

KHẢO SÁT BƯỚC ĐẦU VỀ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 VÀ ĐỐI CHIẾU CÁC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯƠU TP.HCM

Phan Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Tuấn Khôi¹, Thái Anh Tú¹,
Nguyễn Huy Thịnh¹, Nguyễn Hoàng Quý¹

TÓM TẮT

Ung thư vú và buồng trứng di truyền liên quan đến BRCA1 và BRCA2 (HBOC) được đặc trưng bởi sự gia tăng nguy cơ ung thư vú ở nữ và nam, ung thư buồng trứng (bao gồm cả ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát) và ở mức độ thấp hơn là các bệnh ung thư khác như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và khối u ác tính chủ yếu ở những người có biến thể gây bệnh BRCA2. Nguy cơ phát triển một bệnh ung thư liên quan khác nhau tùy thuộc vào việc HBOC là do biến thể gây bệnh BRCA1 hay BRCA2 gây ra. Tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm qua đã thực hiện khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng. Chúng tôi tiến hành mô tả cắt ngang 21 trường hợp ung thư vú và 19 trường hợp ung thư buồng trứng được khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 tại bệnh viện và đối chiếu trên các đặc điểm lâm sàng điều trị của bệnh nhân.

Từ khóa: đột biến gen BRCA1/2, ung thư vú, ung thư buồng trứng, HBOC.

SUMMARY

INITIAL ANALYSIS ON BRCA1/2 GENE MUTATION AND CLINICAL COMPARISON IN BREAST AND OVARIAN CANCER PATIENTS AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Hereditary breast and ovarian cancers associated with BRCA1 and BRCA2 (HBOC) are characterized by an increased risk of breast cancer in women and men, ovarian cancer (including fallopian tube ovarian cancer, primary peritoneal cancer) and to a lesser extent other cancers such as prostate cancer, pancreatic cancer, and melanoma mainly in those with the pathogenic variant BRCA2. The risk of developing an associated cancer varies depending on whether HBOC is caused by the pathogenic variant BRCA1 or BRCA2. At Ho Chi Minh City Oncology Hospital in the past year, we have been carried out on the status of mutations in the BRCA1/2 gene related to breast and ovarian cancer. We conducted a cross-sectional description of 21 breast cancer cases and 19 ovarian cancer cases surveyed for BRCA1/2 gene mutations status at the hospital and compared the clinical characteristics of the patients.

Keywords: BRCA1/2 gene mutations, breast cancer, ovarian cancer, HBOC.

¹Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Quý

SĐT: 0929472508

Email: nguyenhoangquy2009@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/02/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú và buồng trứng di truyền liên quan đến BRCA1 và BRCA2 (HBOC) được đặc trưng bởi sự gia tăng nguy cơ ung thư vú ở nữ và nam, ung thư buồng trứng (bao gồm cả ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát) và ở mức độ thấp hơn là các bệnh ung thư khác như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và khối u ác tính chủ yếu ở những người có biến thể gây bệnh BRCA2. Nguy cơ phát triển một bệnh ung thư liên quan khác nhau tùy thuộc vào việc HBOC là do biến thể gây bệnh BRCA1 hay BRCA2 gây ra

Tại Việt Nam, theo GLobocan 2020, ung thư vú đứng hàng đầu về số ca mới mắc chiếm tỉ lệ 25.8% trong các loại ung thư ở nữ giới ở các độ tuổi. Như vậy, làm sao để phát hiện sớm ung thư vú để giảm thiểu số ca có nguy cơ mắc cũng như có thể phát hiện ở giai đoạn sớm hoặc rất sớm. Vì vậy, vai trò của việc đẩy mạnh tầm soát và tư vấn di truyền giữ yếu tố then chốt trong vấn đề này. Ung thư di truyền là một hướng đi mới tại Việt Nam nhằm 2 mục tiêu chính để dự phòng và điều trị. Tuy nhiên trên thế giới, việc tầm soát ung thư di truyền đã được triển khai gần 20 năm nhưng đến năm 2013, lĩnh vực này đã được đẩy mạnh nhờ vào việc phát hiện sớm nguy cơ ung thư vú của diễn viên Angeline Jolie về nguy cơ ung thư khi phát hiện có đột biến dòng mầm trên BRCA1/2. Nguy cơ mắc ung thư vú 87% và ung thư buồng trứng là 50%.

Trở lại với lĩnh vực điều trị ung thư với các mục tiêu cụ thể từ các cấp độ khác nhau tùy thuộc vào giai đoạn sớm hay giai đoạn muộn nhằm có thể chữa khỏi hay tăng thời gian sống còn trong một chất lượng sống tốt nhất đối với các bệnh nhân ung thư. Việc điều trị cân cân bằng giữa yếu tố lợi ích của

liệu pháp mang lại và nguy cơ độc tính trên bệnh nhân. Trong những năm gần đây, cá thể hóa điều trị dựa vào yếu tố sinh học phân tử là một yếu tố tiên quyết cho việc lựa chọn phương thức điều trị toàn thân phù hợp và dấu ấn tiên đoán BRCA1/2 trong ung thư vú và ung thư buồng trứng đã dẫn đường cho việc chọn lựa các liệu pháp nhắm trúng đích phù hợp với từng bệnh nhân cụ thể nhằm mang lại hiệu quả điều trị.

Tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm qua đã thực hiện khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cắt ngang mô tả 21 trường hợp ung thư vú và 19 trường hợp ung thư buồng trứng được khảo sát tình trạng đột biến gen BRCA1/2 tại bệnh viện và đối chiếu trên các đặc điểm lâm sàng điều trị của bệnh nhân trong thời gian từ tháng 6/2022 đến tháng 11/2022. Chúng tôi có tổng cộng 40 bệnh nhân được thực hiện khảo sát gen BRCA1/2, bao gồm 21 bệnh nhân ung thư vú và 19 bệnh nhân ung thư buồng trứng. Các mẫu thử được thực hiện trên mẫu máu gồm 26 bệnh nhân và mẫu mô là 14 bệnh nhân. Độ tuổi trong nghiên cứu thực hiện < 40 tuổi 8 bệnh nhân, từ 40-50 tuổi 11 bệnh nhân và trên 50 tuổi là 21 bệnh nhân

Bảng 1: Phân bố theo tỉ lệ ung thư vú và ung thư buồng trứng

Ung thư	n=40 (%)
Ung thư vú	21(46,5)
Ung thư buồng trứng	19(53,5)

Chúng tôi ghi nhận kết quả từ việc khảo sát 40 bệnh nhân này với 1 bệnh nhân ung thư vú có đột biến và 3 bệnh nhân ung thư buồng trứng đều có đột biến BRCA1 với biến thể gây bệnh chiếm trên 50 %.

Chúng tôi dẫn chứng 1 trường hợp bệnh nhân 55 tuổi ung thư buồng trứng FIGO IIIC với giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến tiết dịch trong. Bệnh nhân đã được tiếp cận điều trị lần lượt phẫu thuật cắt 2 phần phụ (tháng 1 năm 2021), điều trị toàn thân bằng bộ ba Paclitaxel - Carboplatin – Bevacizumab. Sau điều trị toàn thân được cắt tử cung - mạc nối lớn (tháng 7 năm 2021) và điều trị duy trì Bevacizumab đủ 22 chu kỳ (dứt tháng 10

năm 2022). Tháng 11 năm 2022 bệnh tiến triển với tình trạng carcinomatosis và CA12.5 tăng cao. Bệnh nhân được tiến hành khảo sát tình trạng BRCA1/2 với kết quả ghi nhận có đột biến BRCA1: c.1016del (p.Lys339ArgfsTer2) với 65.96% gây bệnh. Đối với trường hợp lâm sàng này lựa chọn điều trị tiếp theo có thể sử dụng ức chế PARP kết hợp với hóa trị.

Kết quả: PHÁT HIỆN 1 BIẾN THỂ MẤT ĐOẠN NUCLEOTIDE NHỎ (DEL) GÂY BỆNH TRÊN GEN BRCA1

MÔ TẢ KẾT QUẢ			
Gen	Biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh	Tỷ lệ	Phân loại
BRCA1	c.1016del (p.Lys339ArgfsTer2)	65.96%	Gây bệnh (Pathogenic)
BRCA2	Không phát hiện	Không	Không

Ngày 13 tháng 10 năm 2022

Hình 1: Kết quả đột biến gen BRCA1/2

Liên quan đến trường hợp lâm sàng thứ 2 bệnh nhân nữ 59 tuổi chẩn đoán ung thư buồng trứng FIGO III với giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến Grad 3 di căn mạc nối lớn. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt mạc nối lớn (tháng 5 năm 2022) với đánh giá không phẫu thuật tối ưu, hóa trị Paclitaxel - Carboplatin được 04 CK (dứt tháng 8 năm 2022) và tiến hành cắt tử cung kèm 2 phần phụ (tháng 9 năm 2022). Điều trị toàn thân sau phẫu thuật

gồm hóa trị Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab (chu kỳ 7 tháng 11 năm 2022). Bệnh nhân phát hiện bệnh tiến triển với CT-scan ghi nhận đa nốt gieo rắc phúc mạc và tiến hành xét nghiệm BRCA1/2 và phát hiện tình trạng đột biến BRCA1 c.4997dupA (p.Tyr1666fs) với 55.89% gây bệnh. Dựa vào kết quả này việc điều trị được tiến hành hóa trị +/- PARPi.

Kết quả: PHÁT HIỆN BIẾN THỂ THÊM ĐOẠN NUCLEOTIDE NHỎ (INS) GÂY BỆNH TRÊN GEN BRCA1

MÔ TẢ KẾT QUẢ			
Gen	Biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh	Tỷ lệ	Phân loại
BRCA1	c.4997dupA (p.Tyr1666fs)	55.89%	Gây bệnh (Pathogenic)
BRCA2	Không phát hiện	Không	Không

Ngày 11 tháng 11 năm 2022

Hình 2: Kết quả đột biến gen BRCA1/2

III. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Trong điều trị ung thư vú bằng ức chế PARP, các kết quả trên thế giới đã phê duyệt các chỉ định điều trị đối với bệnh nhân có tình trạng đột biến BRCA1/2, các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đã được áp dụng tại Việt Nam theo phác đồ hướng dẫn điều trị của Bộ Y Tế cho việc sử dụng ức chế PARP. Các chỉ định này dựa trên các kết quả từ nghiên cứu OlympiAD với olaparib so với điều trị chuẩn trên ung thư vú di căn có tình trạng đột biến dòng mầm BRCA1/2 nhóm sinh học HER-2 âm tính cho kết quả kích lệ giảm 42% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Trong điều trị ung thư buồng trứng, các kết quả từ SOLO-1/2/3 với tỉ lệ PFS 3 năm đạt đến 60%. Trong nghiên cứu PAOLA-1 điều trị duy trì Olaparib và bevacizumab cho kết quả với trung vị OS đạt 75,2 tháng, trên 5 năm đối với bệnh nhân ung thư buồng trứng di căn xa.

Trong bài báo này, chúng tôi chỉ giới hạn mô tả 2 trường hợp lâm sàng ung thư buồng trứng có liên quan đến tình trạng đột biến gen BRCA1/2. Trong thời gian tới, chúng tôi hướng đến tổng kết về tình trạng đột biến gen BRCA1/2 và đối chiếu trên lâm sàng của từng nhóm bệnh lý ung thư vú và ung thư buồng trứng trong thời gian từ năm 2023-2027 nhằm có một dữ liệu đời thực liên quan đến ung thư và di truyền.

Trong kỉ nguyên của điều trị y khoa chính xác dựa vào từng đặc điểm sinh học phân tử bệnh nhân, việc cá thể hóa điều trị dựa vào các đột biến dẫn đường như BRCA1/2 trong ung thư vú và buồng trứng là lựa chọn để điều trị với ức chế PARP. Sự

phối hợp đa chuyên khoa, đa mô thức và tầm quan trọng của việc chẩn đoán của giải phẫu bệnh và sinh học phân tử là yếu tố tiên quyết cho việc quyết định điều trị trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P.** Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;119:13–24. [PubMed] [Google Scholar]
2. **Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al.** Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur. J. Cancer.* 2007;43:867–876. [PubMed] [Google Scholar]
3. **Chen S, Parmigiani G.** Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin.*
4. **Jaspers JE, Kersbergen A, Boon U, Sol W, van Deemter L, Zander SA, et al.** Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in Brca1-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discov.* 2013;3:68–81. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. **Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Grana B, Ryan PD, Saura C, et al.** Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann. Oncol.* 2014;25:1656–1663. [PubMed] [Google Scholar]
6. **Del Conte G, Sessa C, von Moos R, Vigano L, Digena T, Locatelli A, et al.** Phase I

- study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. *Br. J. Cancer*. 2014;111:651–659. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. **Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al.** Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:87–97. [PubMed] [Google Scholar]
 8. **Rajan A, Carter CA, Kelly RJ, Gutierrez M, Kummar S, Szabo E, et al.** A phase I combination study of olaparib with cisplatin and gemcitabine in adults with solid tumors. *Clin. Cancer Res*. 2012;18:2344–2351. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 9. **Samol J, Ranson M, Scott E, Macpherson E, Carmichael J, Thomas A, et al.** Safety and tolerability of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patients with advanced solid tumors: a phase I study. *Invest New Drugs*. 2012;30:1493–1500. [PubMed] [Google Scholar]
 10. **Soliman HH, Anderson M, Han HS.** Outcomes in BRCA1/2 breast cancer patients treated with everolimus followed by chemotherapy+/- PARP inhibitors [abstract presented at 2017 ASCO Annual Meeting] *J. Clin. Oncol*. 2017;35(suppl):abstr e12569. [Google Scholar]
 11. **Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al.** Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J. Clin. Oncol*. 2015;33:13–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 12. **Han HS, Dieras V, Robson M, Palacova M, Marcom PK, Jager A, et al.** Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann. Oncol*. 2018;29:154–161. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 13. **AbbVie Inc.** A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without the PARP Inhibitor Veliparib (ABT-888) in HER2 Negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-Associated Breast Cancer 2017 [cited 2017 01 September]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163694>.
 14. **Domchek, S. M., Postel-Vinay, S., Bang, Y.-J., Park, Y. H., Alexandre, J., Delord, J.-P., et al.** An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 5–9, 2017; abstract PD6-11.
 15. **Byrski T, Huzarski T, Dent R, Marczyk E, Jasiowka M, Gronwald J, et al.** Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in

- BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;147:401–405. [PubMed] [Google Scholar]
16. **von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al.** Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:747–756. [PubMed] [Google Scholar]
 17. **von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat CT, Rezai M, Zahm DM, et al.** Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) [abstract and slides presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium] *Cancer Res.* 2016;76(4 suppl):abstrS2–abstrS04. [Google Scholar]
 18. **Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al.** Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:1378–1385. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 19. **Helwick, C., Sikov, W., von Minckwitz, G.** Role of carboplatin in triple-negative breast cancer still unclear [studies presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium]: The ASCO Post; 2016. Available from: <http://www.ascopost.com/issues/january-25-2016/role-of-carboplatin-in-triple-negative-breast-cancer-still-unclear/>.
 20. **Litton JK, Scoggins M, Ramirez DL, Murthy RK, Whitman GJ, Hess KR, et al.** A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for operable breast cancer patients with a germline BRCA mutation demonstrates marked activity. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:49. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 21. **Litton, J. K., Scoggins, M., Whitman, G. J., Barcnas, C. H., Moulder, S. L., Murthy, R. K., et al.** A feasibility study of neoadjuvant talazoparib for early-stage breast cancer patients with a germline BRCA pathogenic variant: NCT02282345 [abstract and poster presented at 2017 ASCO Annual Meeting]. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(suppl): abstr TPS595.