

## Xét nghiệm đa gene về ung thư

Phạm Nguyễn Quý<sup>1,2</sup>, Kondo Tomohiro<sup>2</sup>, Kanai Masashi<sup>2</sup>,  
Muto Manabu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Ung thư Nội khoa, Bệnh viện Trung ương Kyoto Miniren

<sup>2</sup>Khoa Ung thư Nội khoa, Đại học Kyoto



Tác giả: TS. BS. Phạm Nguyễn Quý

Địa chỉ công tác: Khoa Ung thư Nội  
khoa, Bệnh viện Trung ương Kyoto  
Miniren và Khoa Ung thư Nội khoa,  
Đại học Kyoto

Email: [beequy@gmail.com](mailto:beequy@gmail.com)

Tiến sĩ Bác sĩ Phạm Nguyễn Quý hiện là Bác sĩ điều trị tại Khoa Ung thư Nội khoa, Bệnh viện Trung ương Kyoto Miniren, và là nghiên cứu viên tại Khoa Ung thư Nội khoa, Đại học Kyoto. Anh cũng là đồng sáng lập và Trưởng dự án Y học cộng đồng, một tổ chức thiện nguyện thành lập từ 2012 với hơn 300 bác sĩ, nhân viên y tế và cộng tác viên với mục tiêu nâng cao dân trí về y tế của người Việt. Anh hiện đang quản trị Nhóm Facebook Hỗ trợ bệnh nhân ung thư với nhiều nỗ lực kết nối cộng đồng, giúp người bệnh và người thân tiếp cận với thông tin y tế đúng đắn để ra quyết định sáng suốt trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Anh cũng là điều phối viên chính cho các hoạt động hợp tác Nhật-Việt về Nội soi tiêu hóa, Phục hồi chức năng và Điều trị ung thư. Chủ đề nghiên cứu chính của anh là Xét nghiệm đa gene trong ung thư, Điều trị cá nhân hóa, Cải thiện Teamwork trong hóa trị, Hỗ trợ toàn diện, hỗ trợ từ xa trong quá trình điều trị và Chăm sóc giảm nhẹ.

<https://doi.org/10.15625/vap.2021.0027>

### TÓM TẮT:

Ung thư thường xảy ra do sự xuất hiện và tích tụ các đột biến gene liên quan tới kiểm soát sinh sản và phát triển của tế bào. Xét nghiệm đa gene về ung thư dùng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing, NGS) là một tiếp cận tân tiến để phát hiện các đột biến gene đó, là công cụ hứa hẹn có thể giúp bệnh nhân tìm ra thuốc nhắm đích phù hợp với hiệu quả điều trị cao hơn. Tuy nhiên, giới khoa học và các bác sĩ vẫn đang thận trọng với tiếp cận mới này, vì kỳ vọng thiết thực (Hope) và lời đồn thần thoại (Hype) có thể khó phân định. Bài viết này cung cấp thông tin về tiềm năng và thử thách khi ứng dụng xét nghiệm đa gene tại Nhật Bản, mong rằng có thể hỗ trợ việc ra quyết định về chính sách lần triển khai thực tế tại Việt Nam.

**Từ khóa:** giải trình tự thế hệ mới, xét nghiệm đa gene, y học chính xác, điều trị cá nhân hóa

### 1. Giới thiệu

Xét nghiệm đa gene về ung thư là việc sử dụng kỹ thuật giải trình tự gene thế hệ mới (Next Generation Sequencing, NGS) để phân tích toàn diện những đột biến gene xảy ra trong khối u (mẫu mô bệnh phẩm) và dựa trên kết quả đó để đưa ra chiến lược điều trị (ví dụ: chọn thuốc hóa trị) được cá nhân hóa cho từng người bệnh. Cách tiếp cận mới này đang được kỳ vọng là tạo nên tiến bộ nhảy vọt trong lĩnh vực ứng dụng Y học chính xác (Precision Medicine) vào ngành Ung thư lâm sàng. Tuy nhiên, xét nghiệm đa gene về ung thư cũng vẫn đang đối mặt với nhiều quan ngại về tính hiệu quả, vì hiện chưa có số liệu rõ ràng, chắc chắn cho thấy nó giúp cải thiện thời gian sống của người bệnh. Bài viết này giới thiệu quy trình thực hiện xét nghiệm đa gene về ung thư vừa được bảo hiểm đồng chi trả tại Nhật và những lưu ý cụ thể khi triển khai thực tế.

### 2. Tiếp cận mới về điều trị cá nhân hóa

Ung thư là căn bệnh xảy ra do những bất thường ở gene. Trong những năm gần đây, nhờ sự tiên bộ nhanh chóng của kỹ thuật phân tích gene mà người ta đã có thể hiểu rõ hơn về những thay đổi ở gene xảy ra trong mỗi ca bệnh. Nếu xác định được thay đổi gene có tính quyết định trong quá trình hình thành bệnh ung thư (còn gọi là Driver Mutation), thuốc nhắm đích (targeted therapy) phù hợp có thể thay đổi chiến lược điều trị, mang lại lợi ích cho người bệnh và có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt [1].

Hiện nay, nhờ thành quả của quá trình nghiên cứu cơ bản và thử nghiệm lâm sàng ở nhiều nơi trên thế giới, tại Nhật Bản đã có khoảng 20 loại đột biến gene được “kết nối” với thuốc nhắm đích được bảo hiểm chi trả (Bảng 1). Kết nối Companion Diagnostics-Targeted therapy đã trở nên rất quan trọng trong ngành ung thư học hiện đại [2]. Ví dụ, ở ung thư phổi không tế bào nhỏ, trước đây chỉ có những thay đổi phổ biến như *EGFR* mutations và *ALK* fusion mới được kết nối với thuốc nhắm đích, thì gần đây, đột biến hiếm hơn như *ROS1* và *BRAF* cũng đã được nghiên cứu và thuốc ức chế tín hiệu này cũng đã

**Bảng 1. Những cặp đôi Xét nghiệm-Thuốc nhắm đích được phê duyệt tại Nhật Bản (1/2020)**

| No. | Xét nghiệm                                  | Loại ung thư                          | Thuốc nhắm đích tương ứng                                                        |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | POTELIGEO Test FCM                          | Lymphoma/Ung thư máu tế bào T         | Mogamulizumab                                                                    |
| 2   | POTELIGEO Test IHC                          | Lymphoma/Ung thư máu tế bào T         | Mogamulizumab                                                                    |
| 3   | COBAS®BRAF V600 Mutation Test Kit           | Melanoma                              | Vemurafenib                                                                      |
| 4   | THxID®BRAF Kit                              | Melanoma                              | Dabrafenib & Trametinib<br>Encorafenib & Binimetinib                             |
| 5   | Histofine ALK iAEP® Kit                     | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Alectinib, Crizotinib                                                            |
| 6   | Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit        | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Alectinib, Crizotinib                                                            |
| 7   | COBAS®EGFR Mutation Test Kit v2.0           | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib<br>Dacomitinib (chỉ khi dùng mẫu mô) |
| 8   | Therascreen®EGFR Mutation Test Kit          | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib                                      |
| 9   | PD-L1 IHC 22C3 pharmDx                      | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Pembrolizumab                                                                    |
| 10  | OncoGuide®AmoyDx® ROS1 fusion gene Test Kit | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Crizotinib                                                                       |
| 11  | VENTANA OptiView ALK (D5F3)                 | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Crizotinib, Ceritinib, Alectinib                                                 |
| 12  | Oncomine Dx Target Test Multi-CDx system    | Ung thư phổi không tế bào nhỏ         | Chọn các thuốc theo loại đột biến gene cụ thể                                    |
| 13  | MEBGEN RASKET™-B Kit                        | Ung thư đại trực tràng                | Cetuximab, Panitumumab                                                           |
| 14  | BRACAnalysis Diagnostic system              | Ung thư vú hoặc buồng trứng           | Olaparib                                                                         |
| 15  | MSI Test Kit (FALCO)                        | Ung thư dạng đặc giai đoạn tiến triển | Pembrolizumab                                                                    |
| 16  | LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Test Kit      | Bạch cầu cấp dòng tủy                 | Gilteritinib, Quizartinib                                                        |
| 17  | FoundationOne® CDx                          | Ung thư dạng đặc giai đoạn tiến triển | Chọn các thuốc theo loại đột biến gene cụ thể                                    |

được bảo hiểm chi trả [2-4]. Cần lưu ý rằng đa số thay đổi gene/biomarkers chỉ có ý nghĩa cho một loại ung thư nhất định và bảo hiểm chỉ chi trả cho đúng tình huống đó. Ví dụ: *EGFR* mutations và thuốc đích erlotinib hay osimertinib có ý nghĩa quyết định trong ung thư phổi nhưng lại không có ý nghĩa trong ung thư đại tràng. Tuy nhiên, một số biomarker có ý nghĩa xuyên suốt ở nhiều loại ung thư (dù hiếm) như *NTRK* fusion, hoặc sự Mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite Instability – MSI) cũng đã được phát hiện và được nghiên cứu ứng dụng thực tế. Các thuốc liên quan tới 2 biomarkers này cũng đã được phê duyệt dùng trên lâm sàng tại Nhật Bản [2, 5-6].

Vì ngày càng có nhiều biomarkers ảnh hưởng tới chiến lược điều trị như vậy, câu hỏi đặt ra là nên xét nghiệm cho từng cái một? Và theo trình tự như thế nào? Trên thực tế, mẫu mô lấy từ khối u qua các kỹ thuật sinh thiết là không nhiều, và có nguy cơ là không xét nghiệm được nữa vì hết mẫu. Thời gian cần thiết để ra tất cả kết quả và tăng chi phí xét nghiệm cũng là những thử thách cho tiếp cận mới về điều trị cá thể hóa này. May thay, xét nghiệm đa gene về ung thư, kỹ thuật mới có thể phân tích nhiều gene (> 100) cùng một lúc dựa trên lượng mẫu nhỏ đã trở nên khả thi trong những năm gần đây, mang lại nhiều hứa hẹn trong việc triển khai y học chính xác [1, 7].

### 3. Xét nghiệm đa gene về ung thư là gì

Xét nghiệm đa gene về ung thư là kỹ thuật phân tích toàn diện những gene (được biết tới là) liên quan tới ung thư, còn gọi là kỹ thuật giải trình tự gene ung thư. Dựa vào những thay đổi gene có ý nghĩa lâm sàng trên mẫu mô hoặc mẫu máu lấy từ người bệnh, các bác sĩ sẽ hội chẩn và đề xuất phương án điều trị phù hợp. Quá trình phân tích có thể chia làm 2 phần: Phần “ướt”

được thực hiện ở các phòng thí nghiệm bao gồm các công đoạn từ trích ly DNA trong mẫu bệnh phẩm đến chạy máy giải trình tự (thế hệ mới) để cho ra số liệu thô (raw data). Phần “khô” được thực hiện trong phòng máy tính, là công đoạn mà các chuyên gia về Bioinformatics (Tin sinh học) xử lý số liệu thô, so sánh với các database có sẵn để sàng lọc/filtering ra những thay đổi gene có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Vì kết quả xét nghiệm có thể ảnh hưởng lớn tới chiến lược điều trị, những công đoạn này đều phải đảm bảo độ chính xác và tin cậy cao, được kiểm soát chất lượng chặt chẽ [8,9].

Khác với những xét nghiệm gene trước đây thường chỉ làm trên một vài gene cụ thể, xét nghiệm đa gene về ung thư này có thể cho ra rất nhiều kết quả về thay đổi gene chưa thật rõ ý nghĩa về mặt lâm sàng. Đó là lý do mà kết quả giải trình tự sau khi được trí tuệ nhân tạo diễn giải tự động vẫn cần được nhiều chuyên gia đa chuyên khoa “hội chẩn” để xác nhận và bàn luận. Việc sàng lọc thông tin về thử nghiệm lâm sàng khả thi liên quan tới thuốc nhắm đích cho một số thay đổi gene (nếu có), hoặc diễn giải ý nghĩa của đột biến gene có thể liên quan tới ung thư di truyền (secondary findings) dựa trên bệnh cảnh và bệnh sử gia đình cũng cần sự phối hợp đa ngành. Tại Nhật Bản, chỉ những xét nghiệm được Hội đồng chuyên gia đặc biệt này thảo luận và trả kết quả thì bệnh viện mới được hoàn trả chi phí theo bảo hiểm y tế [10]. Trong những hội chẩn đa chuyên gia này, các bác sĩ chuyên khoa ung thư, khoa giải phẫu bệnh, khoa di truyền học, chuyên gia tư vấn truyền, chuyên gia về Bioinformatics, ... ngồi lại cùng nhau để thảo luận kết quả từ đơn vị thực thi xét nghiệm trả về, kết quả từ C-CAT (xem giải thích phần sau) và kết quả đã được một nhóm chuyên gia “đi tiên trạm” trước qua việc thăm dò các công bố nghiên cứu liên

quan tới đột biến gene cụ thể, và việc đối chiếu với những databases công khai, không lồ có sẵn như ClinVar [11], COSMIC [12], OncoKB [13], CIViC [14], MGenD [15]. Kết quả buổi hội thảo sẽ được bác sĩ phụ trách giải thích cho bệnh nhân vào những tuần sau đó. Người viết bài vừa là thành viên của Ban hội chẩn đa chuyên gia (Expert Panel) tại Đại học Kyoto, vừa phụ trách việc “tiền trạm” nên xin kể thêm những thử thách thực tế khi triển khai hình thức hội chẩn phức tạp này qua một bài viết khác.

#### 4. Những xét nghiệm đa gene về ung thư được bảo hiểm chi trả tại Nhật Bản

Tại Hoa Kỳ, xét nghiệm đa gene về ung thư đã được triển khai ứng dụng thực tế từ nhiều năm trước, với nhiều công ty, bệnh viện và đại học có thành tích giải trình tự trên 10,000 ca bệnh. Tháng 6 năm 2017, xét nghiệm mang tên OncoPrint™ Dx Target Test của công ty Thermo Fisher đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chuẩn thuận. Tháng 11 năm đó, MSK IMPACT™ của Trung tâm ung thư nổi tiếng Memorial Sloan Kettering Cancer Center và FoundationOne® CDx của Foundation Medicine cũng được phê duyệt bởi FDA [16].

Tại Nhật Bản, một số bệnh viện và đại học đã mạnh mẽ triển khai xét nghiệm đa gene theo dạng nghiên cứu hoặc bệnh nhân tự chi trả 100% từ năm 2015 (Phụ lục 1). Đến tháng 4 năm 2018, Bộ Y tế đã ra quyết định cho 11 bệnh viện làm cơ sở trung ương và 100 bệnh viện làm cơ sở liên đới để chuẩn bị cho việc triển khai xét nghiệm đa gene dưới hỗ trợ của bảo hiểm. Có thể nói đây là thời điểm quan trọng đánh dấu sự hình thành mạng lưới triển khai đại trà tiếp cận cá nhân hóa trong điều trị ung thư tại Nhật Bản. Vào thời điểm

tháng 9 năm 2019, 34 cơ sở liên đới đã được Chính phủ Nhật “tăng cấp” thành cơ sở cứ điểm, có chức năng giống như cơ sở trung ương để theo kịp nhu cầu triển khai xét nghiệm tại nhiều địa phương hơn. Ngoài ra, để tổng hợp, quản lý và sử dụng hiệu quả những thông tin quý giá từ giải trình tự đa gene về ung thư, kết hợp với thông tin lâm sàng và cận lâm sàng khác, Chính phủ đã cho thành lập Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics (C-CAT) vào tháng 6 năm 2018.

Tháng 6 năm 2019 vừa qua, hai xét nghiệm đa gene về ung thư là OncoGuide™ NCC Oncopanel & FoundationOne® CDx đã được bảo hiểm đồng chi trả, như là một bước tiến nữa của vận động thúc đẩy y học cá nhân hóa ở Nhật Bản [2, 9, 10]. Bảng 2 mô tả so sánh sự giống nhau và khác nhau của 2 loại xét nghiệm này.

#### 5. So sánh OncoGuide™ NCC Oncopanel và FoundationOne® CDx

##### 5.1. OncoGuide™ NCC Oncopanel

OncoGuide™ NCC Oncopanel khảo sát những thay đổi ở 114 gene liên quan tới ung thư, bao gồm đột biến điểm, chèn/mất đoạn hoặc tăng số copy (copy number gain). Ngoài ra, xét nghiệm cũng có thể phát hiện các fusion ở 12 loại gene khác nhau. Mặc dù nó không đánh giá được MSI, một biomarker quan trọng để dự đoán hiệu quả của thuốc ức chế điểm miễn dịch (immune checkpoint inhibitor, ICI), nó có thể ước lượng mức độ đột biến gene của khối u (tumor mutation burden, TMB), một biomarker khác của thuốc ICI [9].

OncoGuide™ NCC Oncopanel không chỉ yêu cầu

**Bảng 2.** Hai xét nghiệm đa gene về ung thư được bảo hiểm tại Nhật Bản chi trả (1/2020)

|                                               | OncoGuide™<br>NCC Oncopanel                                                         | FoundationOne® CDx                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chức năng                                     | Comprehensive Genomic Profiling                                                     | Comprehensive Genomic Profiling<br>Companion Diagnostics (một phần)                                      |
| Mẫu xét nghiệm                                | Mẫu mô bệnh (FFPE) và mẫu mô lành (mẫu máu)                                         | Mẫu mô bệnh (FFPE)                                                                                       |
| Lượng mẫu yêu cầu                             | 5 µm x 10 lam (diện tích mẫu trên 16mm <sup>2</sup> )                               | 4-5 µm x 10 lam (trường hợp diện tích mẫu 25mm <sup>2</sup> )                                            |
| Tỉ lệ tế bào ung thư                          | > 20%                                                                               | > 20%                                                                                                    |
| Số gene khảo sát (dạng đột biến)              | 114                                                                                 | 324                                                                                                      |
| Số gene khảo sát (dạng fusion)                | 12                                                                                  | 36                                                                                                       |
| Mục khác                                      | TMB: Có /MSI-high: Không                                                            | TMB: Có /MSI-high: Có                                                                                    |
| Chẩn đoán cặp đôi                             | Không                                                                               | Ung thư phổi. Melanoma, ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư buồng trứng và ung thư dạng đặc nói chung |
| Khảo sát gene liên quan tới ung thư di truyền | <i>APC, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, PTEN, RB1, RET, STK11, SMAD4, TP53, TSC1, VHL</i> | Không                                                                                                    |

trích ly DNA từ mẫu mô sinh thiết từ khối u mà còn yêu cầu có mẫu mô lành (thường là mẫu máu) của bệnh nhân để làm đối chứng (control). Nhờ đó, những thay đổi không đặc hiệu về ung thư như sự đa hình gene (genetic polymorphism) có thể được loại bỏ chính xác hơn. Nhờ xét nghiệm cả mô lành, nó cũng có thể phân định các thay đổi gene chỉ xảy ra trong khối u hay trong cả tế bào sinh dục để loại trừ ung thư di truyền (Bảng 2). Đây là điểm khác biệt lớn với FoundationOne® CDx.

### 5.2. FoundationOne® CDx

FoundationOne® CDx có thể khảo sát những thay đổi ở 324 gene liên quan tới ung thư, và cũng có thể phát hiện các fusion ở 36 loại gene khác nhau. Nó có thể đánh giá được cả MSI lẫn TMB nên đây là một điểm khác so với OncoGuide™ NCC Oncopanel.

Xét nghiệm này còn có đặc điểm thuận lợi là có thể dùng như một companion diagnostics với các cặp thay đổi gene-thuốc nhắm đích đã được chuẩn thuận dùng trong bảo hiểm như Bảng 2:

#### Ở ung thư phổi không tế bào nhỏ:

- Đột biến *EGFR* (exon19 del, exon21 L858R): thuốc afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib
- Đột biến *EGFR* (exon20 T790M): thuốc osimertinib
- *ALK* fusion: thuốc alectinib, crizotinib, ceritinib
- *ROSI* fusion: thuốc entrectinib

#### Ở ung thư vú:

- Tăng số copy gene *ERBB2*: thuốc trastuzumab

#### Ở ung thư tế bào hắc tố/Melanoma

- Đột biến *BRAF* V600E/K: thuốc dabrafenib, trametinib, vemurafenib

#### Ở Ung thư đại tràng

- *KRAS/NRAS* dạng không có đột biến: thuốc cetuximab, panitumumab

#### Ở Ung thư buồng trứng

- Đột biến *BRCA1/2*: thuốc olaparib

#### Bất cứ loại ung thư dạng đặc nào

- Có fusion ở gene *NTRK 1/2/3*: thuốc entrectinib.

Một đặc điểm cần lưu ý là trong khi OncoGuide™ NCC Oncopanel là xét nghiệm được nghiên cứu và triển khai ở Nhật Bản, FoundationOne® CDx là xét nghiệm của công ty tại Hoa Kỳ. Vì thế, nếu sử dụng FoundationOne® CDx, mẫu mô bệnh phẩm sẽ được gửi sang Hoa Kỳ và toàn bộ quá trình phân tích “ướt” và “khô” đều được thực hiện và quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn Hoa Kỳ (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) [9]. Ngoài ra, FoundationOne® CDx chỉ sử dụng mẫu mô từ khối u và dùng databases có sẵn để sàng lọc các thay đổi gene có thể liên quan tới ung thư di truyền. Không dùng mẫu mô lành làm đối chứng cũng là một điểm khác với OncoGuide™ NCC Oncopanel nói trên.

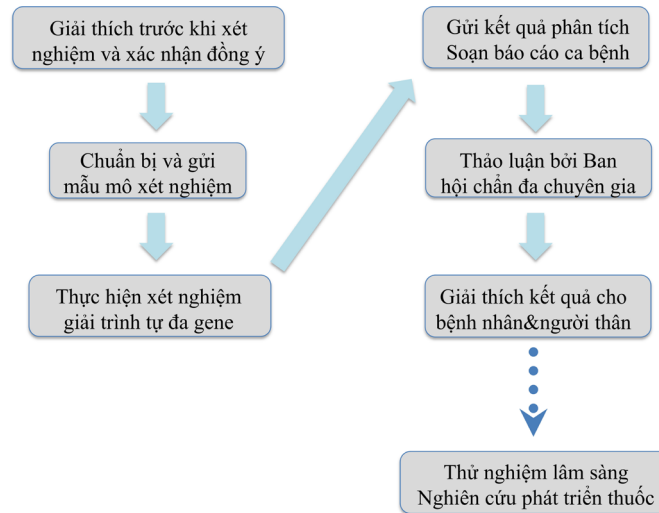
### 6. Đối tượng được xét nghiệm đa gene về ung thư dưới dạng bảo hiểm y tế

Tại thời điểm này, Chính phủ Nhật Bản quy định chỉ những bệnh nhân mắc ung thư dạng đặc **không có điều trị tiêu chuẩn** (như ung thư không rõ nguyên phát hoặc ung thư dạng hiếm) **hoặc không còn điều trị tiêu chuẩn** (ung thư đã/sắp lờn hết các thuốc hiện hành) mới thuộc diện được bảo hiểm đồng chi trả khi làm xét nghiệm đa gene nói trên. Ngoài ra, mỗi bệnh nhân chỉ được chọn 1 trong 2 loại xét nghiệm nói trên và chỉ được làm 1 lần trong đời. Bệnh nhân cũng cần có thể trạng còn ổn định, chức năng gan-thận còn đủ tốt, được bác sĩ phụ trách phán đoán là còn tiềm năng tiếp tục điều trị bằng hóa chất sau khi thực hiện xét nghiệm [10]. Đó là vì từ khi đăng ký xét nghiệm đến khi trả kết quả sau hội chẩn thường mất từ 4-8 tuần và nếu có thuốc tiềm năng thì cũng cần thêm 4-8 tuần nữa mới có thể bắt đầu điều trị; những bệnh nhân thể trạng kém quá thì không thể chờ và việc xét nghiệm sẽ không giúp ích cho người bệnh.

### 7. Chi trả bảo hiểm cho xét nghiệm đa gene về ung thư tại Nhật Bản

Nếu sử dụng xét nghiệm đa gene về ung thư với mục đích tìm hiểu thêm toàn diện về gene liên quan tới ung thư (Comprehensive Genomic Profiling), FoundationOne® CDx và OncoGuide™ NCC OncoPanel đều được tính theo bảo hiểm y tế là 56,000 điểm, tương đương khoảng 5,600 USD. Khi thực hiện xét nghiệm này, bệnh viện sẽ được bảo hiểm thanh khoản 8000 điểm (800 USD) vào thời điểm gửi mẫu tới công ty xét nghiệm, còn lại 48000 điểm (4800 USD) thì chỉ được thanh khoản sau khi quá trình phân tích kết thúc, kết quả được bàn luận tại Ban hội chẩn đa chuyên gia và được giải thích trực tiếp cho người bệnh. Giới đề xuất chính sách nhấn mạnh rằng quy định này được đưa ra để hạn chế việc thực hiện xét nghiệm vô tư trên những bệnh nhân thể trạng kém, không có lợi ích từ việc xét nghiệm như trình bày ở trên. Nếu bệnh viện không thể giải thích trực tiếp cho bệnh nhân (do bệnh nhân qua đời trước đó hoặc các lý do khác) thì số tiền 4800 USD sẽ trở thành gánh nặng tài chính của bệnh viện đó (bệnh viện bị lỗ).

Tuy nhiên, cũng cần nói thêm rằng quy định này có phần cứng nhắc và có thể gây một số khó khăn cho bệnh nhân lần bệnh viện trong mùa dịch COVID-19 vì không chấp nhận hình thức gặp bệnh nhân qua video call (Telemedicine). Ngoài ra, cần lưu ý là nếu sử dụng xét nghiệm FoundationOne® CDx với mục đích là chẩn đoán cặp đôi, tức tìm thuốc nhắm đích cụ thể cho biomarker cụ thể định sẵn (Companion diagnostics-Targeted therapy), số tiền được bảo hiểm thanh toán sẽ chỉ từ 2,100~6,250 điểm, tương đương 210-625 USD/lần xét nghiệm (tùy theo loại ung thư và biomarker). Trong tình huống này, có sự chênh lệch lớn giữa chi phí xét nghiệm thực tế và chi phí được bảo hiểm hoàn trả; bệnh viện sẽ bị lỗ, nên các bác sĩ rất ít khi chọn dùng xét nghiệm với mục đích này [9]. Các ban hội chẩn đa chuyên gia cũng khuyến nghị dùng các



Hình 1. Quy trình thực hiện xét nghiệm đa gene về ung thư

xét nghiệm khác để không tăng thêm gánh nặng hội chẩn hằng tuần.

### 8. Quy trình thực hiện xét nghiệm đa gene về ung thư

Như mô tả ở Hình 1, quy trình xét nghiệm đa gene về ung thư có thể được chia thành các bước là: Giải thích trước khi xét nghiệm → Xác nhận đồng ý xét nghiệm → Chuẩn bị mẫu mô xét nghiệm và chuyển phát tới công ty → thực hiện phân tích mẫu → Làm báo cáo ca bệnh → Thảo luận tại Ban hội chẩn đa chuyên gia → Giải thích kết quả và bàn về chiến lược điều trị với bệnh nhân. Tại Nhật, sau khi C-CAT được thành lập thì quy trình nói trên có thay đổi một chút, là song song với việc công ty gửi báo cáo phân tích gene đến bệnh viện phụ trách, C-CAT cũng sẽ gửi kết quả biện luận độc lập tới bệnh viện để tham khảo, đối với những ca bệnh đồng ý chia sẻ thông tin với C-CAT. Qua cách đó, C-CAT thu thập thông tin của bệnh nhân toàn quốc để làm cơ sở dữ liệu lớn quốc gia (Big Data) có liên kết thông tin về các đột biến gene với thông tin lâm sàng [10]. Trên thực tế, hầu hết ca bệnh đều đồng ý tham gia vào network này vì nếu không dùng bản biện luận kết quả từ C-CAT thì sẽ không được bảo hiểm hoàn trả chi phí 48,000 điểm.

### 9. Xét nghiệm đa gene về ung thư: một số lưu ý quan trọng

#### 9.1. Quản lý chất lượng mẫu

Việc quản lý chất lượng mẫu mô là cực kỳ quan trọng để xét nghiệm được thực hiện trôi chảy và chính xác. Tháng 3 năm 2018, Hiệp hội Giải phẫu bệnh Nhật Bản đã công khai phiên bản đầu tiên của “Quy chuẩn về xử lý mẫu mô cho xét nghiệm gene về ung thư”, xin được giới thiệu sơ lược như bên dưới [17].

#### • Lấy mẫu

Mẫu mô được cắt lấy qua phẫu thuật phải được nhanh chóng cho vào tủ lạnh 4°C để bảo quản, và mang đi cố

định với dung dịch formalin trong vòng 1 tiếng, muộn nhất là 3 tiếng. Mẫu sinh thiết cần được cố định ngay.

#### • Cố định

Sử dụng dung dịch formalin trung tính 10%, với lượng nhiều hơn thể tích khối mô ít nhất là 10 lần. Thời gian cố định mẫu là từ 6~48 tiếng ở nhiệt độ phòng. Đối với những mẫu cần khử canxi (như mô xương, mô răng...), nên dùng dung dịch Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA).

#### • Môi trường bảo quản

Sau khi mẫu được đúc thành khối nền (formalin-fixed paraffin-embedded block, FFPE block), cần bảo quản khối nền này ở nơi có nhiệt độ vừa-thấp và khô ráo. Không nên bảo quản dưới dạng lam/slide bệnh phẩm (chưa nhuộm) mà nên cắt và làm lam mới khi cần mang mẫu đi xét nghiệm.

#### • Thời gian bảo quản

Đối với khối nền, nên dùng những khối trong vòng 3 năm kể từ ngày lấy mẫu.

#### • Chuẩn bị mẫu cho xét nghiệm gene

Cần bác sĩ giải phẫu bệnh lý có kinh nghiệm chọn đúng vùng khối u để mang đi xét nghiệm gene, dựa trên những thông tin ghi lại lúc chẩn đoán giải phẫu bệnh ban đầu và tiêu bản/lam nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) lúc đó. Hạn chế dùng những vùng không phải là ung thư như có xuất huyết, hoại tử hay nhiều tế bào viêm. Một điểm quan trọng cần lưu ý là ước lượng **tỉ lệ nhân tế bào ung thư** có trong mẫu xét nghiệm nên nhiều hơn 20% để tăng cơ hội phát hiện đột biến gene liên quan [9,10]. Trong nhiều tình huống, cần chuẩn bị ít nhất 10 lam chứa mẫu mô kích thước hơn 25 mm<sup>2</sup>, độ dày 4-5 μm thì mới đủ điều kiện chạy giải trình tự. Nếu không đủ, công ty sẽ liên lạc yêu cầu gửi thêm mẫu.

Cũng xin lưu ý thêm rằng cần **tỉ lệ nhân tế bào ung thư** (tỉ lệ giữa tổng diện tích nhân của các tế bào ung thư chia cho diện tích tổng số tế bào có nhân trong mẫu) có thể bị nhầm lẫn với **tỉ lệ tế bào ung thư** (tỉ lệ tế bào ung thư trong toàn bộ diện tích mẫu mô) và cần thống nhất khái niệm này giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh. Vì xét nghiệm có thể không thực hiện được vì chất lượng mẫu kém, cần giải thích trước với bệnh nhân về điều này để không gặp rắc rối về sau.

### 9.2. Thời gian trả kết quả

Các bác sĩ cần nắm thời gian trả kết quả hay Turnaround time (TAT), tính từ lúc gửi bệnh phẩm tới lúc nhận kết quả giải trình tự. Thời gian cần thiết cho xét nghiệm đa gene về ung thư thường là từ 2-4 tuần [9]. Nếu bao gồm cả thời gian đệ trình lên Ban hội chẩn đa chuyên gia thì thời gian từ lúc gửi bệnh phẩm tới lúc trả kết quả cho người bệnh là từ 4-8 tuần. Các bác sĩ cũng phải giải thích điều này trước để bệnh nhân khỏi nóng lòng chờ.

### 9.3. Mức độ bằng chứng của thuốc đề nghị

Tùy vào loại ung thư và loại xét nghiệm đa gene cụ thể mà tỉ lệ phát hiện ra đột biến gene, thay đổi gene có thể giúp ích cho việc lựa chọn thuốc điều trị (actionable mutation) dao động trong khoảng 27%-36% theo các báo cáo ngoài Nhật Bản [18-19] và 45%-60% theo báo cáo từ Nhật Bản [20-23]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng ý nghĩa về mặt lâm sàng-điều trị và mức độ bằng chứng (Evidence Level) liên quan đến mỗi một actionable mutation có thể khác nhau rất lớn. Đó là lý do mà những đột biến này cần được Ban hội chẩn đa chuyên gia bàn luận kỹ về việc nên đề nghị dùng thuốc tương thích hay không.

Vào tháng 10 năm 2017, Liên minh 3 Hiệp hội chuyên khoa về ung thư tại Nhật Bản (Hiệp hội Ung thư học,

Hiệp hội điều trị ung thư và Hiệp hội ung thư lâm sàng) đã cùng đề xuất hướng dẫn về khám chữa bệnh liên quan tới sử dụng xét nghiệm giải trình tự đa gene về ung thư, trong đó có định nghĩa rõ ràng về mức độ bằng chứng cho các actionable mutation. Tại thời điểm này, trên trường quốc tế chưa có đồng thuận về phân loại mức độ bằng chứng nhưng xin được so sánh bảng phân loại ở Nhật Bản [10] và Hoa Kỳ [24] qua Bảng 3. Về nguyên tắc, chỉ những đột biến gene có mức độ bằng chứng A, B, hoặc C thì Ban hội chẩn đa chuyên gia mới khuyến nghị hoặc đề xuất cân nhắc sử dụng thuốc nhắm đích. Vì tiếp cận thuốc mới vẫn là một bài toán chưa được giải quyết, trên thực tế, tỉ lệ ca bệnh được kết nối với điều trị mới là 10-15% (xem phần sau). Đây cũng là một điểm quan trọng cần giải thích với người bệnh trước khi làm xét nghiệm để họ chuẩn bị tinh thần và không quá thất vọng.

### 9.4. Những phát hiện phụ

Trong xét nghiệm đa gene về ung thư, việc phân tích đột biến gene xảy ra trong khối u để tìm thuốc điều trị thích hợp là **mục tiêu chính** và những phát hiện theo mục tiêu này được gọi là **phát hiện chính**. Tuy nhiên, việc xét nghiệm gene đôi khi tìm thấy những đột biến liên quan tới bệnh ung thư di truyền, gọi là **phát hiện phụ** (secondary findings). Đây là những đột biến trong tế bào sinh dục, có thể di truyền trong gia đình của người bệnh. Tỉ lệ báo cáo về phát hiện phụ khác nhau khá nhiều tùy vào loại xét nghiệm đa gene sử dụng. Theo các báo cáo tới thời điểm này, chúng dao động trong khoảng 3.0%-12.6%, và đây cũng là một chi tiết cần giải thích với người bệnh trước khi làm xét nghiệm [25-29].

Ở xét nghiệm OncoGuide™ NCC OncoPanel, vì có sử dụng mô lành (mẫu máu) làm đối chiếu, báo cáo sẽ cho biết đột biến gene liên quan có thuộc 13 loại bệnh ung thư di truyền phổ biến hay không. Trong khi đó, ở

**Bảng 3.** Phân loại mức độ bằng chứng liên quan tới các actionable mutations

| Tiêu chuẩn                                                                                                                                                         | Nhật Bản | Hoa Kỳ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| Có thuốc được phê chuẩn trong nước cho đúng loại ung thư đó                                                                                                        | A        |        |
| Có thuốc được FDA (Hoa Kỳ) chuẩn thuận cho đúng loại ung thư đó                                                                                                    | A        | A      |
| Có chỉ dẫn rõ trong hướng dẫn điều trị dành cho loại ung thư đó                                                                                                    | A        | A      |
| Có số liệu thống kê với độ tin cậy cao từ meta-analysis và thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng thuốc ở loại ung thư đó và có ý kiến đồng thuận từ các chuyên gia   | B        | B      |
| Có thuốc được FDA chuẩn thuận cho loại ung thư khác                                                                                                                | C        | C      |
| Có số liệu thống kê với độ tin cậy cao từ meta-analysis và thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng thuốc ở loại ung thư khác và có ý kiến đồng thuận từ các chuyên gia | C        |        |
| Có số liệu về tính hiệu quả của thuốc qua các thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu nhỏ                                                                                   | C        | C      |
| Có báo cáo ca bệnh lẻ tẻ về tính hiệu quả của thuốc                                                                                                                | D        |        |
| Có báo cáo về tính hiệu quả của thuốc qua các thí nghiệm tiền lâm sàng (in vitro, in vivo)                                                                         | E        | D      |
| Được biết tới là có liên quan tới quá trình hình thành bệnh ung thư                                                                                                | F        |        |
| Được biết là có liên quan tới sự kháng thuốc điều trị                                                                                                              | R        |        |

xét nghiệm FoundationOne® CDx, vì chỉ dùng mẫu mô bệnh phẩm nên khả năng này không được biết rõ và bác sĩ sẽ cân thảo luận với bệnh nhân để lấy mẫu máu xét nghiệm thêm khi có nghi ngờ về bệnh ung thư di truyền (Bảng 2) [9,10].

Nếu việc làm này dẫn đến chẩn đoán bệnh ung thư di truyền có phương pháp điều trị hoặc tầm soát hiệu quả, đó sẽ là lợi ích về sức khỏe đối với bệnh nhân và người cùng huyết thống của họ. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc biết về một nguy cơ không rõ ràng có thể dẫn đến lo lắng căng thẳng quá mức và có thể là cả chương trình tầm soát định kỳ không cần thiết. Bác sĩ cần giải thích rõ những lợi hại liên quan tới “Quyền được biết” và “Quyền không biết” để người bệnh cân nhắc cùng gia đình trước khi thực hiện xét nghiệm. Ngoài ra, bác sĩ cũng cần liên kết với những chuyên gia về di truyền và bệnh di truyền để bệnh nhân và người thân nhận được tư vấn thích hợp, kịp thời [10, 30].

### 10. Xét nghiệm đa gene về ung thư: kỳ vọng và thực trạng

Cho tới thời điểm này, đã có nhiều nghiên cứu hồi cứu (retrospective study) và báo cáo chuỗi ca bệnh (case series) gợi ý rằng cách tiếp cận dựa trên xét nghiệm đa gene về ung thư có thể cải thiện tiên lượng so với cách tiếp cận thông thường [31-36]. Tuy nhiên, thử nghiệm lâm sàng pha II ngẫu nhiên có đối chứng (SHIVA trial) đã không chứng minh được tính hữu dụng của tiếp cận này. [37]. Các chuyên gia nói rằng việc chọn lựa ca bệnh, thời điểm làm xét nghiệm, và khả năng tiếp cận thuốc nhắm đích là những yếu tố ảnh hưởng lớn tới hiệu quả điều trị và đang kỳ vọng vào kết quả của các thử nghiệm mới.

Một thử thách khác của tiếp cận này là hiện nay, Chính phủ Nhật Bản chỉ cho phép thực hiện xét nghiệm đa gene ở những tình huống không có điều trị tiêu chuẩn hoặc (dự đoán) không còn điều trị tiêu chuẩn, đồng nghĩa với việc dù có tìm ra đột biến gene được đề xướng dùng thuốc điều trị thì thuốc đó cũng sẽ ở dạng KHÔNG ĐƯỢC bảo hiểm chi trả. Đây là gánh nặng tài chính đối với nhiều bệnh nhân vì chi phí điều trị sẽ có thể lên đến 3000-8.000 USD/tháng (tùy thuốc). Nếu có các thử nghiệm lâm sàng tương ứng với thuốc đề xướng mà bệnh nhân đủ điều kiện tham gia được thì rất tốt, nhưng cũng cần nói thêm rằng không phải bệnh nhân nào cũng đủ điều kiện sức khỏe để tham gia thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, việc đi đến một bệnh viện khác ở quá xa cũng sẽ kèm theo những trở ngại khác.

Theo một báo cáo ở Nhật Bản, tỉ lệ thực sự được kết nối với điều trị mới (được dùng thuốc thực tế) khi theo tiếp cận cá nhân hóa này là 10%-15% [18, 20, 23, 38, 39]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng đây là con số ghi nhận tại các bệnh viện và trung tâm ung thư lớn, nơi có nhiều thử nghiệm lâm sàng “đợi sẵn” cho người bệnh.

Vì số thử nghiệm lâm sàng với thuốc nhắm đích ở Nhật Bản ít hơn nhiều so với Hoa Kỳ (304 so với 5564 theo số liệu năm 2018), một số chuyên gia trong lĩnh vực này đã nhấn mạnh nhu cầu mở thêm các thử nghiệm lâm sàng dạng giỏ (Basket trial) và mở rộng chương trình hỗ trợ nhân đạo cho người bệnh (Patient-Proposed Healthcare Services and Compassionate Use Program). Basket trial là thử nghiệm lâm sàng trong đó những người mắc bệnh ung thư dạng khác nhau (ví dụ: ung thư phổi, ung thư đại tràng, ung thư tuyến giáp,...) nhưng có cùng một loại biomarker (ví dụ: *BRAF\_V600*) sẽ được tập hợp lại và chữa bằng cùng một loại thuốc nhắm đích (ví dụ: Vemurafenib). Tiếp cận như Single Patient IND tại Hoa Kỳ cũng là một giải pháp để tăng cơ may được chữa bằng thuốc được cá nhân hóa theo đặc điểm của người bệnh.

### Kết luận

Xét nghiệm đa gene về ung thư đã được phê chuẩn dùng trong bảo hiểm y tế tại Nhật Bản, góp phần tăng tốc việc triển khai điều trị ung thư chính xác, được cá nhân hóa theo đột biến gene của người bệnh. Tuy nhiên, một số vấn đề cũ vẫn còn ngôn ngang, trong khi những thử thách mới đang xuất hiện cần giải quyết sớm. Tại thời điểm này, tỉ lệ bệnh nhân nhận được lợi ích từ xét nghiệm đa gene về ung thư vẫn còn hạn chế, và các bác sĩ điều trị cần nắm rõ tình trạng của người bệnh, bao gồm dự đoán tiên lượng để cùng ra quyết định thích hợp về việc xét nghiệm.

### Tài liệu tham khảo

- [1] Zimmer K, Kocher F, Spizzo G, Salem M, Gastl G, Seeber A. Treatment According to Molecular Profiling in Relapsed/Refractory Cancer Patients: A Review Focusing on Latest Profiling Studies. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:447-53.
- [2] URL: <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0013.html>
- [3] Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:61.
- [4] Guo Y, Cao R, Zhang X, Huang L, Sun L, Zhao J, et al. Recent Progress in Rare Oncogenic Drivers and Targeted Therapy For Non-Small Cell Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:10343-60.
- [5] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.
- [6] Lange AM, Lo HW. Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4).
- [7] Ewalt MD, West H, Aisner DL. Next Generation

- Sequencing-Testing Multiple Genetic Markers at Once. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1076.
- [8] Froyen G, Maes B. Clinical Validation of Targeted Solid Tumor Profiling. *Methods Mol Biol.* 2019;1908:73-87.
- [9] 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引
- [10] URL:  
[https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=40](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=40)
- [11] 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス
- [12] URL:  
<https://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20200106.html>
- [13] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- [14] URL: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- [15] URL: <http://oncokb.org>
- [16] URL: <https://civcdb.org/home>
- [17] URL: <https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/>
- [18] 武藤 学. がんクリニカルシーケンス：パネル検査から全ゲノムシーケンスへの転換. *Medical Science Digest* 2018; 44 (12) : 659.
- [19] ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程
- [20] URL:  
[http://pathology.or.jp/genome\\_med/pdf/textbook.pdf](http://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf)
- [21] Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703-13.
- [22] Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProFiLER trial. *Ann Oncol.* 2019;30(5):757-65.
- [23] Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, Kamada M, Nakatsui M, Sakuma T, et al. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 2017;108(7):1440-6.
- [24] Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, Yoshida H, Kubo T, Kato M, et al. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer.* 2016;15(1):73.
- [25] Naito Y, Takahashi H, Shitara K, Okamoto W, Bando H, Kuwata T, et al. Feasibility study of cancer genome alterations identified by next generation sequencing: ABC study. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(6):559-64.
- [26] Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019;110(4):1480-90.
- [27] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23
- [28] Dumbrava EI, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Shaw K, Lu K, et al. Expanded analysis of secondary germline findings from matched tumor/normal sequencing identifies additional clinically significant mutations. *JCO Precis Oncol.* 2019;3.
- [29] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(5):443-53.
- [30] Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, Prasad M, Walsh M, Zehir A, et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):104-11.
- [31] Seifert BA, O'Daniel JM, Amin K, Marchuk DS, Patel NM, Parker JS, et al. Germline Analysis from Tumor-Germline Sequencing Dyads to Identify Clinically Actionable Secondary Findings. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4087-94.
- [32] Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Bailey AM, Strong L, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Ann Oncol.* 2016;27(5):795-800.
- [33] ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：がん遺伝子パネル検査を中心に（改訂版）
- [34] URL:  
<https://www.amed.go.jp/content/000045427.pdf>
- [35] Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, et al. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(4):743-52.
- [36] Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, Niland EE, Parsley ME, Ferguson ME, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget.* 2016;7(35):56491-500.
- [37] Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med.* 2019;25(5):751-8.
- [38] Wheler JJ, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer Therapy Directed by



- Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res.* 2016;76(13):3690-701.
- [39] Stockley TL, Oza AM, Berman HK, Leighl NB, [40] with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. *Genome Med.* 2016;8(1):109.
- [41] Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019;25(5):744-50.
- [42] Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1324-34.
- Knox JJ, Shepherd FA, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes
- [43] Sohal DP, Rini BI, Khorana AA, Dreicer R, Abraham J, Procop GW, et al. Prospective Clinical Study of Precision Oncology in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3).
- [44] André F, Bachelot T, Commo F, Campone M, Arnedos M, Dieras V, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol.* 2014;15(3):267-74.

**Phụ lục 1. Những loại xét nghiệm đa gene ở Nhật Bản**

| Panel test               | No. of targeted genes | Enrichment approach | Tumor mutation burden | FDA approval | PMDA approval | References                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OncoPrint Dx Target Test | 23 genes              | Amplicon            | -                     | Yes          | Yes           | <a href="https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/brochures/oncomine-dx-target-test-flyer.pdf">https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/brochures/oncomine-dx-target-test-flyer.pdf</a>                                                             |
| MSK-IMPACT               | 468 genes             | Capture             | Yes                   | Yes          | -             | 36                                                                                                                                                                                                                                                              |
| FoundationOne CDx        | 324 genes             | Capture             | Yes                   | Yes          | -             | <a href="https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg12iY8/e3a9b0456e-d71a55d2e4480374695d95/FoundationOne_CDx.pdf">https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg12iY8/e3a9b0456e-d71a55d2e4480374695d95/FoundationOne_CDx.pdf</a> |
| NCC Oncopanel            | 114 genes             | Capture             | -                     | -            | -             | <a href="https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000179757.pdf">https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000179757.pdf</a>                                                                         |
| Todai OncoPanel          | 464 genes             | Capture             | -                     | -            | -             | <a href="http://todaioncopanel.umin.jp/#sec01">http://todaioncopanel.umin.jp/#sec01</a>                                                                                                                                                                         |
| CANCERPLEX               | 435 genes             | Capture             | Yes                   | -            | -             | 56                                                                                                                                                                                                                                                              |
| OncoPrime                | 223 genes             | Unknown             | -                     | -            | -             | 73                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PleSision                | 160 genes             | Unknown             | -                     | -            | -             | <a href="http://www.hosp.keio.ac.jp/st/cancer/info/20180529_2.pdf">http://www.hosp.keio.ac.jp/st/cancer/info/20180529_2.pdf</a>                                                                                                                                 |
| OmniSeq Advance          | 144 genes             | Amplicon            | Yes                   | -            | -             | 74                                                                                                                                                                                                                                                              |
| P5 report                | 52 genes              | Unknown             | -                     | -            | -             | <a href="http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/koganzai/P5report/">http://www.okayama-u.ac.jp/user/hos/koganzai/P5report/</a>                                                                                                                                     |

-, No data; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan).