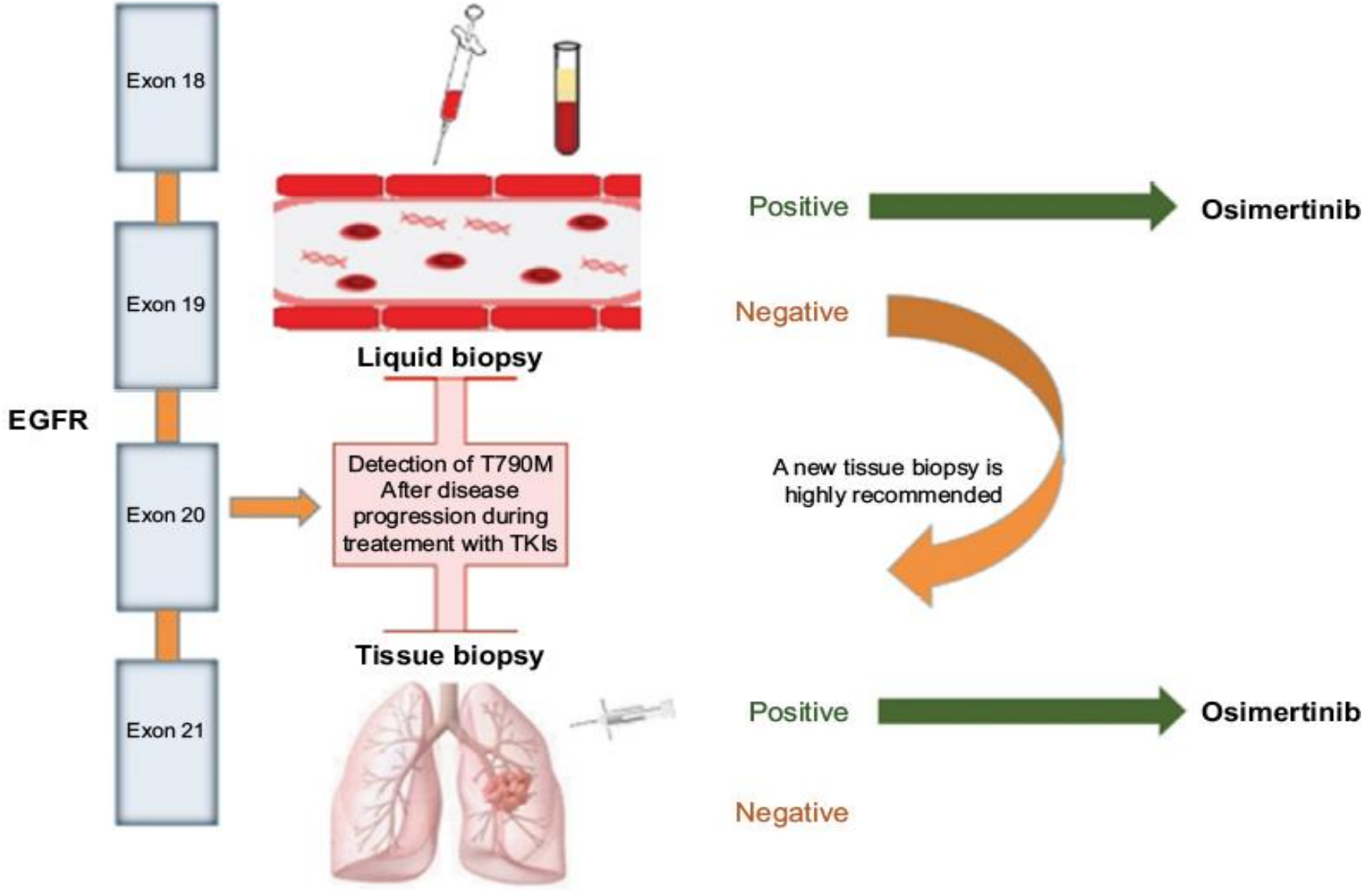
# KHÁNG EGFR TKI TRONG UNG THƯ PHỔI




AZD9291
(Osimertinib)

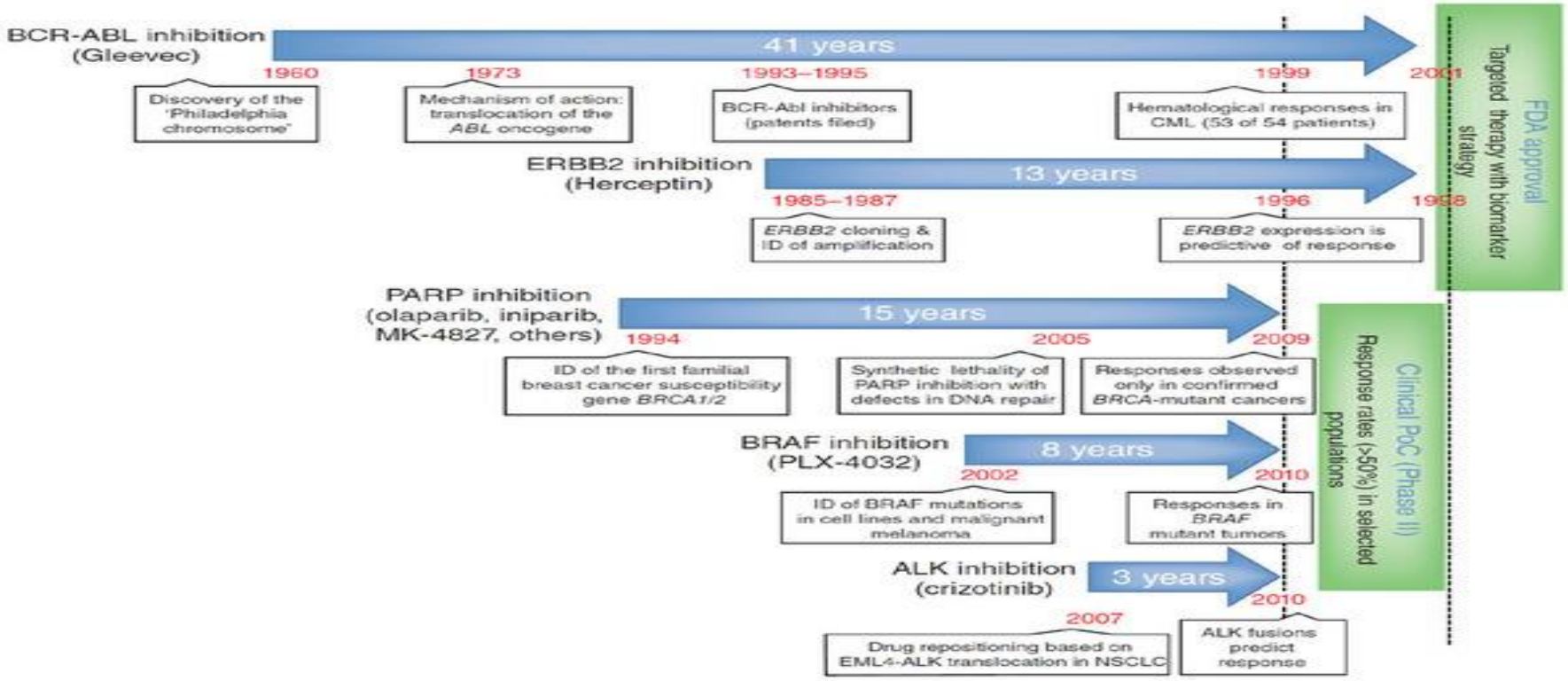
*(Takezawa K, Cancer Disc. 2012)*

# “LIQUID BIOPSY”

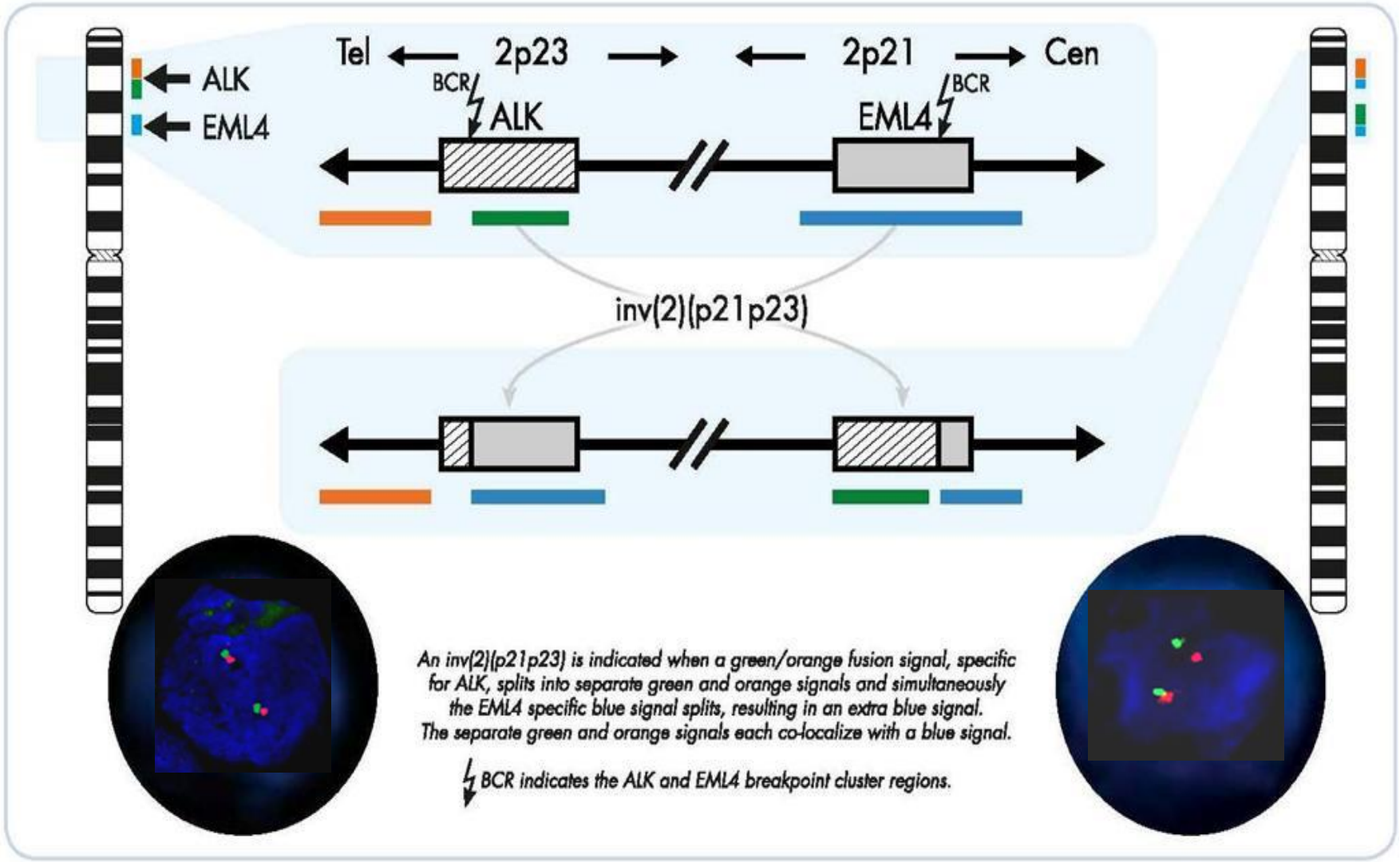


# UNG THƯ PHỔI: ĐẢO ĐOẠN NST

- 2007: Đảo đoạn của NST 2 tạo gen tổ hợp *EML4/ALK* trong ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Tháng 8/2011: FDA chấp thuận chỉ định crizotinib cho ung thư phổi có biểu hiện *EML4/ALK*
- 2018: Crizotinib (Xalkori), Ceritinib (Zykadia), Alectinib (Alecensa), Brigatinib (Alunbrig)

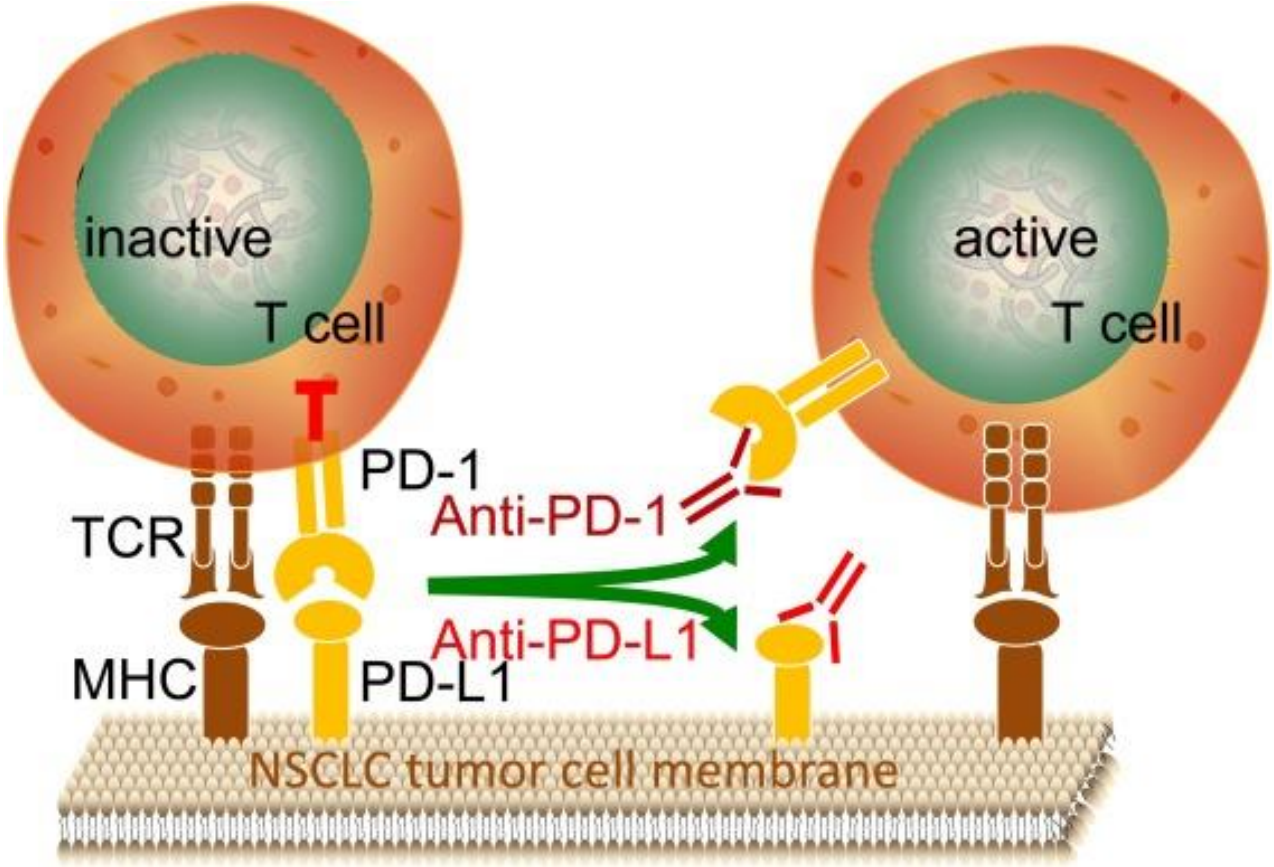


# FISH: PHÁT HIỆN TÁI SẮP XẾP ALK



# Molecular regulatory network of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer

*Pathology - Research and Practice 216 (2020) 152852*




Anti-PD-1: Pembrolizumab, Nivolumab

Anti-PD-L1: Atezolizumab, Durvalumab

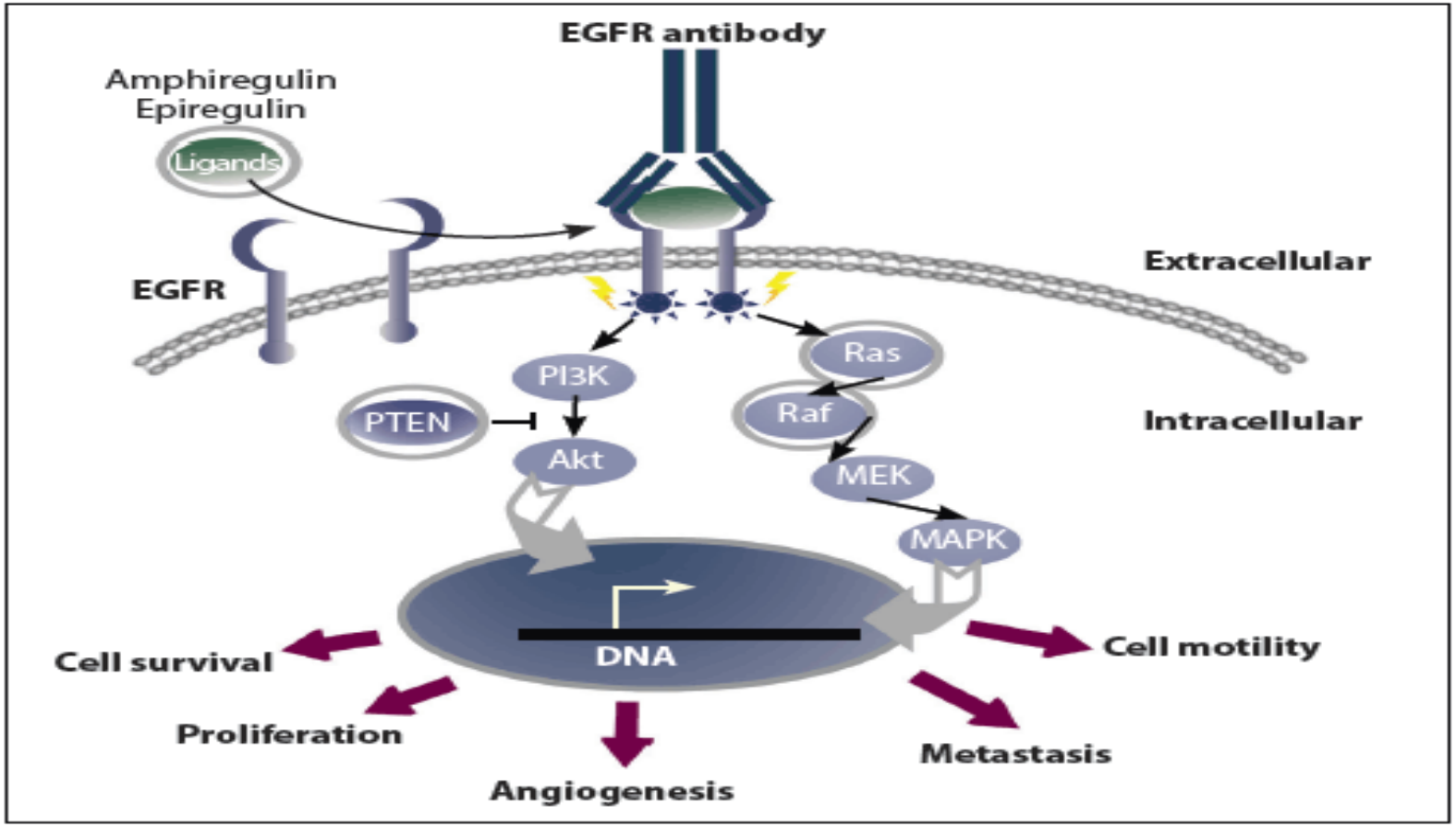
Xét nghiệm PD-L1 ở tế bào ung thư bằng kỹ thuật hoá mô miễn dịch

# UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG: THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÚNG ĐÍCH PHÂN TỬ

| Thuốc | Phân tử đích | Chỉ định được FDA chấp thuận |
|---|---|---|
| Cetuximab (Erbitux) | EGFR (HER1/ERBB1) | • Ung thư đại trực tràng (không đột biến RAS)<br>• Ung thư đầu - cổ |
| Panitumumab (Vectibix) | EGFR (HER1/ERBB1) | • Ung thư đại trực tràng (không đột biến RAS) |
| Bevacizumab (Avastin) | Phối tử VEGF | • Ung thư đại trực tràng<br>• U nguyên bào thần kinh đệm<br>• Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)<br>• Carcinôm thận (RCC) |
| Regorafenib (Stivarga) | KIT, PDGFRβ, RAF, RET, VEGFR1/2/3 | • Ung thư đại trực tràng<br>• U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)<br>• Carcinôm tế bào gan |
| Ziv-aflibercept (Zaltrap) | PIGF, VEGFA/B | • Ung thư đại trực tràng |

# EGFR TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

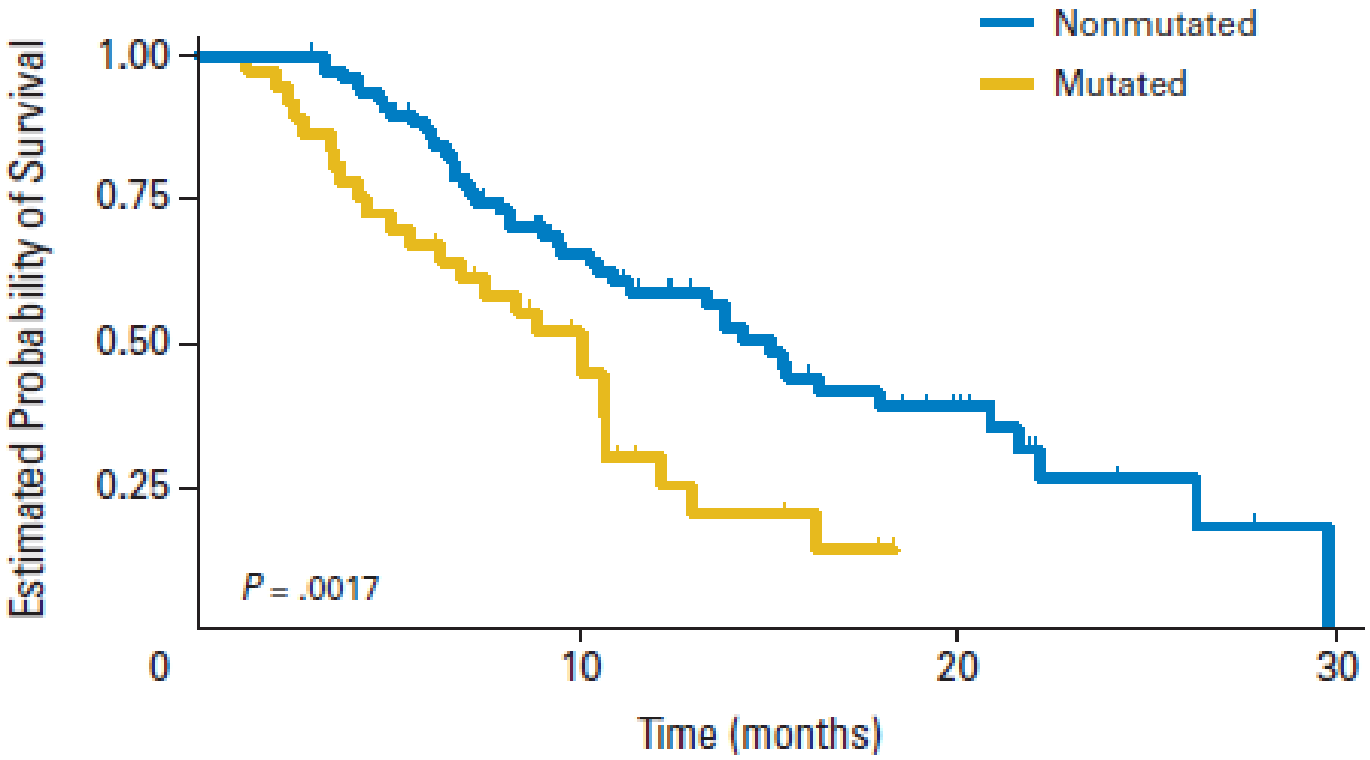
- Đột biến *EGFR* trong ung thư đại trực tràng: rất hiếm.
- 70% - 80% có biểu hiện EGFR: Đích điều trị của kháng thể đơn dòng.



# *KRAS* Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab

*Astrid Lièvre, Jean-Baptiste Bachet, Valérie Boige, Anne Cayre, Delphine Le Corre, Emmanuel Buc, Marc Ychou, Olivier Bouché, Bruno Landi, Christophe Louvet, Thierry André, Fréderic Bibeau, Marie-Danièle Diebold, Philippe Rougier, Michel Ducreux, Gorana Tomasic, Jean-François Emile, Frédérique Penault-Llorca, and Pierre Laurent-Puig*

*J Clin Oncol 26:374-379. © 2008 by American Society of Clinical Oncology*

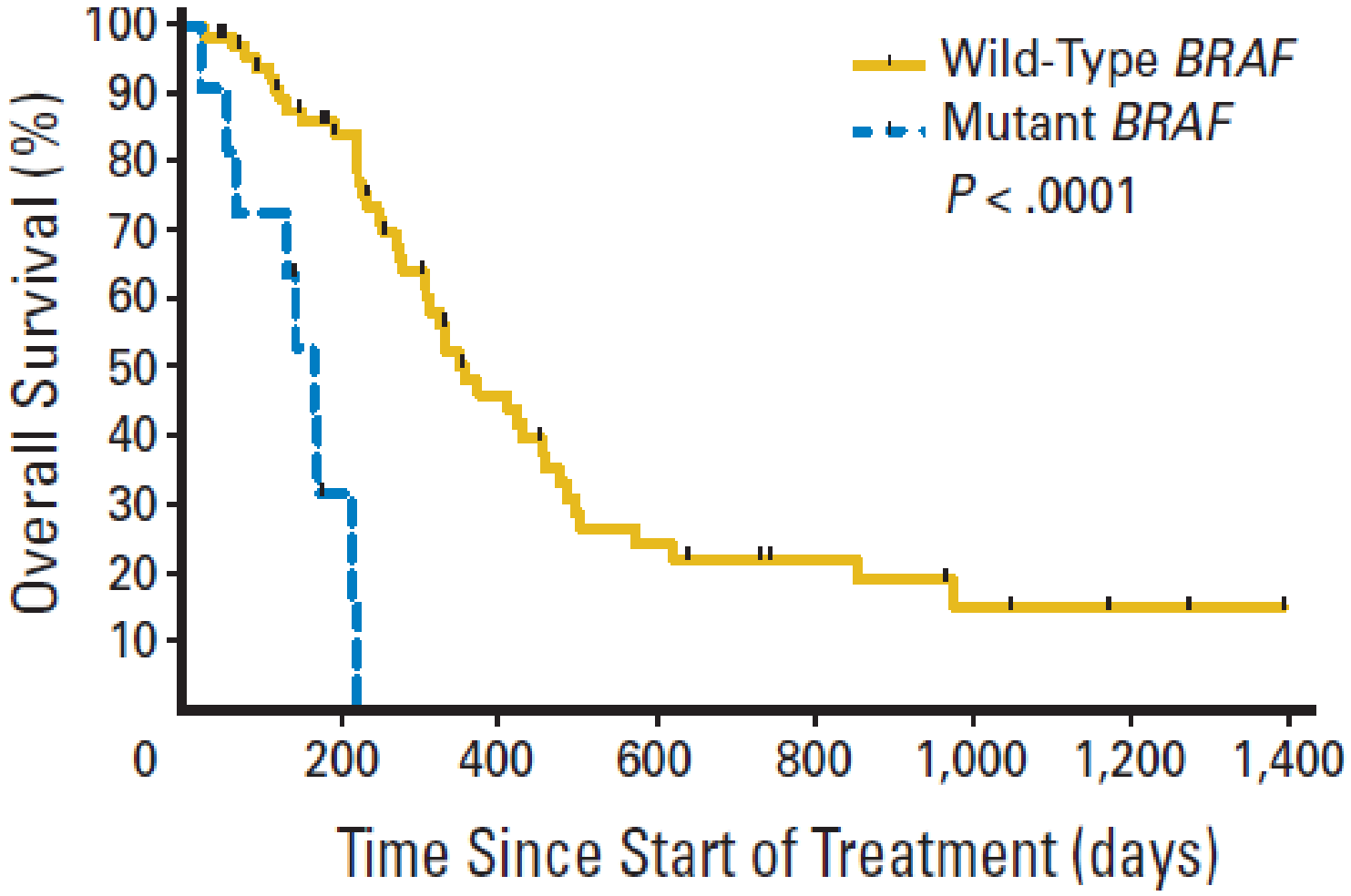



| | Months | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
| No. at risk | | | | | |
| KRAS nonmutated | 77 | 65 | 32 | 17 | 4 |
| KRAS mutated | 36 | 25 | 7 | 1 | 0 |

# Wild-Type *BRAF* Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer

*Federica Di Nicolantonio, Miriam Martini, Francesca Molinari, Andrea Sartore-Bianchi, Sabrina Arena, Piercarlo Saletti, Sara De Dosso, Luca Mazzucchelli, Milo Frattini, Salvatore Siena, and Alberto Bardelli*

*J Clin Oncol 26:5705-5712. © 2008 by American Society of Clinical Oncology*



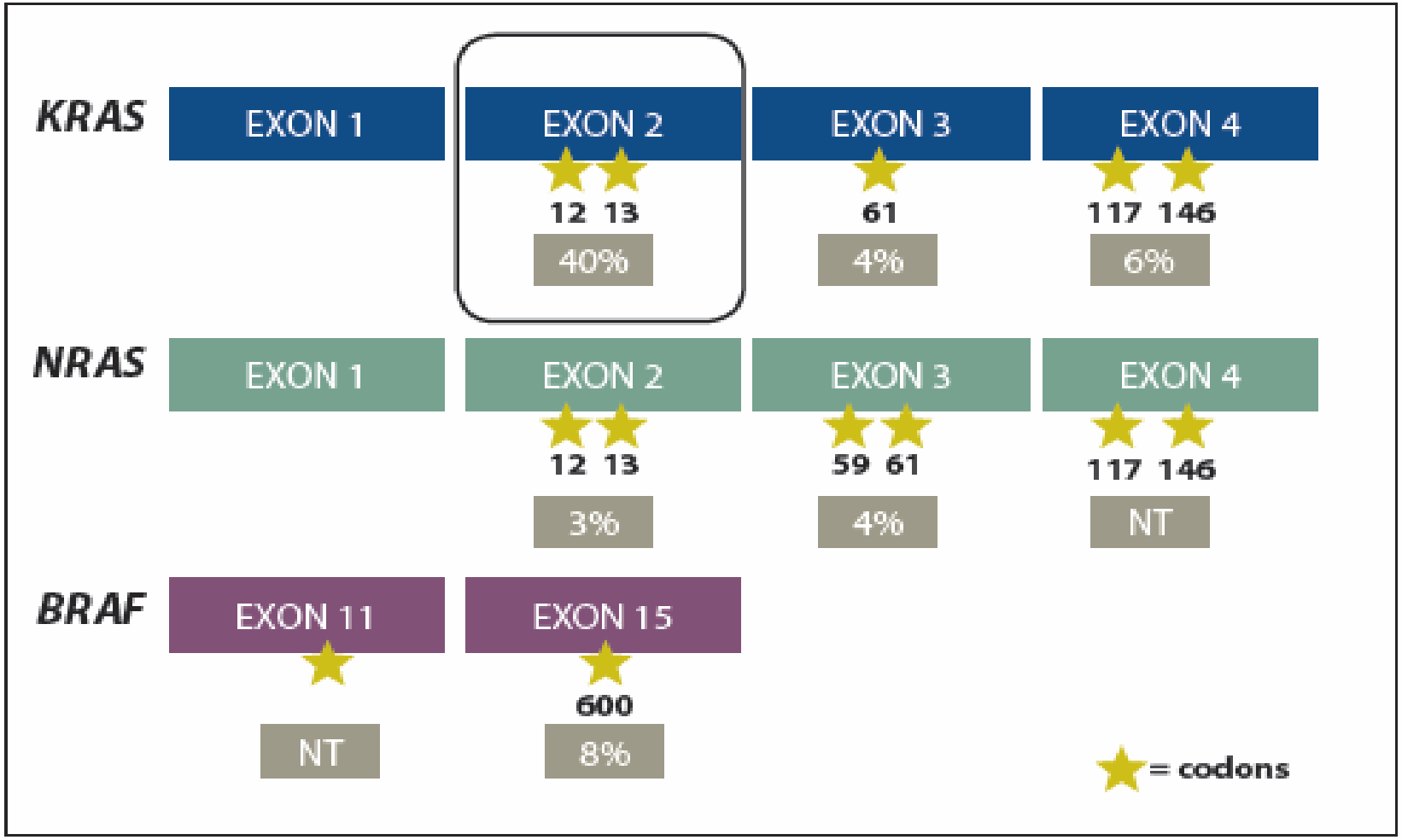



**Figure 2: Frequency of *KRAS* and *NRAS* Mutations Beyond *KRAS* Exon 2 in the Updated Analysis of the PRIME Study**—PRIME = Panitumumab Randomized Trial In Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy. Data from Douillard et al. N Engl J Med. 2013.[36] NT = not tested.

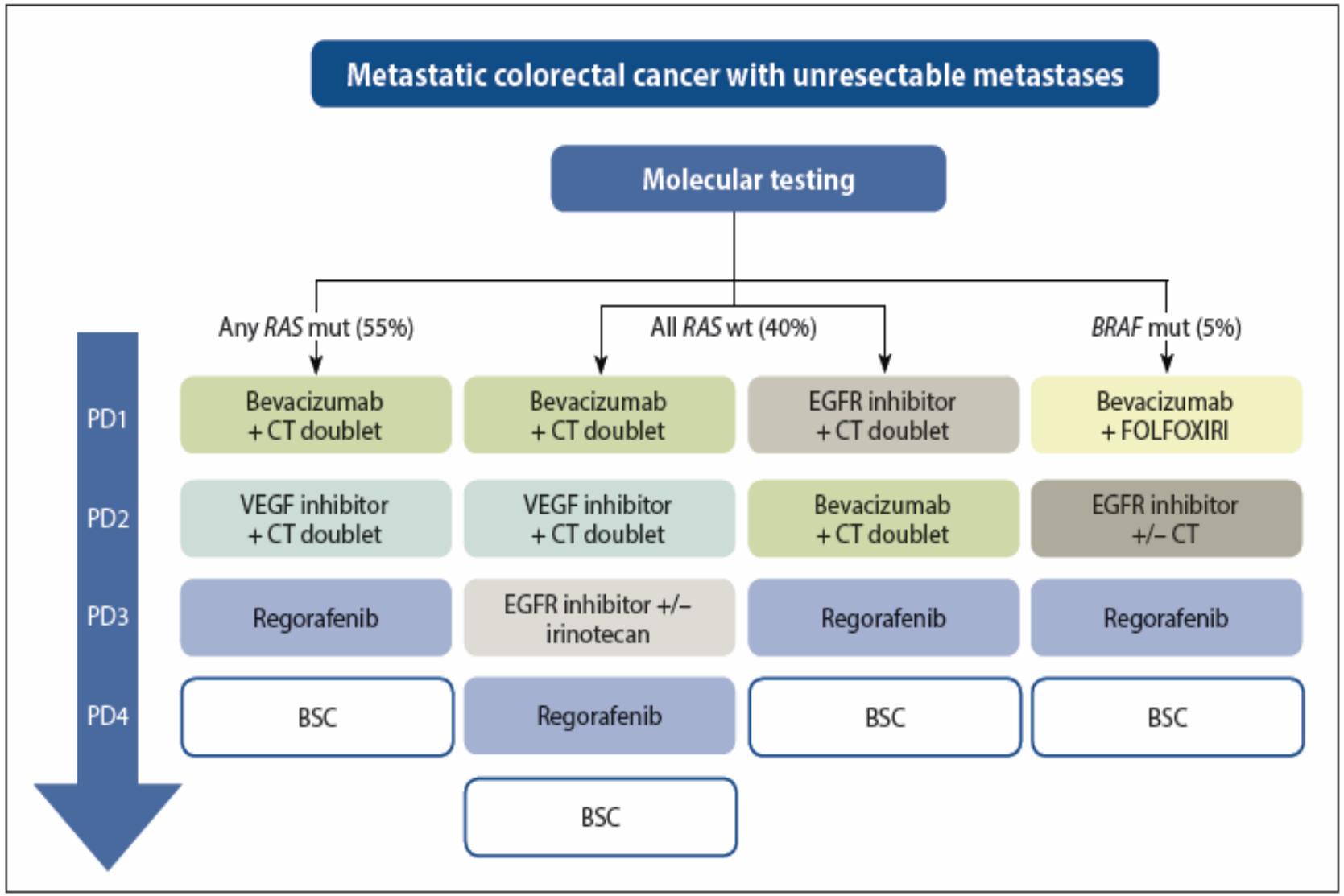
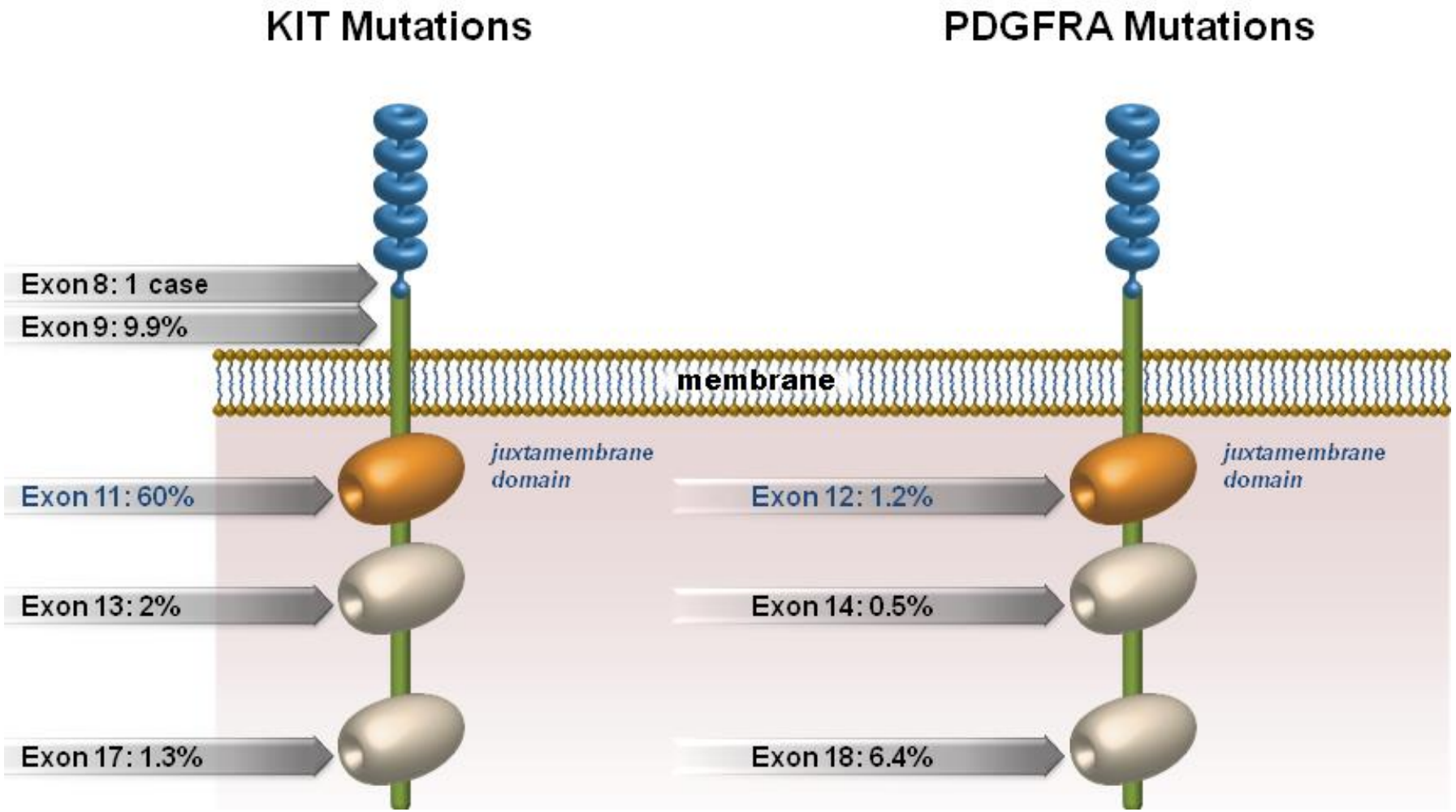



**Figure 3: Treatment Algorithm for the Practical Medical Management of mCRC Based on Clinically Relevant Molecular Testing**—BSC = best supportive care; CT = chemotherapy; EGFR = epidermal growth factor receptor; mCRC = metastatic colorectal cancer; mut = mutated; PD = progressive disease; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGF inhibitor = bevacizumab or aflibercept; wt = wild-type.

(Sridharan M, Oncology February 15, 2014)

# ĐỘT BIẾN GEN TRONG GIST

(Gastrointestinal Stromal Tumor: U mô đệm đường tiêu hóa)

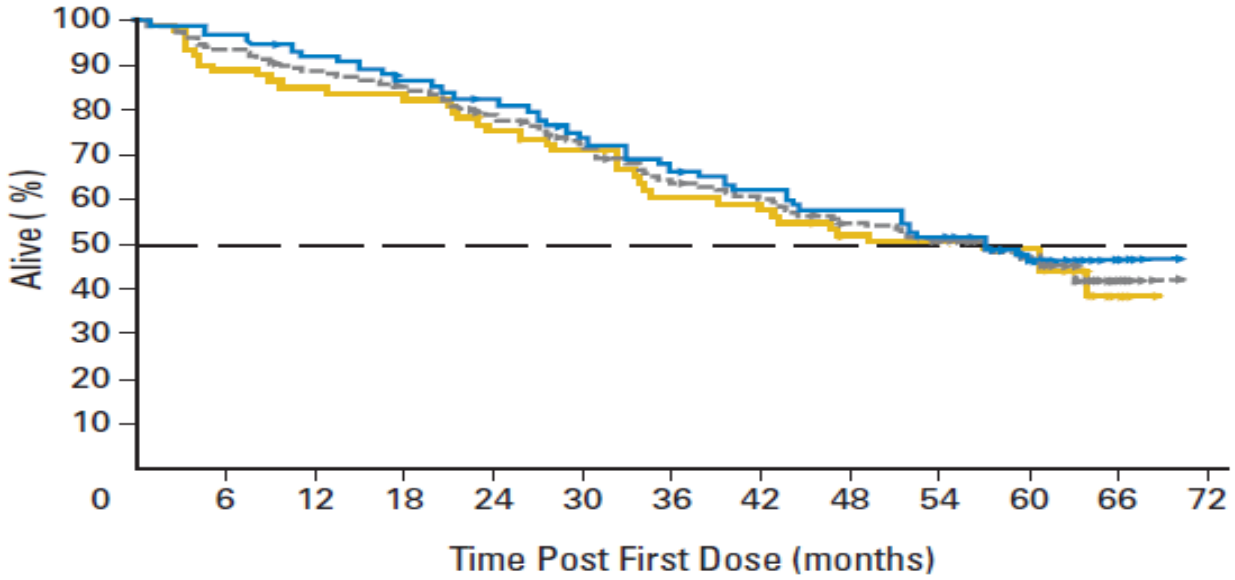


# HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GIST BẰNG IMATINIB

***Patients and Study Design***

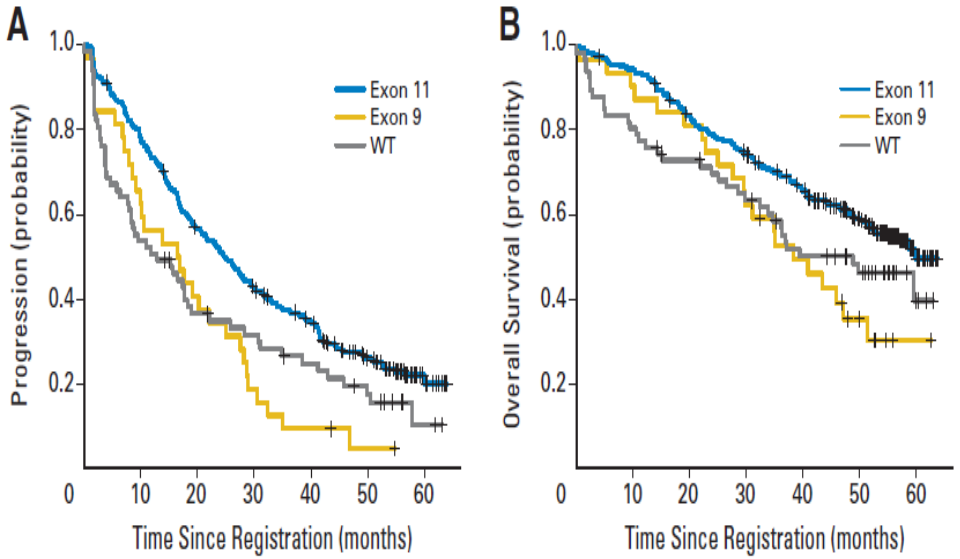
The core study, denoted study B2222, was a phase II, prospective, open-label, multicenter, randomized trial conducted at three study centers in the United States and at one in Finland. Adult patients with histologically confirmed, unresectable or metastatic GIST that expressed the CD117 antigen (as a marker of the KIT receptor) and with measurable disease based on South-

| Treatment | No. at risk Months: 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | Median duration (months) | 95% CI LL | UL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 400mg | 73 | 62 | 54 | 42 | 34 | 26 | 57 | 35 | N/A |
| 600mg | 74 | 67 | 58 | 46 | 39 | 28 | 57 | 44 | N/A |
| Pooled | 147 | 129 | 112 | 88 | 73 | 54 | 57 | 44 | N/A |

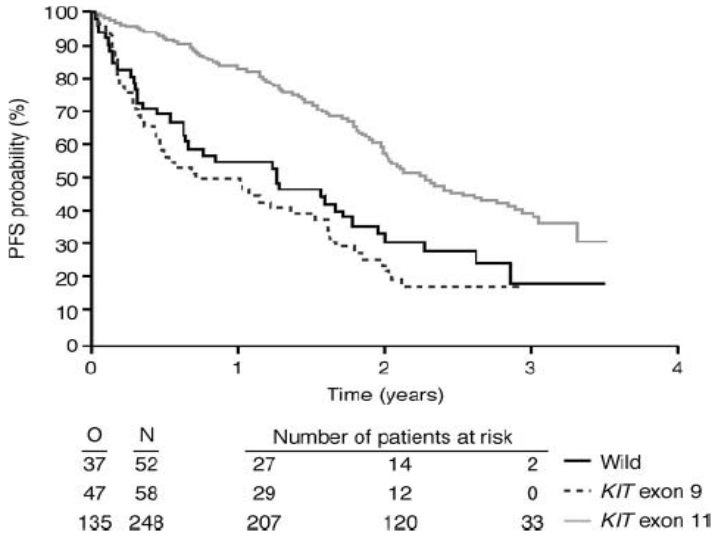



(Blanke, *J Clin Oncol* 2008)

# ĐÁP ỨNG BAN ĐẦU VỚI IMATINIB TÙY THUỘC KIỂU ĐỘT BIẾN *KIT*




(Heinrich, *J Clin Oncol* 2008)




(Wozniak, *Cancer Investigation* 2010)

The ESMO, NCCN, and Canadian guidelines all recognize that imatinib is the standard of care for patients with recurrent, unresectable, and metastatic GISTs. The ESMO recommends using imatinib at a dose of 400 mg daily except in patients who have *KIT* exon 9 mutations, for whom the recommended starting dose is 800 mg daily. Patients who have tumor progression on 400 mg daily should have their imatinib dose increased to 800 mg daily, which may be particularly useful in patients who have exon 9 mutations.[13]

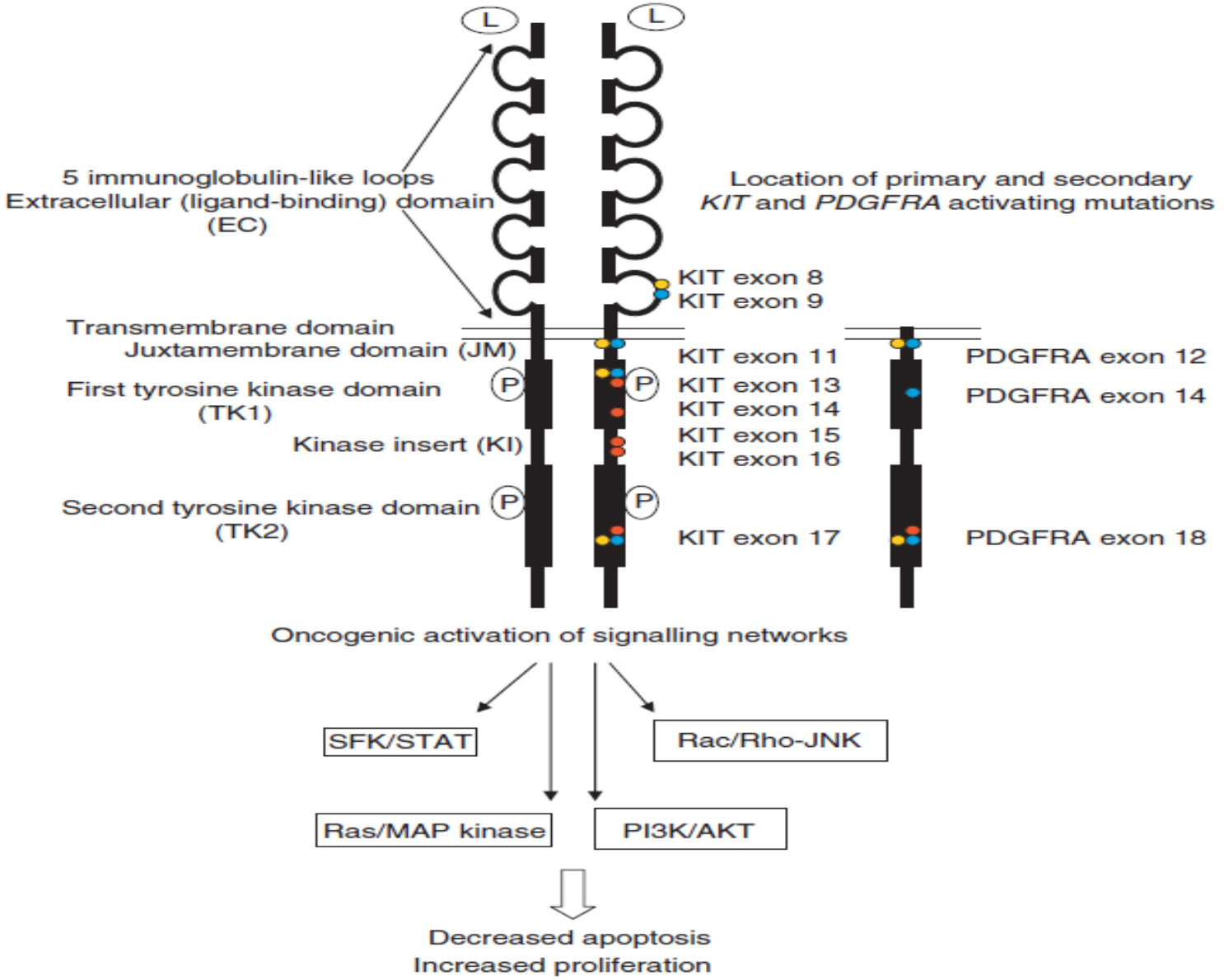
(Blay, *Cancer* 2010)

of the protein for the inhibitor.[33] Notably, the clinical response for primary *KIT* exon 9 mutant and wild-type GISTs was higher in patients treated with sunitinib than in those treated with imatinib.[34] Molecular modeling studies are ongoing to shed light on these findings.

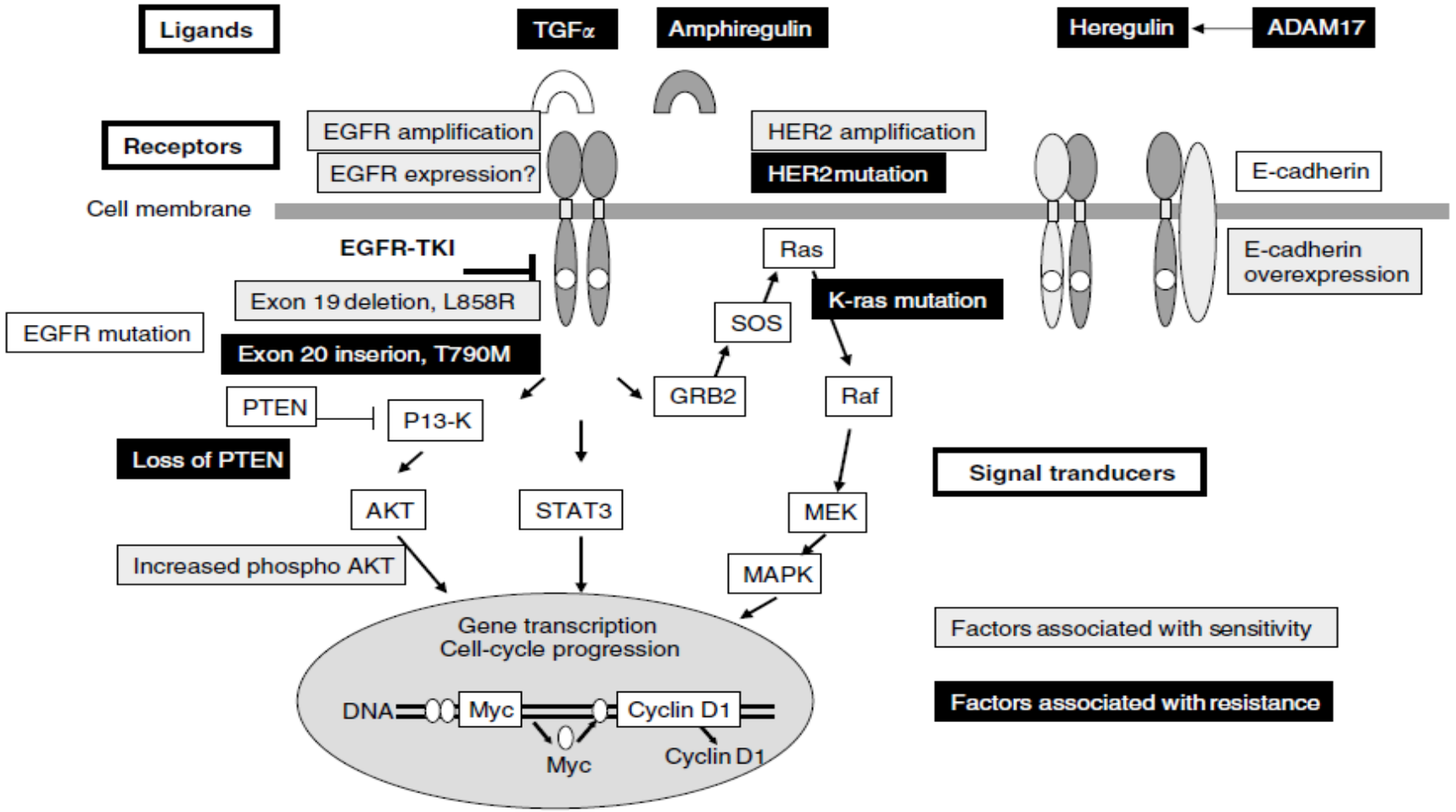
(Pierotti, *Nat Rev Clin Oncol* 2011)

# ĐỘT BIẾN *KIT* VÀ *PDGFRA* KHÁNG IMATINIB

- **Xanh:** đột biến nguyên phát/ GIST mắc phải
- **Vàng:** đột biến nguyên phát/ GIST di truyền
- **Đỏ:** đột biến kháng thuốc



# 2007: NHẠY/KHÁNG VỚI THUỐC ỨC CHẾ EGFR




*(Uramoto H, British Journal of Cancer 2007;96,857 – 863)*

**Đã có thuốc cho đột biến KRAS và T790M của EGFR**

# TÓM TẮT

1. Ung thư là “bệnh của gen”, nhưng > 90% không phải do đột biến di truyền qua các thế hệ.
2. Đột biến gen trong ung thư thường gây mất chức năng gen đè nén khối u hoặc gen sửa lỗi bắt cặp sai DNA (*APC*, *P53*, *BRCA1*, RB1, *MLH1*, *MSH2*,...) và thêm chức năng gen sinh ung thư (*KRAS*, *BRAF, EGFR, KIT, PDGFRA*,…)
3. Đột biến một gen nhất định có thể gặp trong các dạng ung thư khác nhau; một loại ung thư thường có đột biến của nhiều gen cùng lúc.
4. Có nhiều gen đột biến gây tăng tính mẫn cảm với ung thư vú, trong đó quan trọng nhất là đột biến *BRCA1* và *BRCA2*.
5. Trong ung thư vú, khuếch đại gen *HER2* là một dấu ấn giúp chỉ định điều trị kháng thể đơn dòng trastuzumab.

# TÓM TẮT

6. U mô đệm đường tiêu hóa có thể được điều trị bằng imatinib do có mang đột biến gen *KIT* hoặc *PDGFRA*. Đột biến gen *KIT* gặp chủ yếu ở exon 11.
7. Đột biến gen *EGFR* gây ung thư phổi thường gặp ở exon 18 đến 21. Mỗi kiểu đột biến có tính nhạy cảm với thuốc đặc hiệu erlotinib hoặc gefitinib khác nhau. Đột biến exon 19 và 21 thường cho đáp ứng với thuốc tốt nhất. Đột biến T790M của exon 20 gây kháng thuốc thế hệ đầu, nhưng nhạy với osimertinib.
8. Gen tổ hợp *EML4::ALK* là do đảo đoạn của nhiễm sắc thể số 2 tạo nên. Tuy chỉ gặp không quá 10% trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng EML4::ALK là đích điều trị hiệu quả của thuốc nhắm trúng đích.
9. Đột biến các gen *RAS* trong ung thư gây kháng thuốc khi đích điều trị là các thụ thể xuyên màng. Đột biến thường gặp nhất ở codon 12 và 13 của gen *KRAS*. Hiện nay (2026) đã có thuốc điều trị một số đột biến KRAS.
10. Khảo sát biểu hiện PD-L1 ở tế bào ung thư có ý nghĩa trong chỉ định điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1