

ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI NGS TRONG Y HỌC CÁ THỂ HÓA

TS BS NGUYỄN DUY SINH
Viện Di Truyền Y Học – Gene Solutions

Nội dung trình bày

1. GIỚI THIỆU VỀ Y HỌC CHÍNH XÁC- CÁ THỂ HÓA
2. GIỚI THIỆU VỀ Y HỌC HỆ GENE
3. ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI TRONG SẢN KHOA
4. ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI TRONG UNG THƯ

Traditional Medicine



Therapy (mainly Rx)



Adverse Event



No Benefit

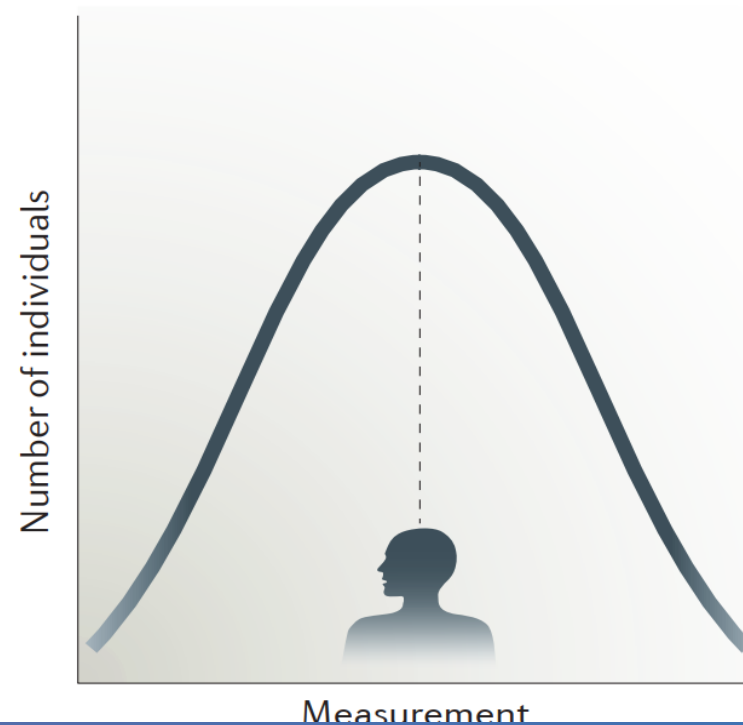


Benefit

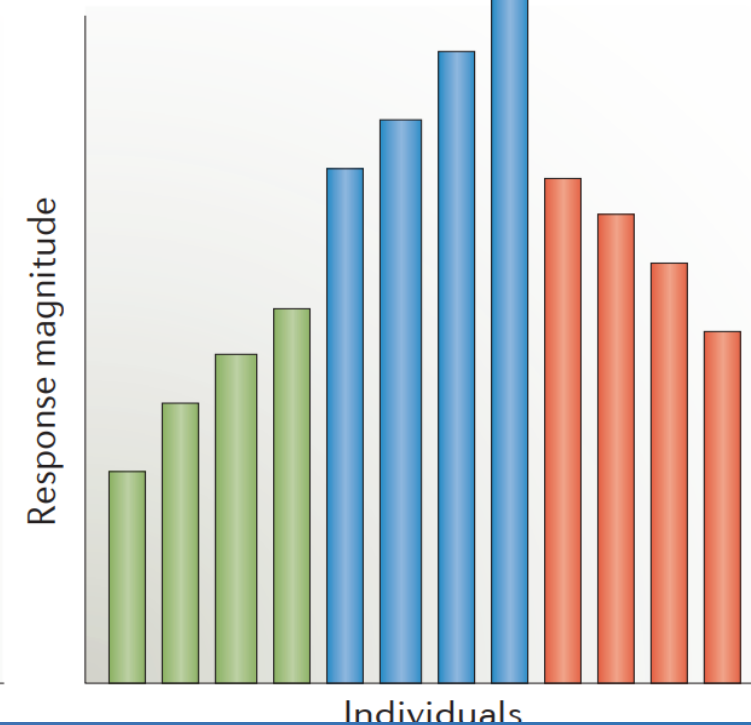
a Biological continuum of disease

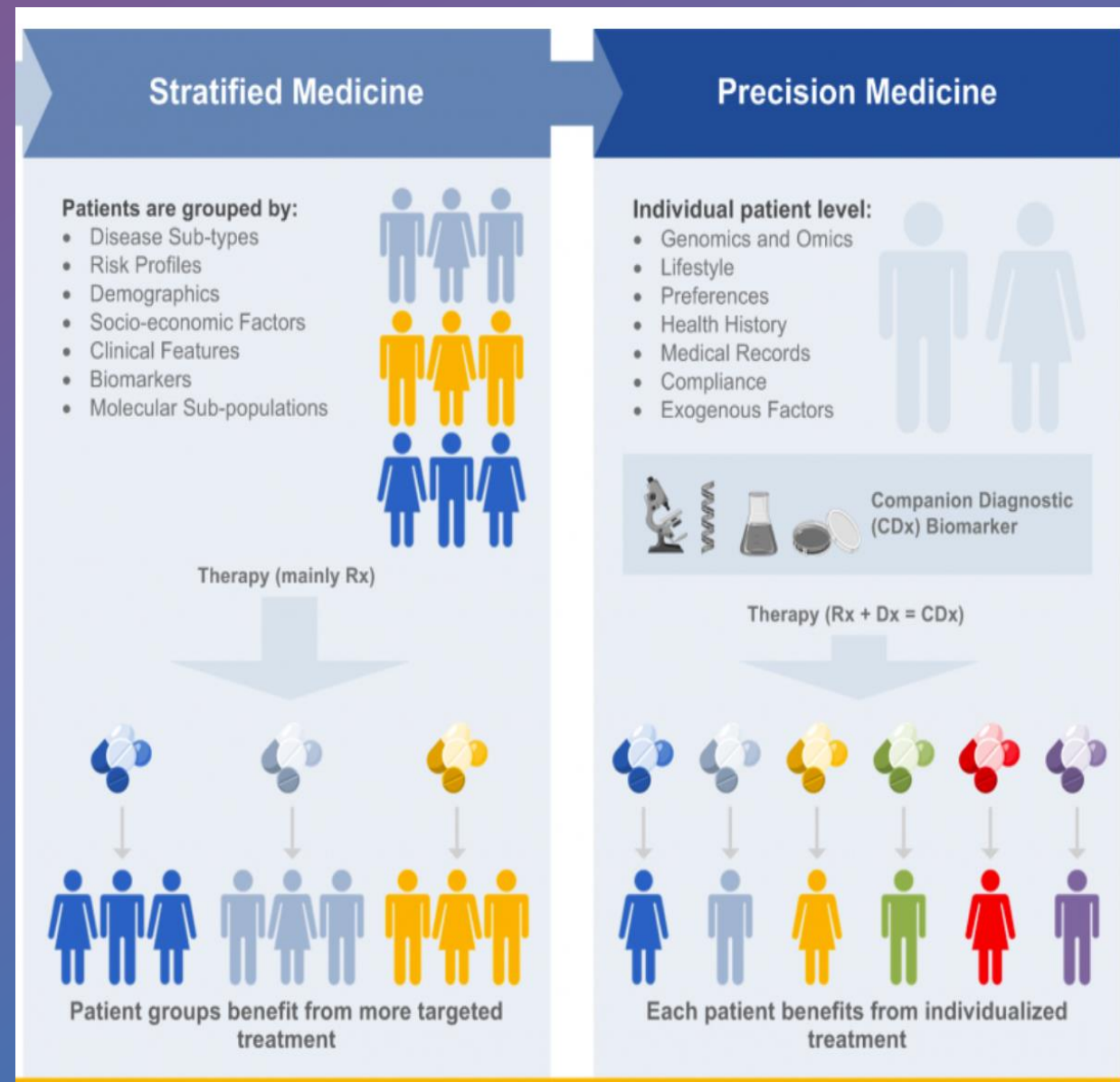
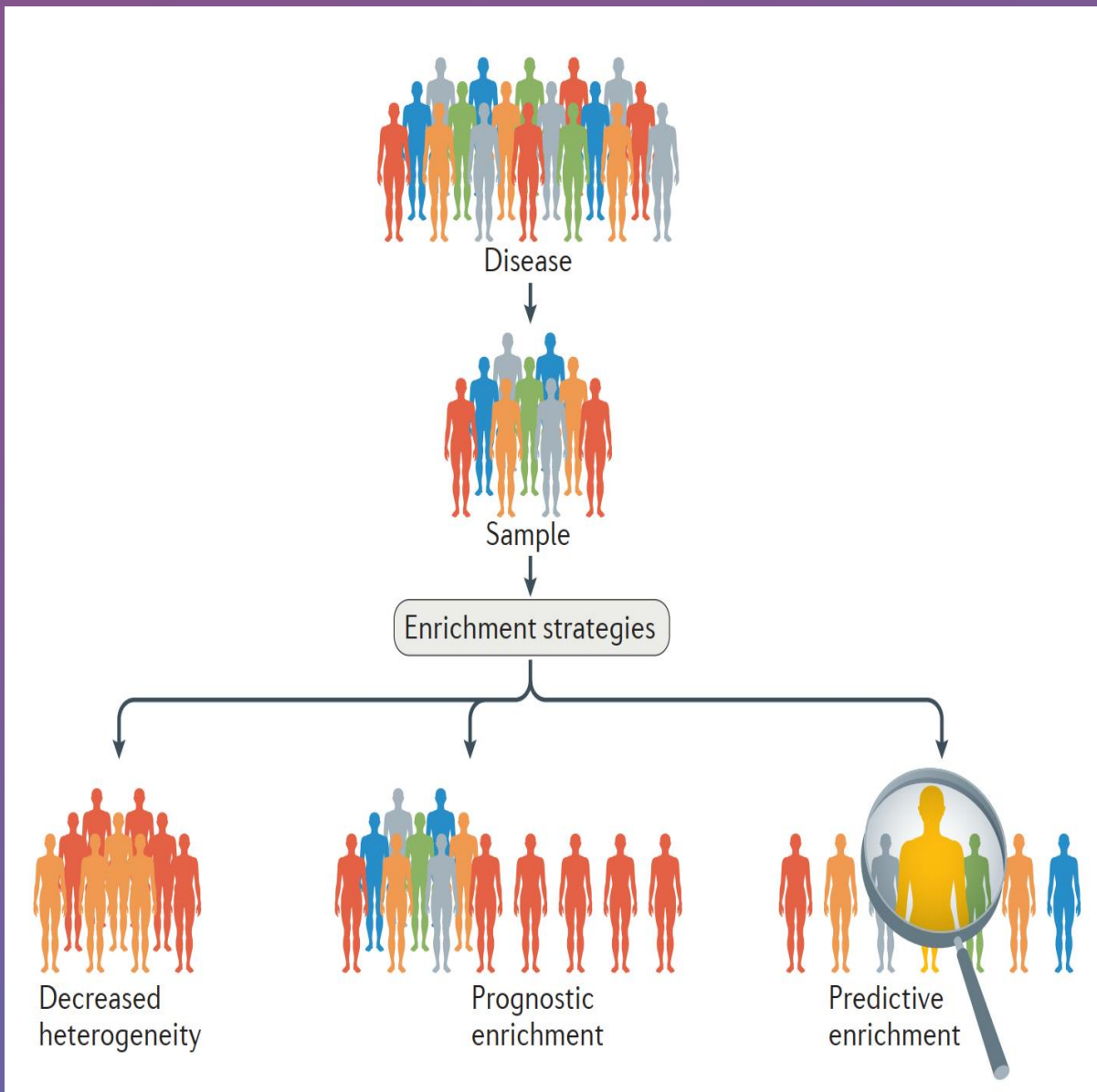


b Current approach of clinical trials



c Individual variation in the response to treatment



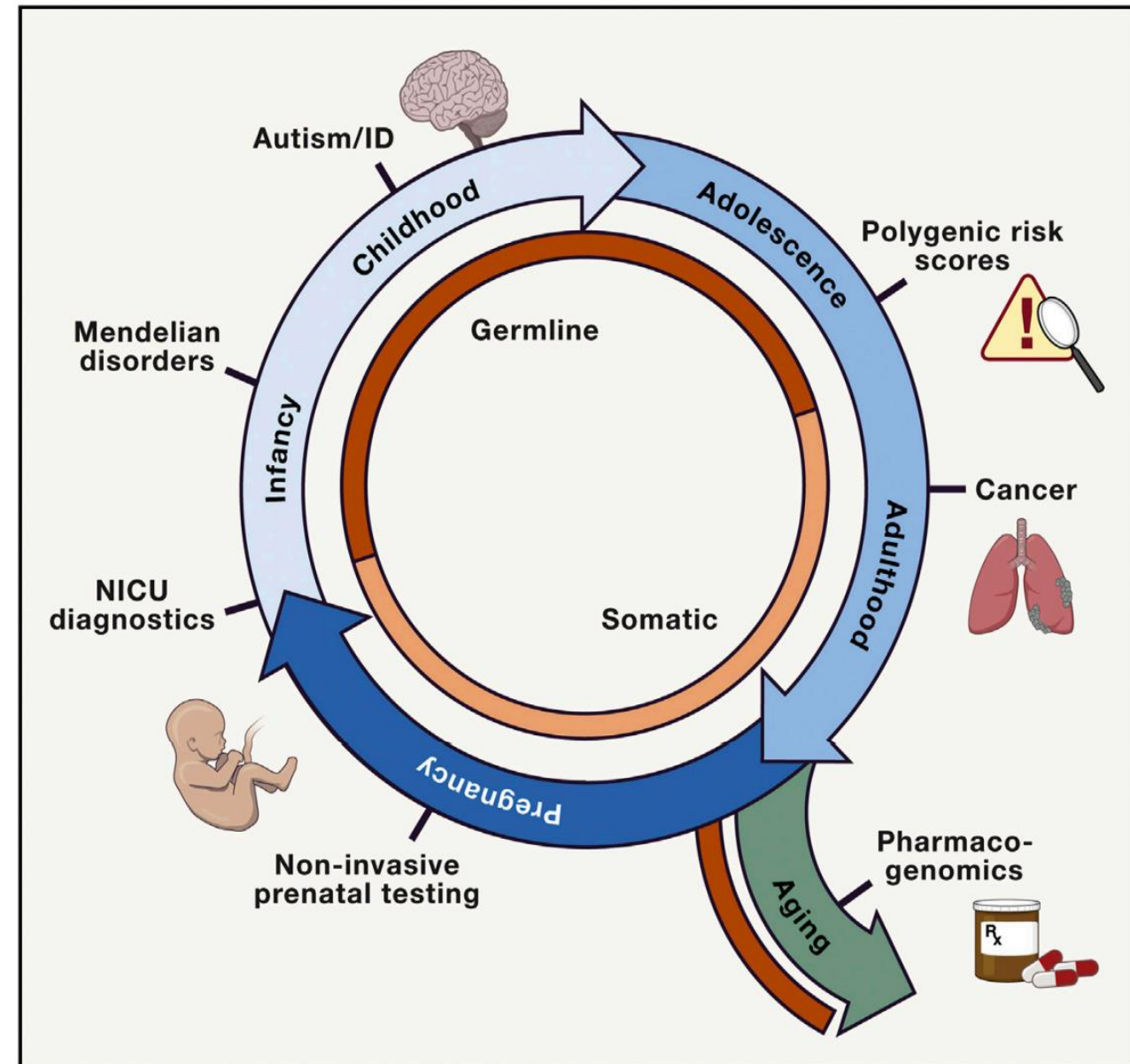


Y HỌC HỆ GENE (GENOMIC MEDICINE) TRONG VÒNG ĐỜI CON NGƯỜI

Y HỌC HỆ GENE

Việc sử dụng công nghệ thông tin và công nghệ gen (ví dụ: giải trình tự gen, bao gồm toàn bộ bộ gen và exome hoặc đa gen) để **xác định nguy cơ và khuynh hướng bệnh**, chẩn đoán và tiên lượng cũng như lựa chọn và ưu tiên các **lựa chọn điều trị, phòng ngừa**.

Curr. Drug Metab. 15, 209–217 (2014).



GIỚI THIỆU Y HỌC HỆ GENE (GENOME MEDICINE))

Common practice Rapidly evolving

Analyses

Sample types

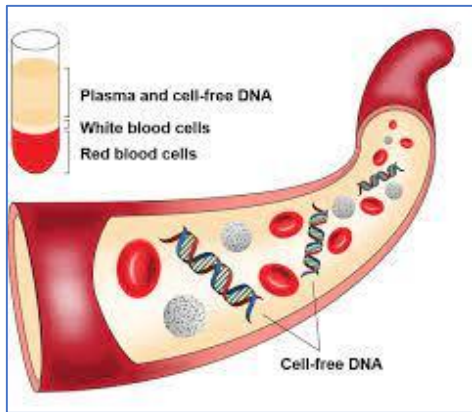
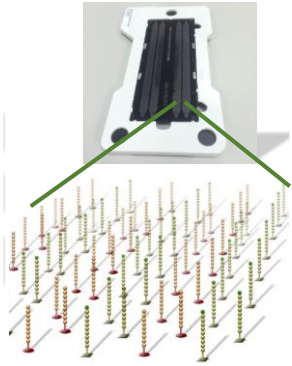
DNA	Individual genes	Sets of genes	Exome	Genome	Methylome	Tissue/Cytology
RNA	Individual transcripts	Sets of transcripts	Transcriptome			Frozen tissue Blood Cerebrospinal fluid Urine
Protein	Individual proteins	Sets of proteins	Proteome		Phosphoproteome	

Requirements

- ↑ Resources needed
- ↑ Potential for novel information
- ↑ Importance of pattern recognition

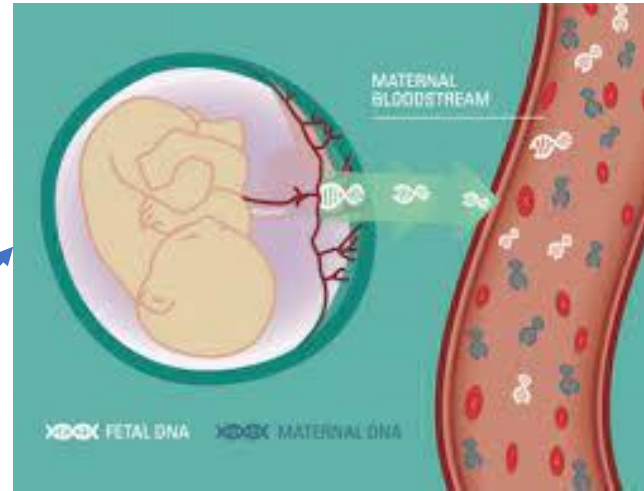
Journal of Internal Medicine, 2023, 294; 455–481

CÔNG NGHỆ DNA NGOẠI BÀO (CELL-FREE DNA): XÉT NGHIỆM KHÔNG XÂM LẤN

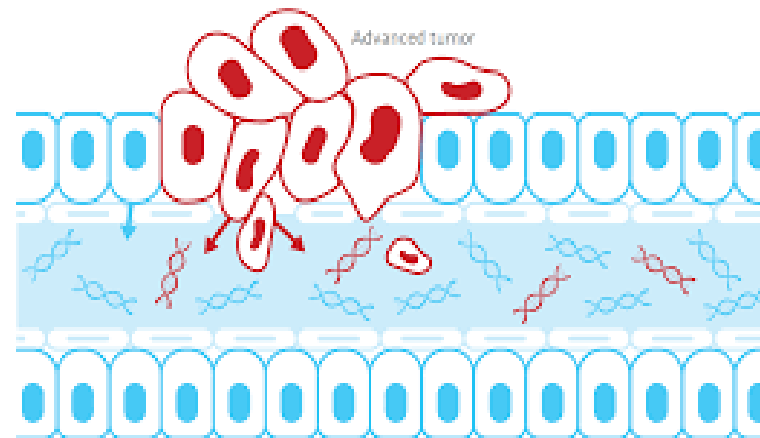


- Không xâm lấn
- An toàn, đơn giản
- Độ chính xác cao

Thách thức: lượng DNA ngoại bào mục tiêu rất thấp trong máu



Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)
(fetal DNA: 5%)



Cancer liquid biopsy (STL)

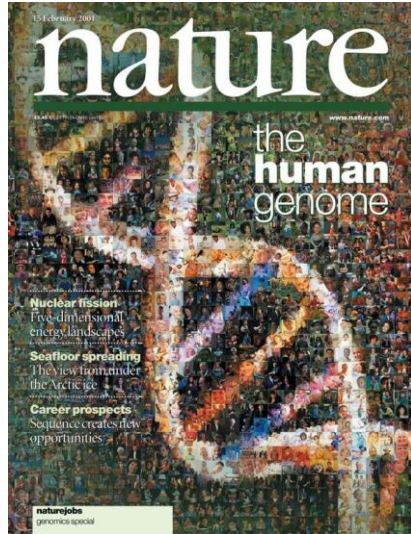
- Late stage (ctDNA: 1%)
- Early stage (ctDNA: 0.05%)

× Circulating normal DNA × Circulating tumor DNA
■ Bloodstream ■ Circulating tumor cell

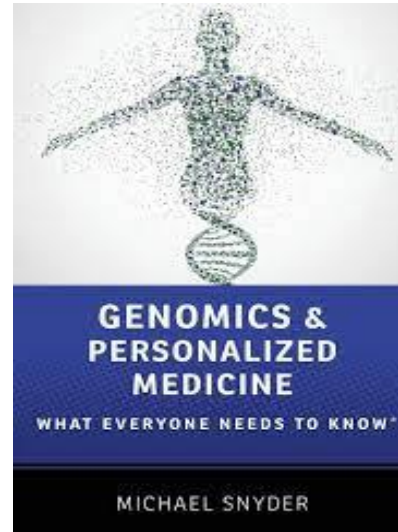
Công nghệ DNA ngoại bào là cách tiếp cận hợp lý về chi phí và hiệu quả cho người Việt Nam

NGHIÊN CỨU VỀ GENE/DI TRUYỀN ĐÃ VÀ ĐANG THAY ĐỔI THỰC HÀNH Y KHOA

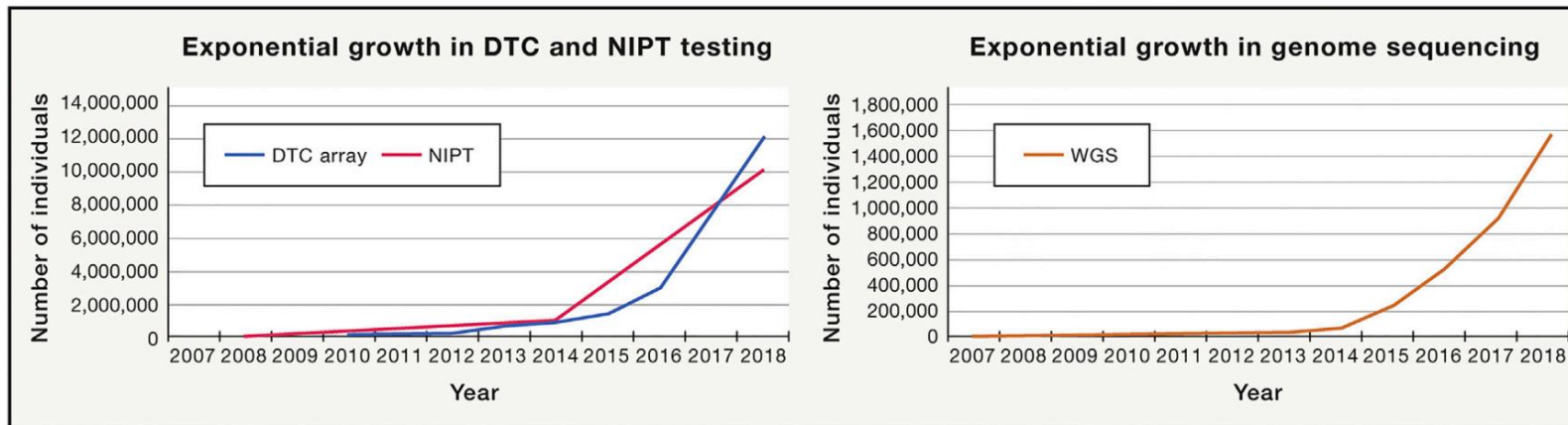
Human Genome Project 1990 - 2003



Y học Hệ Gen



Hệ Gen phục vụ Sức khoẻ Cộng Đồng



HỆ THỐNG TRUNG TÂM XÉT NGHIỆM NGS CỦA GS TẠI ĐÔNG NAM Á

TIỀN PHONG CHUẨN HÓA CHẤT LƯỢNG QUỐC TẾ TRUNG TÂM XÉT NGHIỆM NGS TẠI VIỆT NAM



1,000,000+
Xét nghiệm cho thai phụ

50,000+
Xét nghiệm cho chẩn đoán bệnh nhi

40,000+
Xét nghiệm cho hỗ trợ điều trị ung thư

33,000+
Cho tầm soát dự phòng ung thư

40+
Nghiên cứu được công bố trên thế giới

EMQN



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

**MGJ-GENE SOLUTIONS GROUP,
TRUNG TÂM XÉT NGHIỆM
DI TRUYỀN Y HỌC NGS⁽¹⁾
ĐẦU TIÊN TẠI VIỆT NAM
ĐẠT CHỨNG NHẬN CAP⁽²⁾**



CAP
ACCREDITED ✓
COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS



COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS
Laboratory Quality Solutions

(*) Giải trình tự gen thế hệ mới
(**) Hiệp hội các chuyên gia cận lâm sàng và giải phẫu bệnh Hoa Kỳ

ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI TRONG SẢN KHOA

CÁC PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC TRƯỚC SINH

XÉT NGHIỆM SINH HÓA

Thực hiện từ tuần thai 11 – 13: Double Test

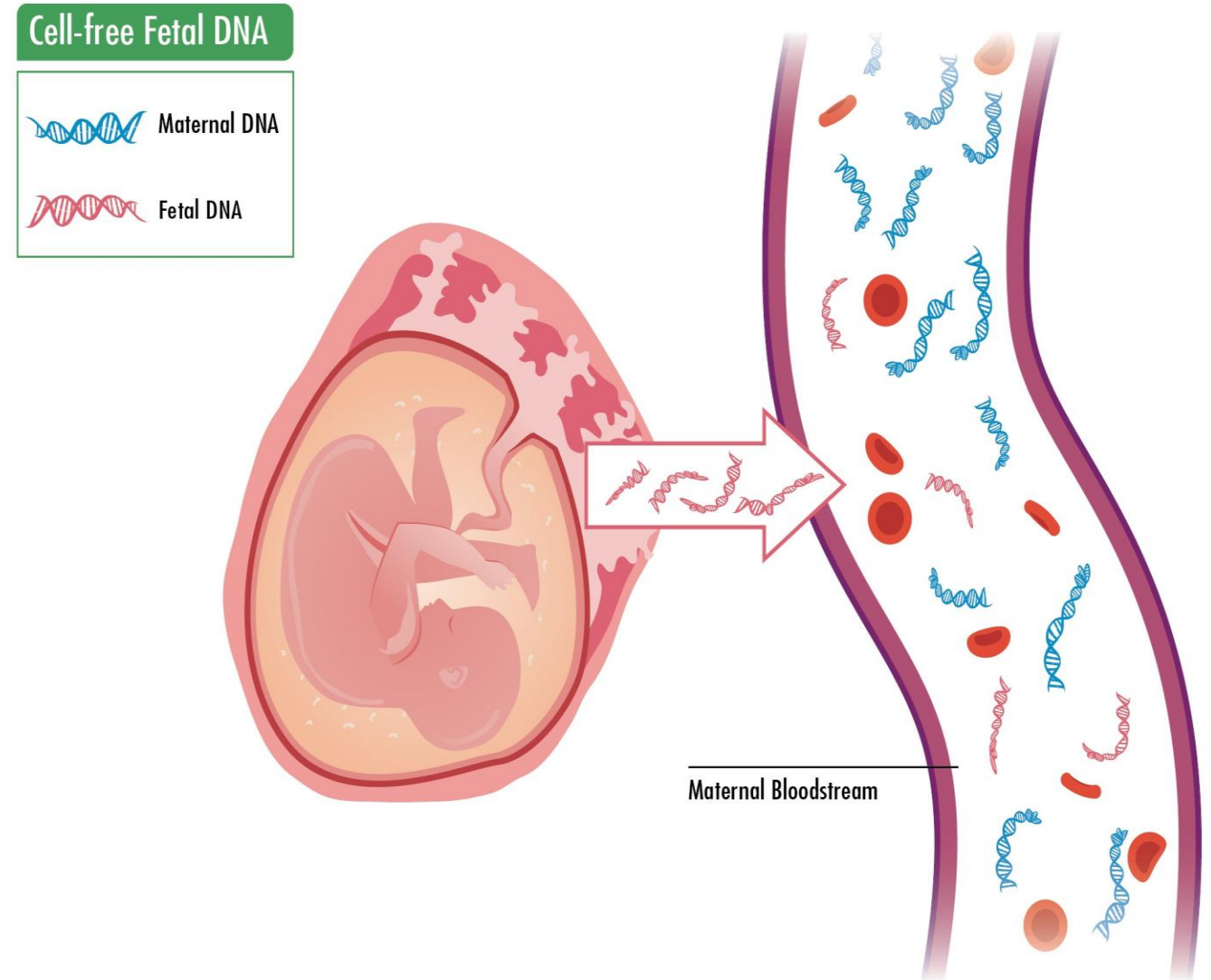
Thực hiện từ tuần thai 18 - 20: Triple Test

XÉT NGHIỆM NIPT

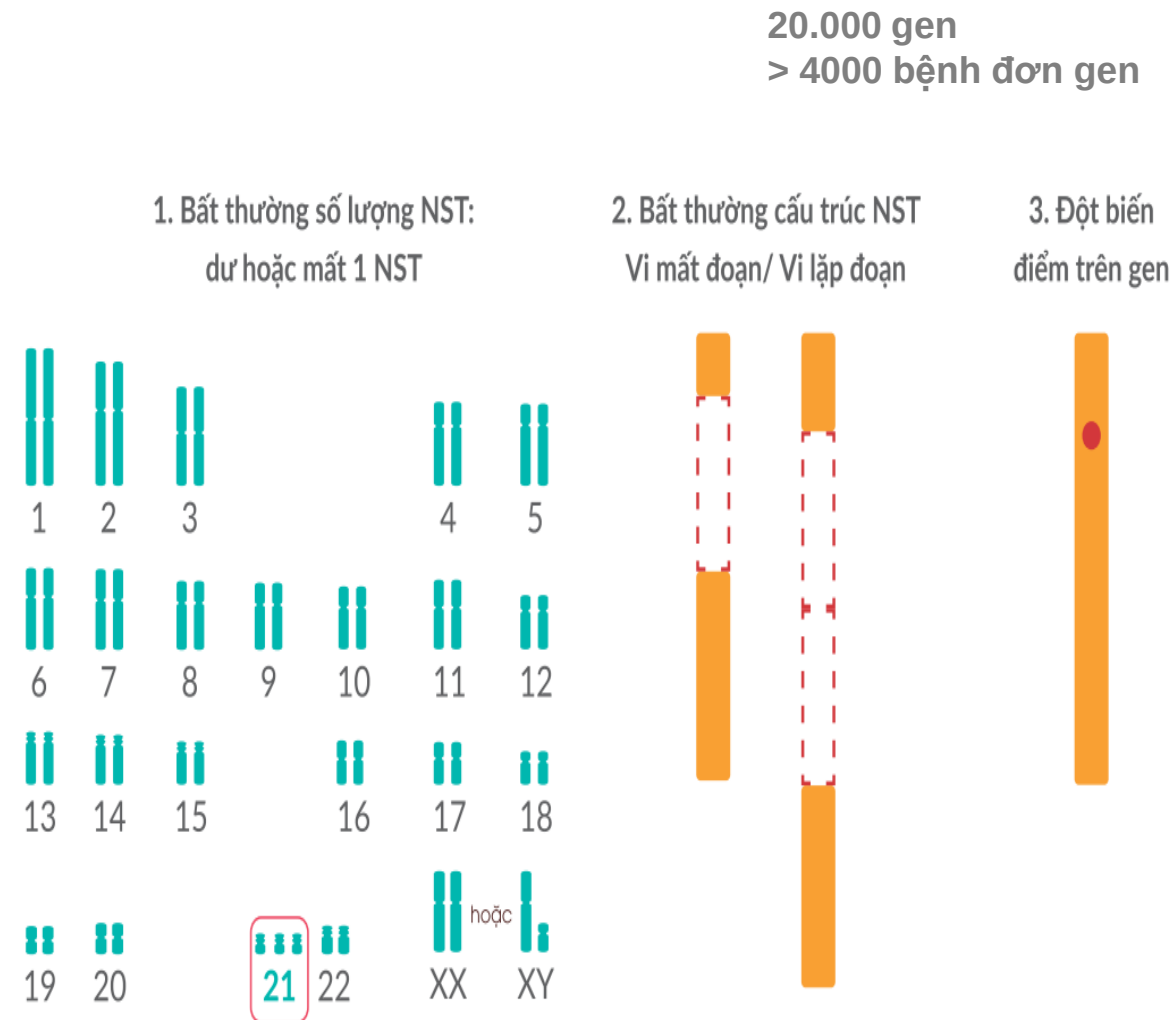
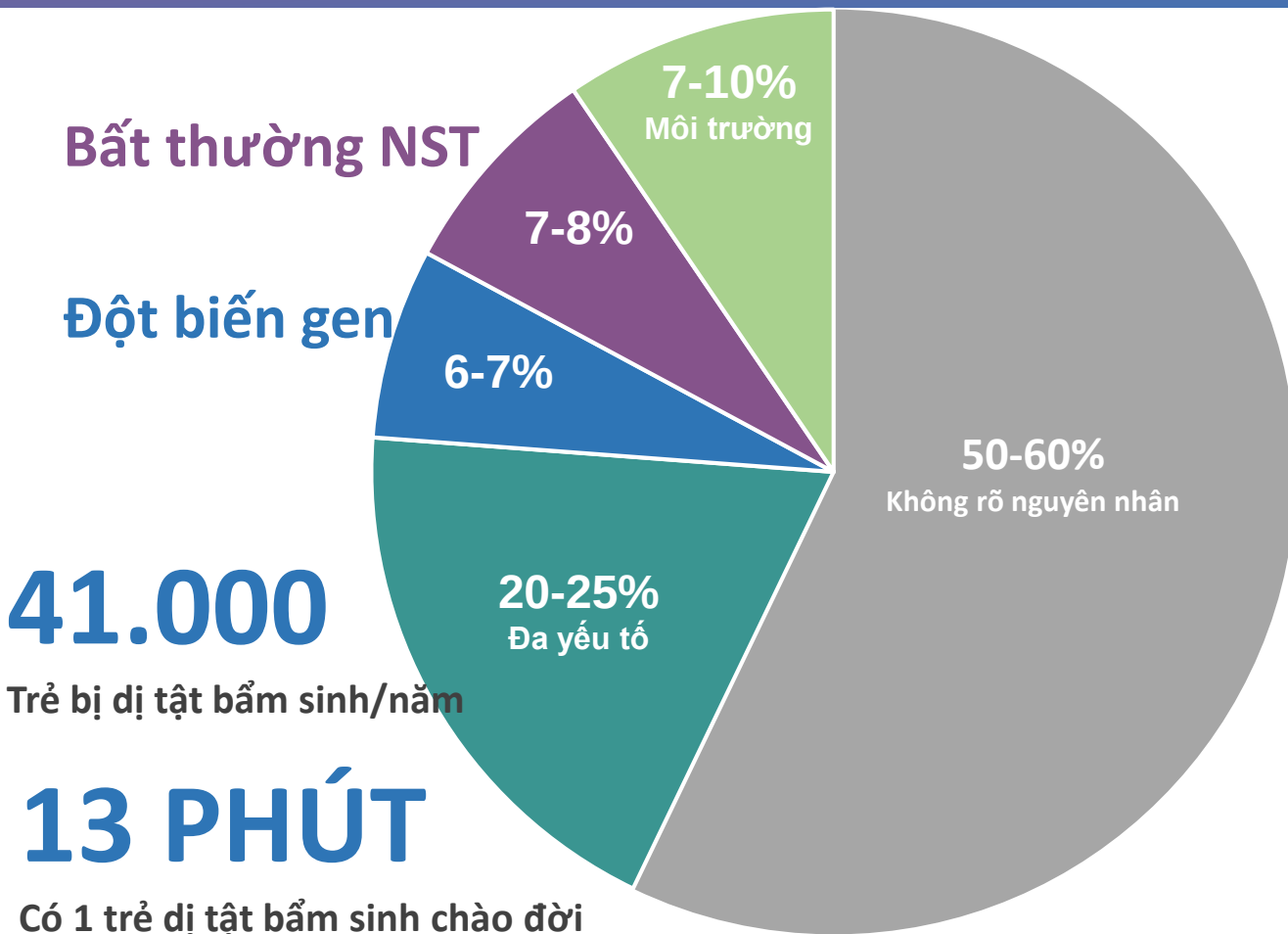
(Non-Invasive Prenatal Testing)

Dựa trên DNA của thai nhi được phóng thích từ bánh nhau vào máu mẹ để phát hiện bất thường về số lượng NST (HC Down, HC Edwards...)

- Thực hiện từ tuần thai 9
- Không xâm lấn và độ chính xác cao
- Hơn 90 quốc gia đã sử dụng



NGUYÊN NHÂN BẤT THƯỜNG BẨM SINH



QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM NIPT

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1481032>



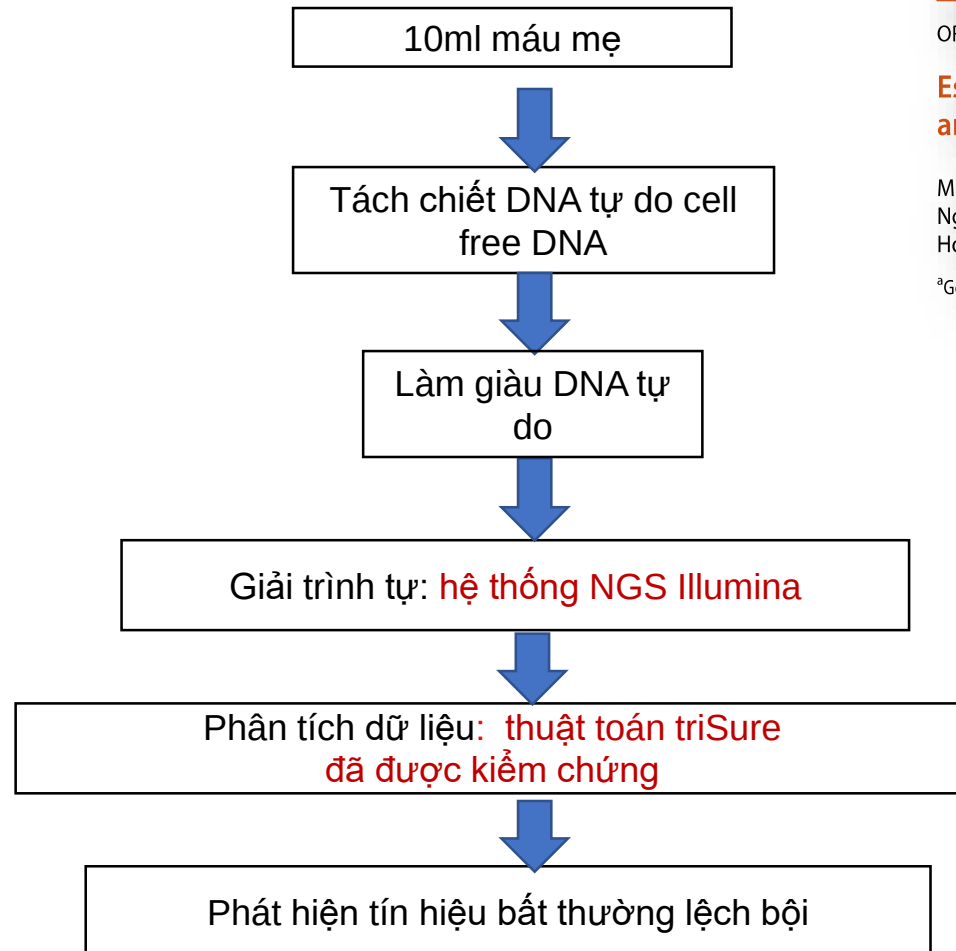
ORIGINAL ARTICLE



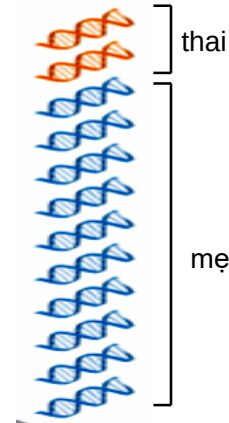
Establishing and validating noninvasive prenatal testing procedure for fetal aneuploidies in Vietnam

Minh-Duy Phan^{a,b,*} , Thong V. Nguyen^{c,*}, Huong N. T. Trinh^d, Binh T. Vo^{e,f}, Truc M. Nguyen^{e,f},
Nguyen H. Nguyen^g, Tho T. Q. Nguyen^h, Thuy T. T. Do^e, Tuyen T. D. Hoang^c, Kiet D. Truongⁱ,
Hoa Giang^{a,i} and Hoai-Nghia Nguyen^e

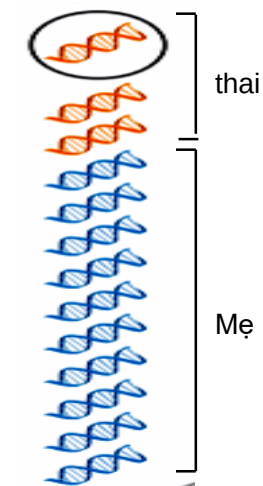
^aGene Solutions, Ho Chi Minh City, Vietnam; ^bSchool of Chemistry and Molecular Biosciences, the University of Queensland, Brisbane,



NST 21
(bình thường)



NST 21
(Hội chứng Down)



thuật toán triSure đã được kiểm chứng kết hợp 2 phương pháp: count-based và size based

CÁC CÔNG BỐ KHOA HỌC CỦA NIPT KIỂM CHỨNG TRÊN THAI PHỤ VIỆT NAM

1. Sàng lọc lịch bội-2017

Thiết lập quy trình: SEN, SPE, PPV

Phân biệt bất thường từ mẹ (khả năng)

Establishing and validating noninvasive prenatal testing procedure for fetal aneuploidies in Vietnam

Minh-Duy Phan, Thong V. Nguyen, Huong N. T. Trinh, Binh T. Vo, Truc M. Nguyen, Nguyen H. Nguyen, Tho T. Q. Nguyen, Thuy T. T. Do, Tuyet T. D. Hoang, Kiet D. Truong, Hoa Giang & Hoa Nghia Nguyen

Reducing false positive rate of fetal monosomy X in non-invasive prenatal testing using a combined algorithm to detect maternal mosaic monosomy X

Minh-Duy Phan^{1,2,3}, Binh T. Vo^{2,3}, Thong V. Nguyen^{2,3}, Nhat-Thang Tran¹, Huong N.T. Trinh¹, Tho T.Q. Nguyen¹, Nguyen H. Nguyen¹, Truong T. Tran^{1,2}, Uyen V. Tran^{1,2}, Thuy T.A. Dao^{1,2}, Anh H. Phan^{1,2}, Tam H. Tran^{1,2}, Kiet D. Truong¹, Tuyet T.D. Hoang¹, Thanh-Thuy T. Do¹, Hoa-Nghia Nguyen¹, Hoa Giang^{1,2}

DETERMINING THE POSITIVE PREDICTIVE VALUES OF NIPT triSure FOR DETECTION OF THE MOST COMMON FETAL CHROMOSOME ANEUPLOIDIES IN CLINICAL PRACTICE



2. Tích hợp sàng lọc gen bệnh thể ẩn-2020

Tần suất 9 bệnh di truyền lặn phổ biến nhất

Công nghệ sàng lọc dựa



3. Tích hợp sàng lọc 25 bệnh đơn gen trội -2022

Công nghệ NGS sâu và dựa trên amplicon



	triSure - NIPT	Xét nghiệm sinh hóa (Combined test)
Khả năng xét nghiệm dương tính khi thai thật sự mắc dị tật (Độ nhạy)	98% (1)	82% (3)
Khả năng xét nghiệm âm tính khi thai thật sự không mắc dị tật (Độ đặc hiệu)	99% (1)	95% (3)
Khả năng thai thật sự mắc dị tật với kết quả xét nghiệm dương tính (Giá trị tiên đoán dương chung cho Trisomy 21-18-13)	94% thống kê dựa trên 34.250 xét nghiệm đã tiến hành	6% (2)

GIÁ TRỊ LÂM SÀNG CỦA NIPT

1 | Giảm số ca bệnh bị bỏ sót 99% (chỉ bỏ sót 1 ca)

Tỉ lệ phát hiện **85%** (cứ 100 ca bệnh, bỏ sót 15 ca)

Combined test



Tỉ lệ phát hiện **99%** (cứ 100 ca bệnh, bỏ sót chưa đến 1 ca)

NIPT

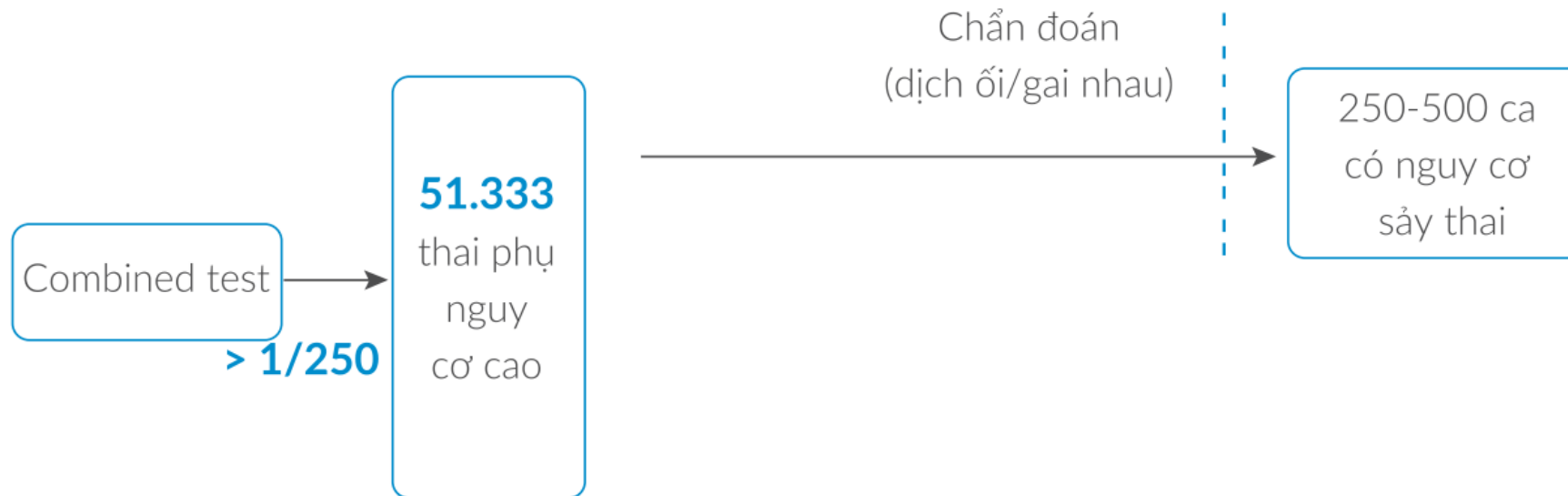


(Grace et al. Obstet Gynecol Surv
2016 August. 71(8): 477-487)

NIPT giảm **15X** số ca bị bỏ sót (âm tính giả)

GIÁ TRỊ LÂM SÀNG CỦA NIPT

2 | Giảm thực hiện chẩn đoán xâm lấn



NIPT giảm
25X
số ca chọc ối “oan”

NIPT NÂNG CAO – GIẢI PHÁP TOÀN DIỆN

Bất thường số lượng NST
(HC Down: 1/700)

Đột biến gen – Bệnh di truyền lặn
9 bệnh thể ẩn thường gặp
(Tần suất < 1/100)

10 ml
máu mẹ

Đột biến gen – Bệnh di truyền trội – đột biến mới - *de novo*
25 bệnh di truyền trội – 30 gen
(Tần suất cộng gộp: 1/600)

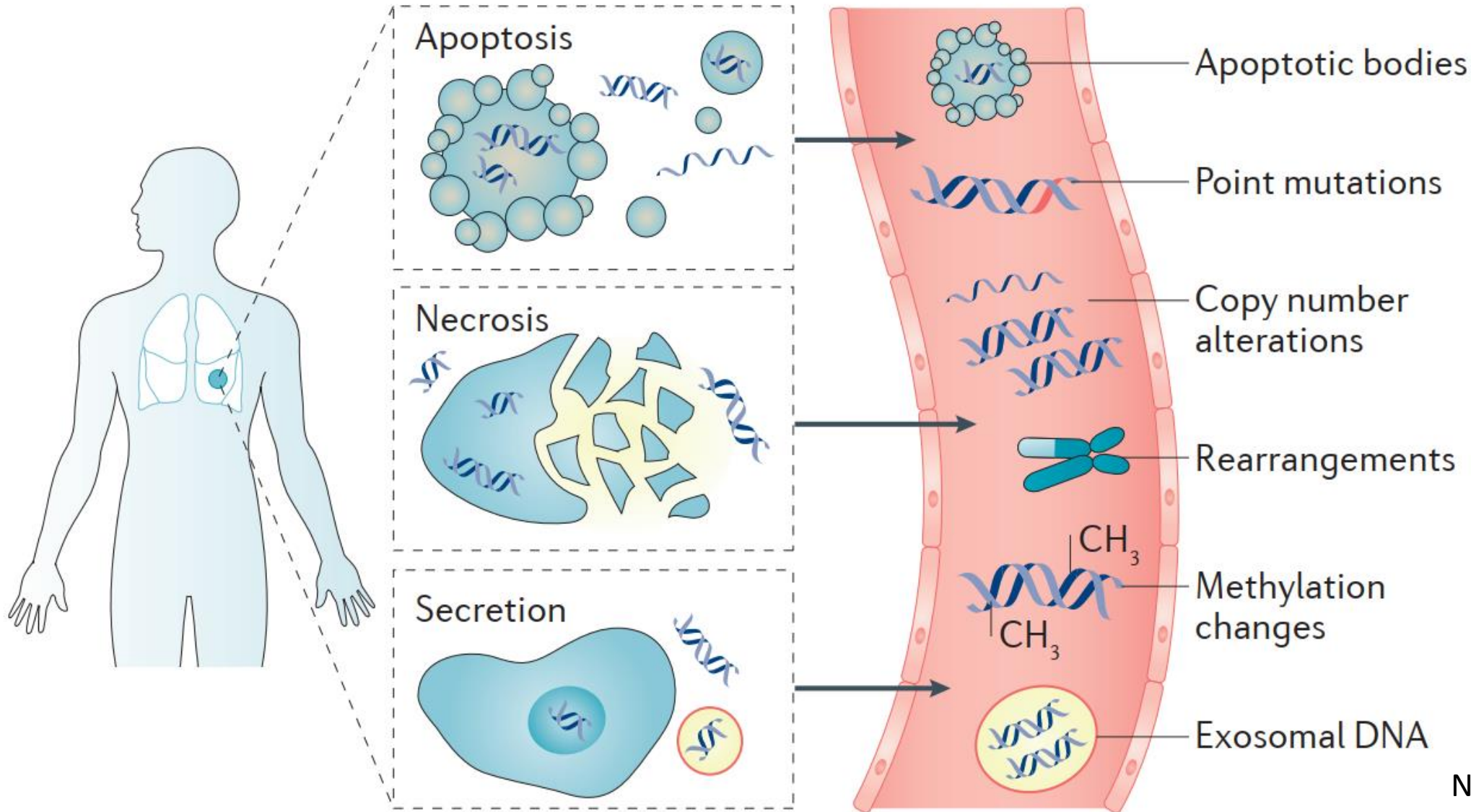
(1) Baird, P. A. et al. Am. J. Hum. Genet. 42, 677–693 (1988).

(2) ACMG, Practice guideline, June 2008

(3) GeneReviews

ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỎI TRONG UNG THƯ

KHÁI NIỆM VỀ CIRCULATING TUMOR DNA (CtDNA)



ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI ĐỂ TÀM SOÁT VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

Tầm soát ung thư giúp cải thiện sống còn
Giới hạn của tầm soát ung thư hiện tại

Early stage



More than 9 in 10

Late stage



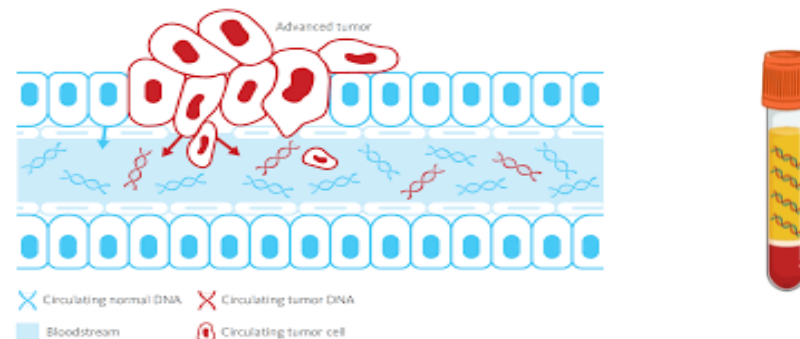
Around 1 in 10

Chỉ tầm soát đơn cơ quan

Phương pháp xâm lấn
Tiếp xúc với bức xạ

Tỷ lệ dương tính giả cao
(46%–60%)

Sinh thiết lỏng: Công nghệ tầm soát đa ung thư đột phá



Đơn giản
(1 lần lấy máu)



Thuận tiện
(tầm soát đa ung thư)



Chính xác
(độ đặc hiệu cao)



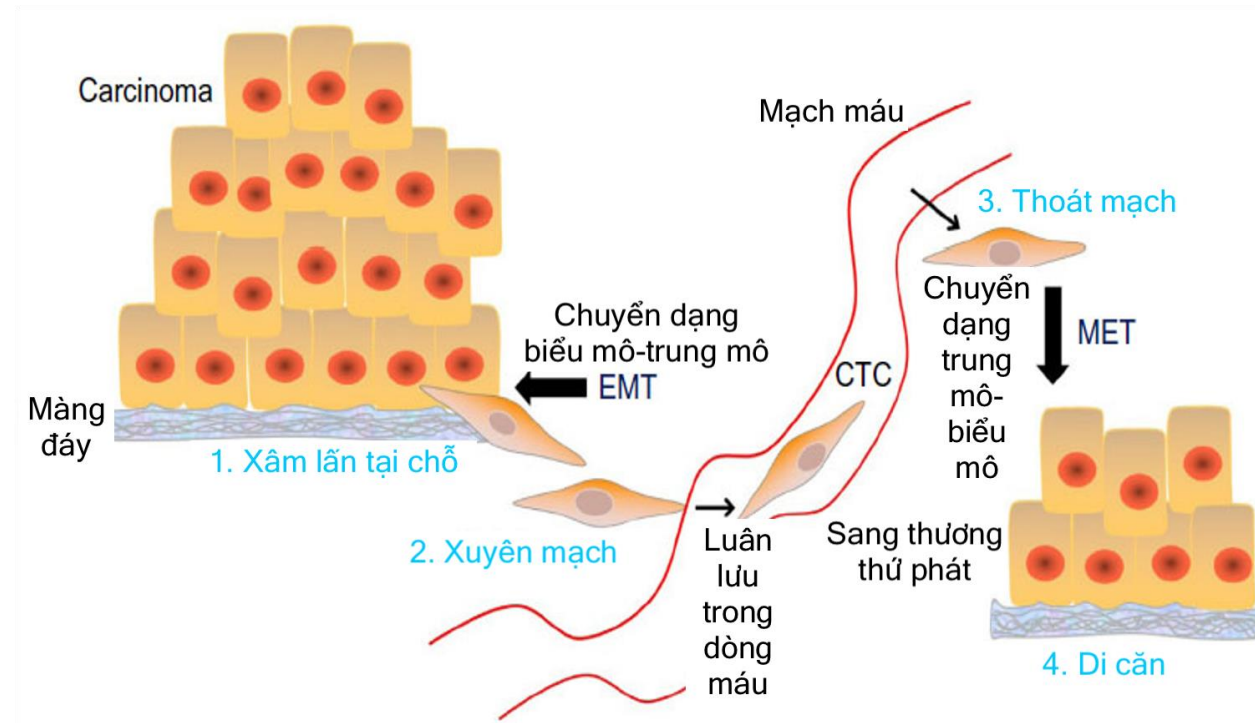
Kinh tế

Note:

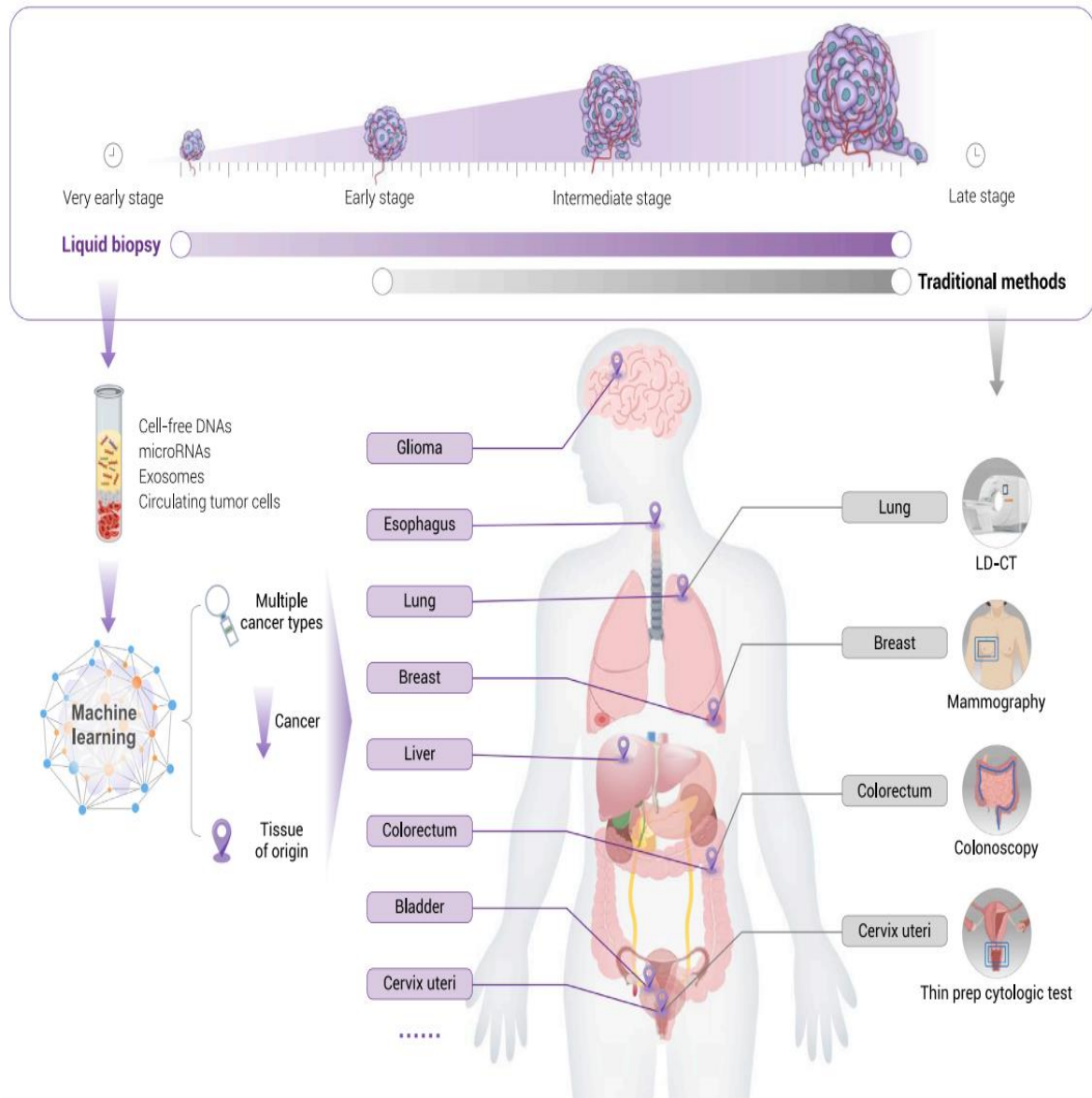
1. Siegel R et al. CA cancer J Clin. 2018;68:7–30
2. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/.

GIẢI PHÁP TẦM SOÁT ĐA UNG THƯ

1. Kết hợp nhiều xét nghiệm hình ảnh học + kết hợp công nghệ AI, machine learning: **dương tính giả cao + chi phí cao**
2. Chụp PET-CT: **chi phí quá đắt + dương tính giả**
3. Khảo sát tìm tế bào ung thư trong máu (circulating tumor cell-CTC): **công nghệ chưa khả thi**
4. Công nghệ CtDNA: **khả thi**



TẦM SOÁT ĐA UNG THƯ BẰNG CtDNA KHÁC VỚI TẦM SOÁT THƯỜNG QUY?



• EBV DNA
Sensitivity: 97.1%
Specificity: 98.6%

• Promoter methylation of 6 genes (SOX17, TAC1, HOXA7, CD01, HOXA9 and ZFP42)
Sensitivity: 93.0%; Specificity: 62.0%

• Lung Clip score (CNVs plus SNVs)
Sensitivities:
Stage I, 63.0%
Stage II, 69.0%
Stage III, 75.0%
Specificity: 80.0%

• Cd score (10 methylation markers)
Sensitivity: 83.3%; Specificity: 90.5%

• Wd score (32 5-hmC markers)
Sensitivity: 82.7%; Specificity: 76.4%

• HCC screen score (TP53, CTNNB1, AXIN1 and the promoter region of TERT, HBV sequence and protein markers, AFP and DCP)
Sensitivity: 100.0%; Specificity: 94.0%

• HIFI score (5-hmC, motif, fragmentation, nucleosome footprint)
Sensitivity: 95.8%; Specificity: 95.0%

• cfDNA fragmentation
Sensitivity: 96.8%; Specificity: 98.8%

• BCa-specific methylation markers
Sensitivity: 90.0%; Specificity: 83.1%

• Methylation signatures: cytologically nonmalignant vs CIN2 + smear
AUC: 0.69–0.87

Nasopharynx

Lung

Liver

Bladder

Cervix uteri

Glioma

Esophagus

Kidney

Colorectum

Pancreas

• DNA methylation profiles
IDH mutated gliomas AUC: 0.99
IDH wide-type gliomas AUC: 0.99

• 5 methylation markers
Sensitivity: Stage I/II/III/IV,
43.0%/64.0%/77.0%/92.0%;
Specificity: 91.0%

• VHL methylation
Sensitivity: 0%–50.3%;
Specificity: 90.7%–100.0%

• RASSF1A methylation
Sensitivity: 45.9%–62.9%;
Specificity: 93.0%–93.3%

• cfDNA methylation signatures
Plasma: AUC, 0.97–0.99;
Urine: AUC, 0.85

• SEPT9 methylation
Sensitivity: 48.0%–90.0%;
Specificity: 73.0%–97.0%

• VIM methylation
Sensitivity: 59.0%;
Specificity: 93.0

• SFRP2 methylation
Sensitivity: 89.2%; Specificity: 73.0%

• NDRG4 BMP3 methylation plus KRAS mutation and Hgb immunohistochemical
Sensitivity: 92.3%; Specificity: 73.0%

• Cd-score (9 methylation markers)
Sensitivity: 87.9%; Specificity: 89.6%

• KRAS mutation plus protein biomarkers (CA19-9, TIMP1 and LRG1)
Sensitivity: 64.0%;
Specificity: 99.5%

• 5-hmC markers
AUC: 0.74–0.97

QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ SPOTMAS TẠI VIỆT NAM

Tháng 10/ 2018

Phát triển



Phát hiện đa ung thư sớm

Identification of tumor origin

20,000 bệnh nhân ung thư
(dữ liệu tự thu thập)

Tháng 12/2021

Thẩm định quy trình phân tích

Duy nhất một quy trình thực hiện
(cho phân tích nhiều đặc tính):

- ✓ Độ đặc hiệu
- ✓ Độ nhạy
- ✓ Độ lặp lại và độ tái lập

1,620 nhóm bệnh-chứng
(nghiên cứu hồi cứu)

Tháng 12/2022

Lượng giá lâm sàng

Chương trình K-DETEK
(NCT05227261)

2,700⁺ người tham gia không có dấu hiệu ung thư từ 13 bệnh viện/trung tâm y khoa
Trạng thái: hoàn thành

Chương trình K-DETEK mở rộng

10.000⁺ người tham gia không có dấu hiệu ung thư từ 75 bệnh viện/trung tâm y khoa
Trạng thái: đang tiến hành

10,000 người khỏe mạnh
(nghiên cứu đoàn hệ)

Năm 2023

Lượng giá mở rộng

K-DETEK for SEA

4,000⁺ người tham gia không có dấu hiệu ung thư
(Indonesia, Thailand, Philippines)

	SPOT-MAS	Galleri (GRAIL, Hoa Kỳ)	Dấu hiệu sinh học khối u (CEA, CA 19.9,...)	Xét nghiệm hình ảnh học
Sensitivity	73.9% ⁽¹⁾	51.5% ⁽³⁾	6.6% - 10.8% ⁽⁵⁾	
Specificity	95.9% ⁽¹⁾	99.5% ⁽³⁾		
Positive Predictive Value (PPV)	60% ⁽²⁾	40-49% ⁽⁴⁾	2.7% - 5.8% ⁽⁵⁾	Mammography: 36.5% FIT: 5.8% Low-dose CT: 3.3% - 43.5%
Accuracy of Tumor Origin Prediction	83.3% ⁽²⁾	89% (on report)		

(1) Retrospective study of 1,620 case-control cohort; Nguyen et al. Vietnam Medical Journal, Volume 1, April-2022

(2) CANCER INVESTIGATION. <https://doi.org/10.1080/07357907.2023.2173773>(3)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176681/>

(4) PHATHFINDER validation program on 6,629 participants

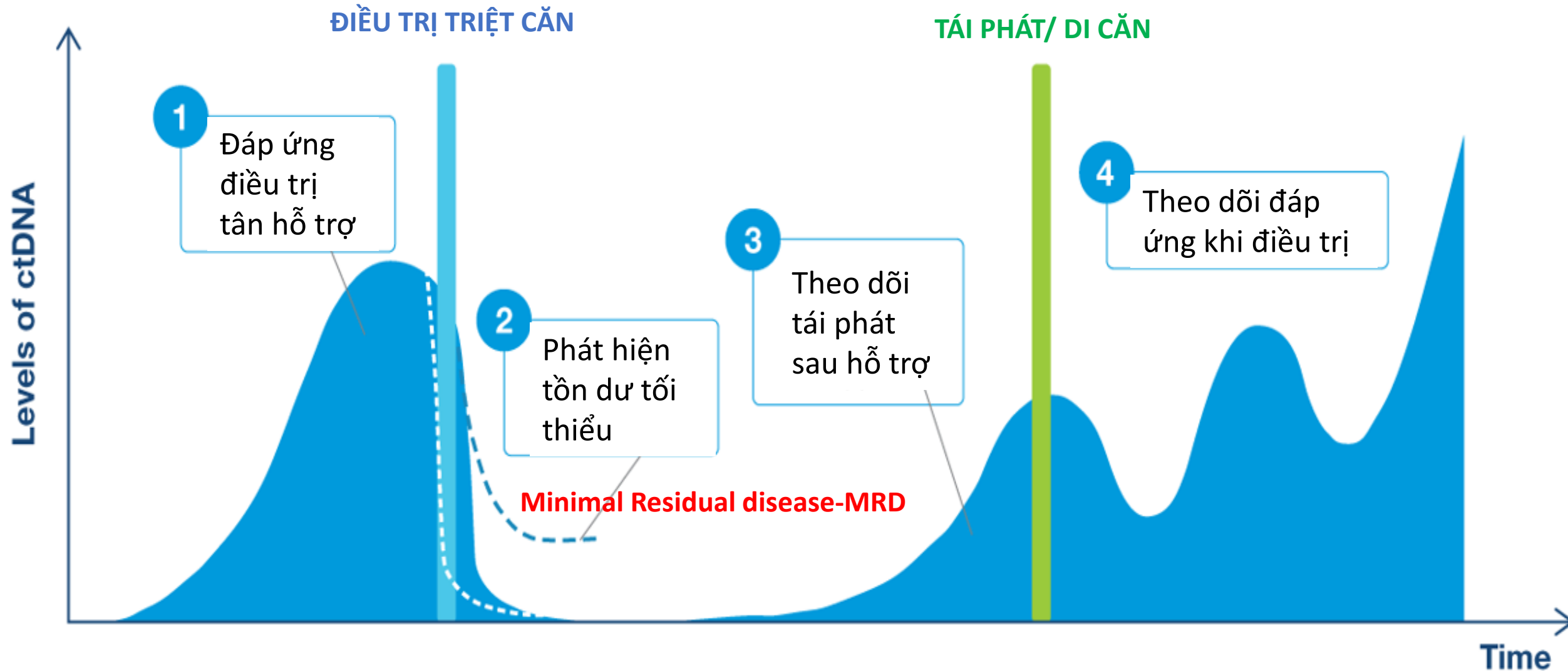
(5) <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75319-8>

ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GENE THỂ HỆ MỚI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ

ONCOGS: KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN CHO 12 LOẠI UNG THƯ

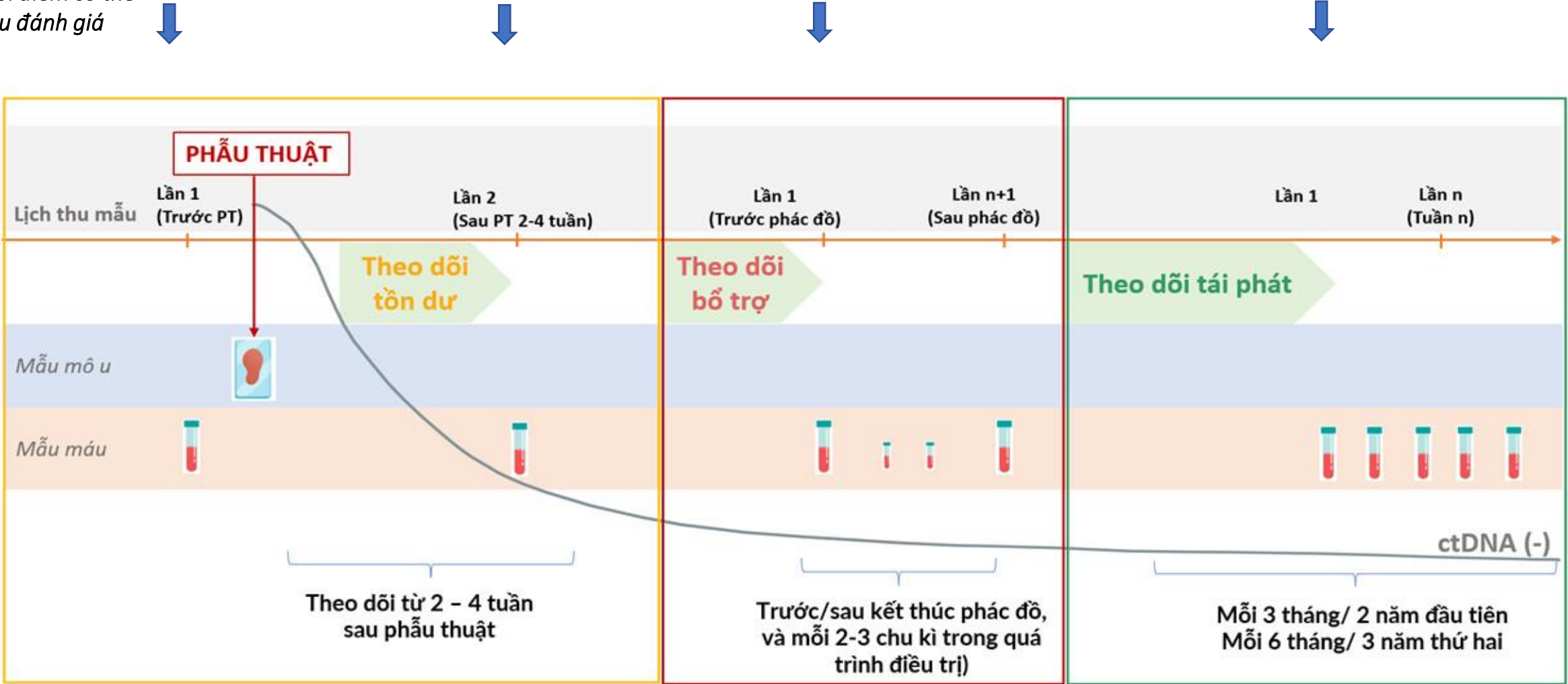
- ☐ **Ung thư phổi:** EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, MET, HER2, ALK, ROS1, NTRK, PIK3CA, RET, TP53, SKT11
- ☐ **Ung thư đại trực tràng:** KRAS, NRAS, BRAF, HER2, PIK3CA, NTRK fusion, RET
- ☐ **Ung thư vú:** BRCA1, BRCA2, PALB2, PIK3CA, ESR1, HER2, NTRK fusion, RET
- ☐ **Ung thư dạ dày:** HER2 mutations, PIK3CA, NTRK fusion, BRAF, RET
- ☐ **Ung thư tuyến giáp:** BRAF, NTRK fusion, ALK, RET
- ☐ **Ung thư buồng trứng:** BRCA1, BRCA2, BRAF, NTRK fusion, RET
- ☐ **Ung thư tiền liệt tuyến:** BRCA1, BRCA2, PALB2, AR, NTRK fusion, RET
- ☐ **Ung thư cổ tử cung:** NTRK fusion, RET
- ☐ **Ung thư tụy:** BRCA1, BRCA2, KRAS, NRAS, BRAF, RET, NTRK fusion
- ☐ **U mô đệm đường tiêu hoá GIST:** KIT, PDGFRA, BRAF, RET
- ☐ **Melanoma:** BRAF, KIT, NRAS, RET
- ☐ **Ung thư mô bào Erdheim-Chester, Langerhans, Rosai-Dorfman:** MAP2K1, KRAS, NRAS, BRAF

SINH THIẾT LỎNG KHẢO SÁT TỒN DƯ TỐI THIỂU KHỐI U

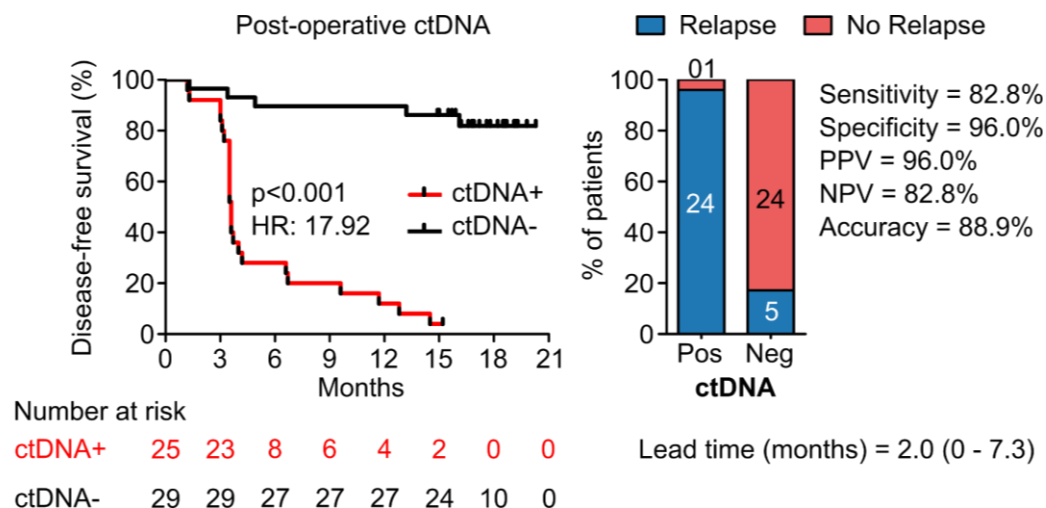


ỨNG DỤNG LÂM SÀNG TỒN DƯ TỐI THIỂU KHỐI U (MRD)

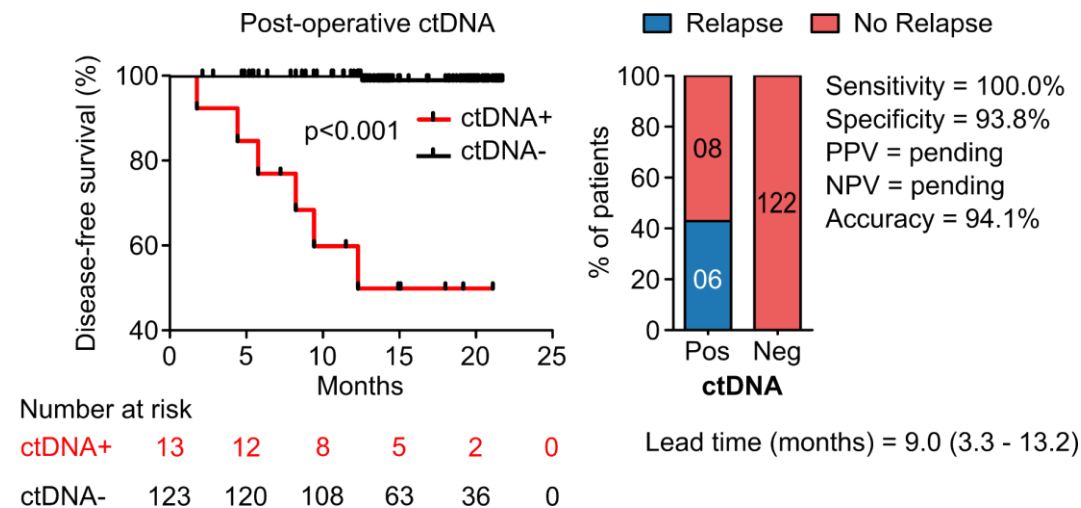
Các thời điểm có thể bắt đầu đánh giá MRD



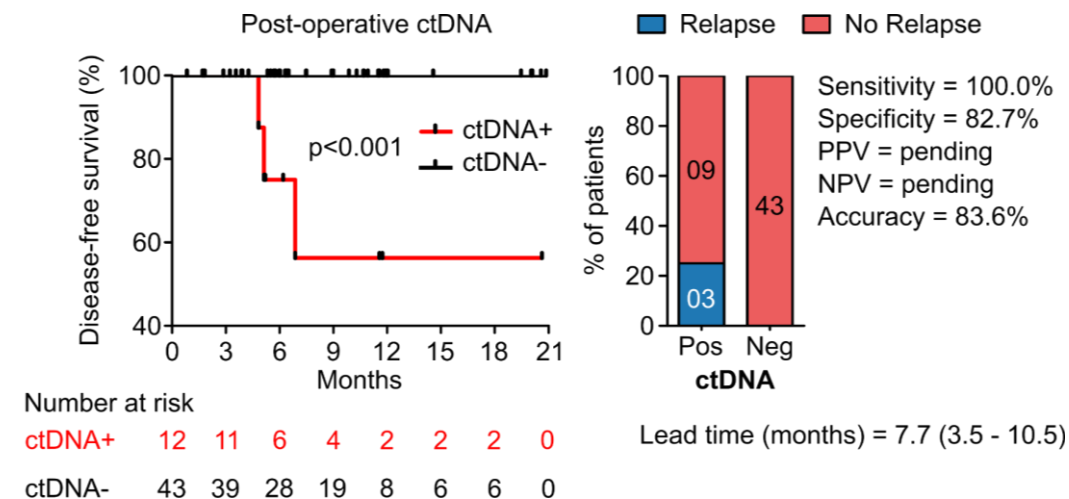
HCC



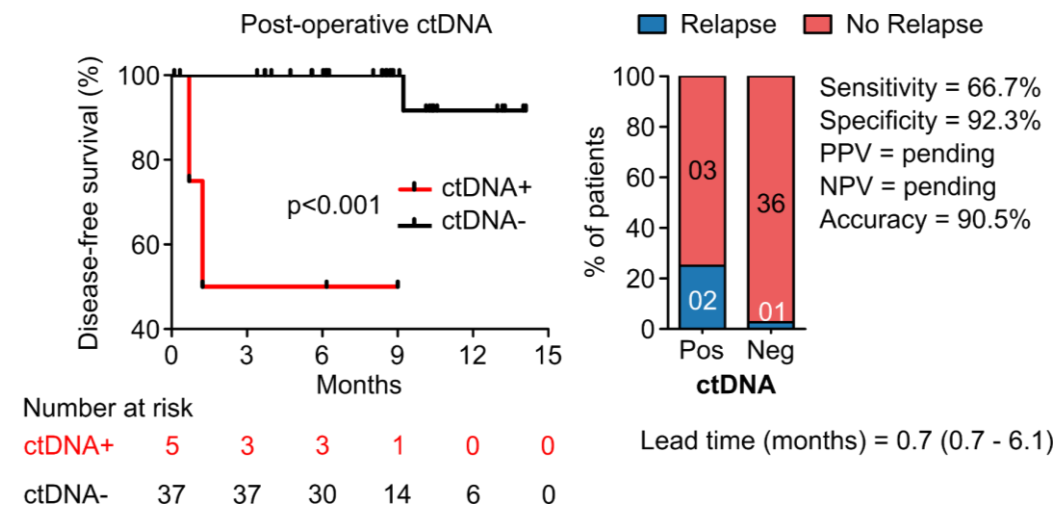
Breast

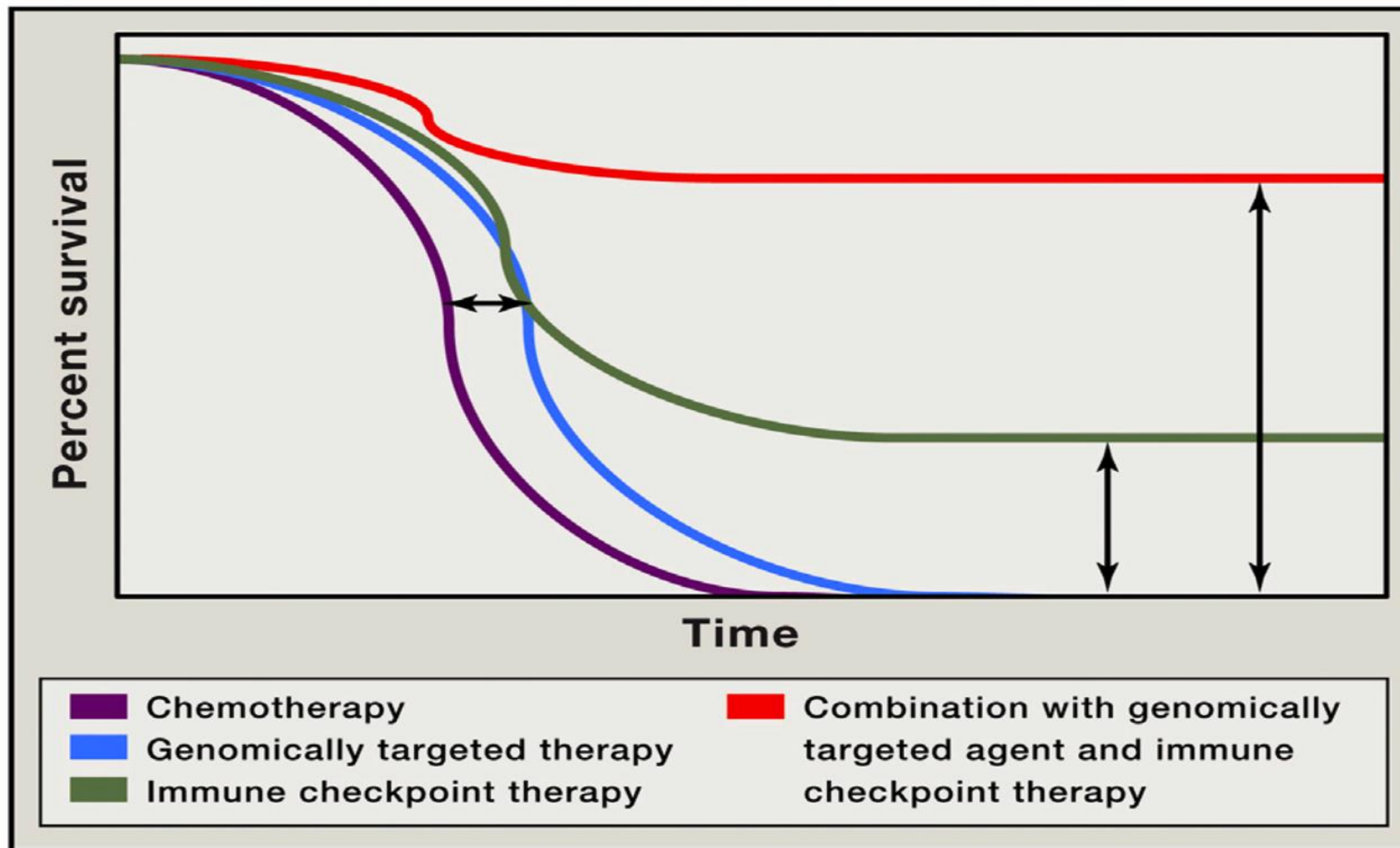


CRC



Gastric







CẢM ƠN SỰ THEO DÕI CỦA QUÝ VỊ