Đột biến gen BRCA1/2 ở bệnh nhân với Hội chứng Ung thư vú- buồng trứng di truyền

Lê Nguyễn Trọng Nhân[1], Nguyễn Thị Thu Thúy[2], Nguyễn Quý Linh[2], Trần Vân Khánh[2], Trần Huy Thịnh[2], Tạ Thành Văn[2], Nguyễn Viết Tiến[2]

Tóm tắt: Những người mang đột biến (ĐB) gen BRCA1/2 có nguy cơ mắc ung thư (UT) vú và buồng trứng (BT) cao hơn. Tỷ lệ lưu hành các ĐB BRCA1/2 thay đổi theo chủng tộc và dân tộc. Tỷ lệ và các nguy cơ liên quan đến các ĐB BRCA1/2 chưa được rõ ở người Việt Nam. ***Mục tiêu:*** xác định các ĐB BRCA1/2 cho bệnh nhân (BN) UT vú, UTBT có các yếu tố hội chứng UT vú- UTBT di truyền (HBOC), từ đó, đề xuất cá nhân hóa đánh giá nguy cơ mang ĐB, nguy cơ mắc UT vú, UTBT và kế hoạch sàng lọc, dự phòng. ***Đối tượng:*** 33 BN được chẩn đoán UT vú và/hoặc UTBT mắc hội chứng UT vú- UTBT di truyền (HBOC) ***Phương pháp:*** Mô tả cắt ngang. Mẫu máu của các BN được thu thập và phân tích bằng Giải trình tự thế hệ mới. Các ĐB được kiểm định bằng giải trình tự Sanger. Xác định các ĐB ở người nhà của BN mang ĐB. ***Kết quả:*** Xác định được 11 loại ĐB ở cả BRCA1 (9 BN) và BRCA2 (3 BN), trong đó BRCA2:p.Ser1341Ter là ĐB mới, chưa từng được công bố. Bảy trong 19 người thân BN có ĐB BRCA1/2. Tất cả đối tượng đều được tư vấn về khả năng mắc UT cũng như các biện pháp tầm soát và dự phòng. ***Kết luận:*** Nghiên cứu cho thấy ý nghĩa của cá nhân hóa xét nghiệm gen BRCA1/2 ở BN UT vú, UTBT và sàng lọc di truyền ở người thân.

Từ khóa: BRCA1; BRCA2; UT vú và buồng trứng di truyền.

***BRCA1/2* Mutations in Patients with Hereditary Breast - Ovarian Cancer Syndrome**

Abstract: Individuals with *BRCA1/2* gene mutations are at increased risk of breast and ovarian cancer. The prevalence of *BRCA1/2* mutations varies by race and ethnicity. The prevalence and the risks associated with most *BRCA1/2* mutations has not been unknown in the Vietnamese population. We herein screen the entire *BRCA1* and *BRCA2* genes for breast and ovarian cancer patients with Hereditary Breast - Ovarian Cancer Syndrome (HBOC), thereby, suggesting personalized evaluation risk of mutation carrier, breast and ovarian cancer and personalized plan of cancers screening and prevention. ***Objects:*** 33 patients who had a pathological diagnosis of breast and/or ovarian cancer with HBOC syndrome. ***Methods:*** Cross-sectional descriptive. Blood samples of 33 patients were collected and analyzed using Next Generation Sequencing. The identified mutations were tested by Sanger sequencing. Identification of mutations in the family members of patients carrying

[1] Bệnh viện Sản-Nhi Cà Mau
[2] Đại học Y Hà Nội

the mutation. ***Results:*** Eleven types of mutations in both *BRCA1* (in nine patients) and *BRCA2* (in three patients) were detected, one of which (BRCA2:p.Ser1341Ter) is novel, unpublished. Seven out of 19 patient's relatives had *BRCA1/2* gene mutations. All patients were counselled about the likelihood of cancer rising and prophylactic screening and procedures. ***Conclusions:*** Our findings suggested the implications for the planning of a screening programme for *BRCA1* and *BRCA2* genes testing in breast and ovarian cancer patients and genetic screening in their relatives.

Keywords: *BRCA1*; *BRCA2*; hereditary breast and ovarian cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong số các bệnh lý ác tính ở phụ nữ, UT vú và UTBT chiếm tỷ lệ cao về số ca mắc mới và tử vong. Theo thống kê UT toàn cầu GLOBOCAN 2020 có 2,3 triệu phụ nữ mắc UT vú và 3000 phụ nữ mắc UTBT.[1] Hiện nay chưa có phương pháp tầm soát hiệu quả hoặc chương trình tầm soát quốc gia về UTBT, do đó việc xác định các đối tượng có nguy cơ cao mắc UTBT để phòng ngừa và điều trị kịp thời là điều có ý nghĩa và cần thiết. Một trong những yếu tố nguy cơ của UT vú và UTBT là ĐB của các gen nhạy cảm với UT, được biết đến là BRCA1 và BRCA2 - các chất điều hòa động đảm bảo tính toàn vẹn bộ gen. Các ĐB gen di truyền BRCA1 và BRCA2, làm tăng đáng kể nguy cơ phát triển UT vú và UTBT, là những ĐB thường thấy ở hội chứng UT vú và UTBT di truyền (HBOC).Việc phát hiện ĐB BRCA1/2 có lợi cho BN và các thành viên trong gia đình. BN được điều trị đích bằng chất ức chế Poly ADP-ribose polymerase (PARP)[2], trong khi các thành viên không mắc UT được tư vấn di truyền cho hội chứng HBOC, từ đó sàng lọc UT kịp thời và phẫu thuật dự phòng giảm nguy cơ như cắt bỏ vú hoặc BT.[3]

Mục tiêu nghiên cứu nhằm khảo sát các ĐB gen BRCA1 và BRCA2 ở BN UT vú và UTBT hội chứng HBOC, và áp dụng cá nhân hóa điều trị, và đánh giá nguy cơ mang ĐB và nguy cơ mắc UT vú, UTBT cho người mang ĐB chưa mắc UT.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 33 BN được chẩn đoán UT vú và/hoặc UTBT đủ điều kiện đáp ứng một trong hai tiêu chí hội chứng HBOC: (i) UT vú và UTBT ở cùng một cá nhân, và/hoặc (ii) hai hoặc nhiều trường hợp UT vú/BT được chẩn đoán trong các thành viên gia đình. **Thời gian:** 12/2017-12/2019.

Phương pháp: mô tả cắt ngang. Trước khi thu thập mẫu máu và dữ liệu lâm sàng, tất cả những người tham gia đã được tư vấn và đồng ý tham gia vào nghiên

cứu. Tất cả các phân tích gen được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Đại học Y Hà Nội. Giải trình tự thế hệ mới là phương pháp được lựa chọn để giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa của hai gen *BRCA1/2*. Các biến thể được phát hiện được phân tích dựa trên các cơ sở dữ liệu sau: BRCA Exchange, Clinvar, ENIGMA, …. Các biến thể đã được xác nhận lại bằng cách sử dụng giải trình tự Sanger. Người nhà của các BN mang ĐB được mời tham gia nghiên cứu, được giải trình tự Sanger tìm các ĐB như ở BN.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong 33 BN được chọn có 12 BN mang ĐB *BRCA1/2* (36,4%). Trong 12 BN mang ĐB thì 9 người mang ĐB *BRCA1* (81,8%), 3 người ĐB *BRCA2* (7,35%), tương đồng tỉ số ĐB *BRCA1*/ĐB *BRCA2* với hội chứng HBOC là 66%:34% trong tổng quan về hai gen này củaTrung tâm thông tin công nghệ sinh học quốc gia (NCBI) (p=0,452).[4] Trong tập hợp số liệu Trung tâm xét nghiệm di truyền Myriad, Hoa kỳ với 162 914 BN với tiêu chí như nghiên cứu chúng tôi, thì tỉ lệ ĐB là 12,1-64,5%.[5]

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	BN mang ĐB			BN không ĐB	Tổng
	BRCA1	BRCA2	Tổng		
	N=9 (27,3%)	N=3 (9,1%)	N=12 (64,6%)	N=21 (64,6%)	N=33 (100%)
Tuổi chẩn đoán trung bình	48,0	61,0	51,25	54,86	53,55
HBOC					
Chỉ có người thân mắc UT	8	1	9	16	25
Mắc 2 loại UT	0	2	2	4	6
Cả 2 yếu tố	1	0	1	1	2

Độ tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán bệnh của những BN mang ĐB (51,25) và những BN không mang ĐB (54,86) là tương đồng (p>0,05) (**Error! Reference source not found.**). Tỉ lệ mang ĐB *BRCA1/2* trong tổng số BN là 36,4% (12/33), trong đó tỉ lệ mang ĐB trong nhóm chỉ có người thân mắc UTV hoặc/và UTBT là 36% (9/25), nhóm chỉ mắc cả 2 loại UT là 33,3% (2/6), và nhóm có cả hai yếu tố là 50% (1/2). Chưa tìm ra mối liên hệ giữa các yếu tố trên với khả năng mang ĐB ở BN hội chứng HBOC (p>0,05).

Sản phẩm khuếch đại gen *BRCA1* và *BRCA2* được giải tình tự và so sánh kết quả với trình tự chuẩn trên GeneBank (*BRCA1*: NM_007294.3 hoặc NG_005905, *BRCA2*: NM_000059.3 hoặc NG_012772). Kết quả phân tích thể hiện ở **Error! Reference source not found.** Tên các ĐB theo sự thay đổi nucleotid và sự thay đổi cấp độ protein theo nguyên tắc của Hiệp hội biến thể bộ gen người (Human

Genome Variation Society- HGVS). Trong 11 ĐB trên *BRCA1* và *BRCA2* có 5 ĐB vô nghĩa (N) làm xuất hiện mã bộ ba kết thúc sớm ngay tại vị trí ĐB, 4 ĐB dịch khung (F) làm xuất hiện mã bộ ba kết thúc sớm sau vị trí ĐB một số bộ ba, 1 ĐB sai nghĩa (M) chỉ làm thay đổi 1 bộ ba và 1 ĐB vị trí cắt (Ss) trên intron 16 gen *BRCA1*. ĐB *BRCA1*:c.4997dupA được xác định ở hai bệnh nhâ. ĐB *BRCA2*:c.4022delC là đột biến mới chưa được báo cáo. Tất cả ĐB này được các cơ sở dữ liệu và các công cụ tin sinh học đánh giá là ĐB gây bệnh, làm tăng khả năng mắc các bệnh UT liên quan hội chứng HBOC ngoại trừ ĐB p.Lys1690Glu chưa rõ ý nghĩa.[6]

Bảng 2. Các đột biến được xác định

N^0	**Tên đột biến -HGVS cDNA**	**HGVS protein**	**Loại**	**Ý nghĩa**
01	BRCA1:c.1016delA	p.Lys339ArgfsTer2	F	P
02	BRCA1:c.1621C>T	p.Gln541Ter	N	P
03	BRCA1:c.2760-2763delACAG	p.Thr922LeufsTer77	F	P
04	BRCA1:c.4986+4A>T	IVS16+4A>T	Ss	P
05	BRCA1:c.4997dupA	p.Tyr1666Ter	N	P
06	BRCA1:c.5068A>C	p.Lys1690Glu	M	VUS
07	BRCA1:c.5251C>T	p.Arg1751Ter	N	P
08	BRCA1:c.5335delC	p.Gln1779AsnfsTer14	F	P
09	BRCA2:c.4022delC	p.Ser1341Ter	N	LP
10	BRCA2:c.4478_4481delAAAG	p.Glu1493ValfsTer10	F	P
11	BRCA2:c.5453C>A	p.Ser1818Ter	N	P

Loại ĐB: F – ĐB dịch khung (Frameshift); M- ĐB sai nghĩa (Missense), N -ĐB vô nghĩa (Nonsense); Ss – ĐB vị trí cắt (Splice site). Ý nghĩa. P (pathogenic)-gây bệnh. LP (likely pathogenic)- có thể gây bệnh, VUS (variant unsignificant)– chưa rõ ý nghĩa

Các xét nghiệm gen liên quan đến UTBT và UTV di truyền hiện nay có thể tiếp cận dễ dàng. Tuy nhiên do chi phí còn khá cao và hiệu ứng tâm lý lo sợ khi phát hiện bệnh, nguy cơ mắc bệnh, nên các nhà di truyền, hay các bác sĩ lâm sàng gặp khó khăn trong việc tư vấn cho BN làm xét nghiệm. Cần thiết có các công cụ để hỗ trợ cá nhân hóa đánh giá nguy cơ mang ĐB, hay nguy cơ mắc UT.

❖ *Đối với các đối tượng chưa thực hiện xét nghiệm di truyền* có thể ước tính nhanh được nguy cơ mang ĐB *BRCA1/2* bằng dữ liệu "**Error! Reference source not found.**" của Trung tâm di truyền Myriad, Hoa Kỳ, bằng mô hình ước tính nguy cơ mang ĐB *BRCA1/2* của Frank (2002) với các yếu tố tiền sử cá nhân và gia đình.[7]

❖ *Đối với các BN UTV và/hoặc UTBT được xét nghiệm xác định là có mang*

ĐB gen gây bệnh, được tư vấn chọn lựa liệu pháp điều trị đích với thuốc ức chế PARP, đánh giá nguy cơ mắc UT khác, và đồng thời tư vấn di truyền cho người thân.

- *Người mang ĐB BRCA1/2 chưa mắc UT*, được tư vấn nguy cơ UT, và biện pháp sàng lọc, dự phòng theo Hướng dẫn của Mạng lưới UT quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) (Bảng 3).[8] Các phẫu thuật dự phòng cần thảo luận chi tiết với BN về nguyện vọng sinh con. Phẫu thuật dự phòng cắt vú giảm nguy cơ UTV đến 90%. Phẫu thuật cắt BT-vòi tử cung hai bên dự phòng giảm nguy cơ UTBT 80-96%, cũng làm giảm nguy cơ UTV, và tạo cơ hội phát hiện sớm các UT phụ khoa khác. Cần khuyến cáo BN giữ lối sống lành mạnh, hoạt động thể chất tích cực, tránh các tác nhân gây UT từ môi trường, thuốc lá, rượu bia… Cung cấp thông tin về khả năng giảm nguy cơ UT của việc sinh con và nuôi con bằng sữa mẹ, …

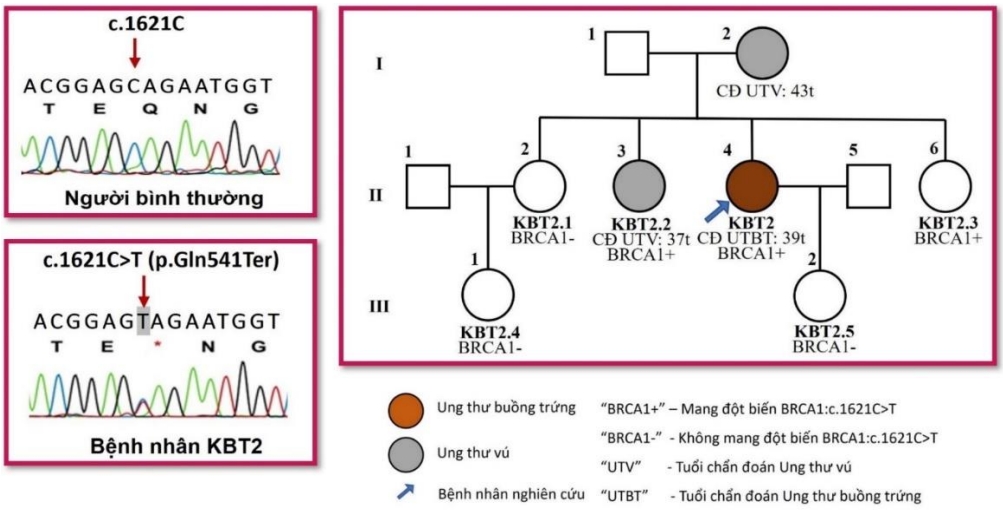
Bảng 3 ***Hướng dẫn dự phòng cho người mang ĐB BRCA1/2 của NCCN***

Ung thư	**Quy trình**	**Thời điểm và chi tiết**
UTV ở nữ	Tự kiểm tra vú	Từ 18 tuổi
	Hóa phòng nghừa UTV	Tùy cá nhân (ví dụ: Tamoxifen)
	Khám vú lâm sàng	Từ 25 tuổi, mỗi 6-12 tháng
	MRI vú cản quang	Từ 25 tuổi, mỗi năm
	Nhũ ảnh	Từ 30 tuổi, mỗi năm (Từ 25 tuổi-nếu không thể MRI)*
	Phẫu thuật cắt vú 2bên dự phòng	Tùy cá nhân
UTBT	Hóa phòng ngừa UTBT	Tùy cá nhân (viên uống tránh thai,…)
	Siêu âm ngã âm đạo và xét nghiệm CA125	Từ 30-35 tuổi, mỗi năm. Hoặc 5-10 năm trước tuổi UTBT sớm nhất trong gia đình.
	Phẫu thuật cắt BT-vòi tử cung 2 bên dự phòng	Từ 35-40 tuổi với ĐB *BRCA1*. Từ 40-45 tuổi với ĐB *BRCA2*.**
UTV ở nam giới	Tự thăm khám vú	Từ 35 tuổi
	Khám vú lâm sàng	Từ 35 tuổi, hàng năm
	Nhũ ảnh	Từ 50 tuổi, hàng năm. Hoặc 10 năm trước tuổi sớm nhất ca UTV nam trong gia đình
UT tiền liệt tuyến	Sàng lọc UT	Từ 40 tuổi, mỗi năm với ĐB *BRCA2*

** Nguy cơ UTV tăng khi tiếp xúc nhiều với bức xạ khi dưới 30 tuổi, nên dưới 30 tuổi khuyến cáo chụp MRI thay vì nhũ ảnh. ** Do độ tuổi xuất hiện UTBT ở người mang ĐB BRCA2 thường muộn hơn so với người mang ĐB BRCA1 từ 8-10 năm.*

❖ *Người thân của người mang ĐB gen BRCA1/2* nên được tư vấn di truyền - thông tin về bản chất, phương thức di truyền và tác động của các ĐB gen di truyền để giúp họ đưa ra các quyết định y tế sáng suốt.

Một thí dụ về **cá nhân hóa tiếp cận người liên quan hội chứng HBOC** là đối với KBT2.3 (41 tuổi) chưa mắc UT, là em gái của BN UTBT KBT2 (mang ĐB *BRCA1*:c.1621C>T) có mẹ và 1 chị gái mắc UTV (chị gái cũng mang ĐB này). Đầu tiên có thể dự đoán nguy cơ KBT2.3 mang ĐB dựa vào dữ liệu Trung tâm xét nghiệm di truyền Myriad, Hoa kỳ là 7,2%.[5] Sau xét nghiệm xác định KBT2.3 cũng mang ĐB. Chúng ta có thể sử dụng CanRisk Tool (www.canrisk.org - Trung tâm Dịch tễ UT di truyền của Đại học Cambridge, Anh) lập sơ đồ phả hệ di truyền như **Error! Reference source not found.** và ước tính các nguy cơ mắc UT chi tiết hơn đến 80 tuổi như trong Bảng 4 hay trực quan bằng các biểu đồ.[9]



Hình 1 Sơ đồ phả hệ di truyền đột biến BRCA1:c.1621delC

*Bảng 4. **Ước tính nguy cơ UTV và UTBT của KBT2.3 bằng CanRisk Tool***

Tuổi	Nguy cơ mắc UTV (%)		Nguy cơ mắc UTBT (%)	
	KBT2.3	Dân số chung	KBT2.3	Dân số chung
42	2,9	0,1	1,3	0
43	6	0,3	2,7	0
44	9,2	0,4	4	0
45	12,5	0,6	5,3	0,1
46 (5 năm)	15,8	0,7	6,7	0,1
50	29,2	1,6	11,7	0,1
51 (10 năm)	32,4	1,8	12,9	0,2
55	43,4	2,9	18,1	0,3
60	54,1	4,3	25,4	0,5
65	62,6	5,9	33,2	0,7
70	69	7,6	40,9	1
75	73,2	9,2	47,7	1,3
80	76,4	10,9	53,7	1,6

Bảng 5 ***Ước tính các khả năng các kết cục của KBT2.3***

Biện pháp sàng lọc, dự phòng (tuổi)	**Sàng lọc**	**-**	**NA**	**NA+ MRI**	**-**	**-**	**-**	**NA+ MRI**	**So với không ĐB**
	PT cắt 2 vú	**-**	**-**	**-**	**45**	**-**	**-**	**45**	
	PT cắt BT-VTC 2 bên	**-**	**-**	**-**	**-**	**50**	**45**	**45**	
Khả năng đến 70 tuổi (trên 100 người)	Mất, nguyên nhân khác	11	11	12	12	11	15	14	14
	Mất do UTBT	17	18	18	18	8	5	5	0
	Mất do UTV	18	15	10	7	19	13	7	1
	Sống sau UTBT(a)	11	11	12	13	5	3	5	0
	Sống sau UTV(b)	25	27	31	12	33	24	16	6
	Sống, không mắc UTV/ UTBT(c)	18	18	17	38	24	40	53	79
Sống đến 70 tuổi (trên 100 người) =(a)+(b)+(c)		54	56	60	63	62	67	**74**	85

(-) không thực hiện. NA-nhũ ảnh hàng năm. MRI- chụp MRI vú hàng năm.

Công cụ Decision Tool của Viện UT quốc gia, Đại học Standford (Hoa kỳ) (brcatool.stanford.edu/brca.html) hỗ trợ tư vấn cho người mang ĐB mà chưa mắc UT về lợi ích của các biện pháp sàng lọc và dự phòng mắc UTV, UTBT.[9] Thí dụ, đối tượng KBT2.3 41 tuổi chưa mắc UT và mang ĐB *BRCA1*:c.1621C>T, Decision Tool sẽ cung cấp các nguy cơ chi tiết về khả năng mất do UTBT, UTV, sống sót sau mắc UTBT/UTV, khả năng không mắc UT đến tuổi 70 với các tùy biến có hay không thực hiện, loại biện pháp sàng lọc, phẫu thuật dự phòng và tại thời điểm nào (Bảng 5).

Kết luận: Các công cụ hỗ trợ ước tính khả năng mang ĐB, khả năng mắc UTV, UTBT hữu ích cho việc tư vấn xét nghiệm di truyền, và hướng dẫn sàng lọc dự phòng UTV, UTBT. Cơ sở dữ liệu của các công cụ được cập nhật liên tục đưa ra kết quả có độ tin cậy càng tốt hơn. Tuy nhiên các công cụ này được phát triển dựa trên các cơ sở dữ liệu của dân số nước ngoài, áp dụng ước tính lên đối tượng người Việt Nam sẽ cho kết quả tương đối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.

2. Neff, R.T., L. Senter, and R. Salani, *BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations.* Ther Adv Med Oncol, 2017. **9**(8): p. 519-531.

3. Finch, A.P., et al., *Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.* J Clin Oncol, 2014.**32**(15): p. 1547-53.

4. Petrucelli N, Daly MB, and P. T., *BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.* GeneReviews® [Internet] University of Washington, Seattle, 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. 1993-2021.
5. Myriad_Genetic_Laboratories. *The Prevalence of Deleterious Mutations in BRCA1 and BRCA2*. Mutation Prevalence Tables 2010; Available from: https://s3.amazonaws.com/myriad-library/brac/brca-prevalence-tables.pdf.
6. Cline, M.S., et al., *BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2.* PLoS Genet, 2018. **14**(12): p. e1007752.
7. Frank, T.S., et al., *Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals.* J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1480-90.
8. Daly, M.B., et al., *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2021. **19**(1): p. 77-102.
9. Carver, T., et al., *CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021. **30**(3): p. 469-473.

Tác giả liên hệ
TS.BS. Lê Nguyễn Trọng Nhân
Bệnh viện Sản-Nhi Cà Mau
Đt 0911064777
Email: idoctor.spb@gmail.com