

VAI TRÒ CỦA GEN BRCA1 VÀ BRCA2 TRONG TIỀN LƯỢNG UNG THƯ VÚ

TẠ VĂN TỜ

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền lượng ung thư vú phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Bên cạnh các yếu tố tiên lượng kinh điển như kích thước u, tình trạng hạch, giai đoạn bệnh, loại mô học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, ngày nay các nhà khoa học đang nghiên cứu bệnh học gen để tìm ra các gen gây ung thư cũng như vai trò của nó trong điều trị và tiên lượng bệnh.

Việc xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 hiện nay đang được thực hiện nhiều nơi trên thế giới. Những đối tượng ung thư vú có đột biến gen BRCA1 và BRCA2 thường hay gặp ở những gia đình có ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng.

Cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu về mối liên quan đột biến gen BRCA1 và BRCA2 với kết quả lâm sàng. Rất ít nghiên cứu về ảnh hưởng đột biến BRCA1 và BRCA2 với đáp ứng điều trị. Bệnh nhân ung thư vú có đột biến BRCA1 và BRCA2 thường gặp ở người trẻ, những khối u có độ mô học cao, thụ thể nội tiết thường âm tính. Đây là những đặc điểm liên quan với tiên lượng xấu. Tuy nhiên những bằng chứng về mối liên quan đột biến BRCA1 và BRCA2 với tiên lượng ung thư vú còn nhiều tranh cãi. Tỷ lệ đột biến

BRCA1 có khả năng dẫn đến ung thư là khoảng 1/500-1/1000 trong quần thể.

MỐI LIÊN QUAN ĐỘT BIẾN BRCA1 VÀ BRCA2 VỚI TIỀN LƯỢNG UNG THƯ VÚ

Liên quan đột biến BRCA1 và BRCA2 với tiên lượng ung thư vú đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Một nghiên cứu trên phụ nữ Do Thái ung thư vú có đột biến BRCA1 thấy không ảnh hưởng tỷ lệ sống thêm 10 năm giữa nhóm có đột biến và nhóm không đột biến. Tỷ lệ sống thêm 10 năm nhóm có đột biến BRCA1 là 67%, nhóm đột biến BRCA2 là 56% và nhóm không có đột biến là 67%. Trong số những bệnh nhân chết do ung thư vú có 24 người chết trong nhóm có đột biến BRCA1 trong đó 21 người (chiếm 88%) gặp trong vòng 5 năm sau khi được chẩn đoán so với 17 trong 22 trường hợp chết (77%) nhóm có đột biến BRCA2 và 244 trong số 361 (68%) trong nhóm không có đột biến [1].

Trong số những người chết vì ung thư vú, thời gian trung bình từ khi tái phát đến khi chết là 46 tháng với nhóm không bị đột biến là 37 tháng với nhóm có đột biến BRCA1 và 48 tháng đối với nhóm có đột biến

BRCA2. Tỷ lệ tử vong không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có đột biến BRCA1 và BRCA2 [1].

Trong số những bệnh nhân không được điều trị hóa chất sau phẫu thuật, tỷ lệ sống thêm 10 năm là 76% nhóm có đột biến BRCA1, 74% đối với nhóm không có đột biến. Sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,86$. Trong số những bệnh nhân được điều trị hóa chất, tỷ lệ sống thêm 10 năm nhóm có đột biến BRCA1 là 71% so với 46% nhóm không có đột biến. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,12$. Sự tương tác giữa tình trạng đột biến BRCA1 và hóa trị liệu chỉ có ý nghĩa về tỷ lệ sống thêm toàn bộ với $p = 0,02$. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ nhóm có đột biến BRCA2 tương tự như nhóm không có đột biến có hoặc không có điều trị hóa chất [1].

Trong một phân tích đơn biến về ảnh hưởng tuổi, kích thước u, tình trạng hạch và giai đoạn liên quan đến tỷ lệ tử vong do ung thư vú trong 2 nhóm đột biến BRCA1 và BRCA2, liên quan kích thước u và tình trạng hạch nách chỉ có ý nghĩa trong nhóm không có đột biến. Một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân mang gen đột biến BRCA2 nguy cơ sẽ bị ung thư vú đối bên sau 5 năm chẩn đoán ban đầu [2].

Hầu hết các nghiên cứu thấy rằng, tỷ lệ sống thêm ở những phụ nữ có đột biến BRCA1 tương tự hoặc xấu hơn so với những phụ nữ không có đột biến. Khoảng 10 nghiên cứu gần đây so sánh tỷ lệ sống thêm ở phụ nữ ung thư vú có đột biến và không đột biến cho thấy các kết quả đưa ra không thống nhất [1].

- Có 5 nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt thực sự
- Có 2 nghiên cứu thấy tiên lượng tốt hơn một chút,
- Có 3 nghiên cứu thấy tiên lượng xấu hơn.

Trong 10 nghiên cứu này có một nghiên cứu tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa tỷ lệ sống thêm ung thư vú ở phụ nữ Do Thái có hoặc không có đột biến BRCA1. Người ta biết rằng tỷ lệ có đột biến gen BRCA1, BRCA2 ở phụ nữ trong cộng đồng người Do Thái cao hơn so với cộng đồng dân số chung. Trong 5 năm nghiên cứu, có đến một nửa trong số 16 phụ nữ có đột biến BRCA1 liên quan đến ung thư vú chết sau 5 năm. Chỉ có 9% trong tổng số 99 phụ nữ không có đột biến gen BRCA1 chết trong vòng 5 năm. Trong nghiên cứu này tình trạng BRCA1 ở phụ nữ chỉ là yếu tố có thể được sử dụng để dự đoán sống thêm. Các nhà nghiên cứu nhấn mạnh rằng mặc dù nghiên cứu của họ có ý nghĩa hơn trước đây, chỉ có 16 phụ nữ có đột biến gen BRCA1. Mặc dù còn ít nghiên cứu nhưng hầu hết các nghiên cứu cho thấy phụ nữ ung thư vú có đột biến gen BRCA2 có tiên lượng giống các phụ nữ có đột biến BRCA1 cũng như những phụ nữ ung thư vú không có đột biến 2 gen này, chỉ có sự khác biệt về mối liên quan giữa ung thư vú 2 bên.

Các nhà nghiên cứu cho rằng những người có tiền sử gia đình bị ung thư vú có thể phát triển ung thư qua các cơ chế khác với những phụ nữ bị ung thư không

có tiền sử gia đình bị ung thư. Người ta cũng cho rằng, ung thư vú liên quan đến đột biến BRCA1 thường có một số đặc tính khác biệt so với các ung thư không liên quan đến đột biến. Những đặc điểm này bao gồm khối u đáp ứng điều trị kém hơn và tái phát sớm. Những khối u có đột biến BRCA1 thường có các đặc tính sau [4]:

- Thường có dị bội thể nhiễm sắc thể;
- Các tế bào phân chia không hoàn hảo;
- Ít giống thể bào tuyến vú nguyên ủy;
- Có nguồn gốc từ các ống tuyến vú;
- Thường có đột biến gen p53- một gen ức chế tạo u;
- Thụ thể estrogen và progesterone thường âm tính;
- Hay gặp ở những phụ nữ trẻ.

Dựa trên các đặc điểm của các khối u có đột biến BRCA1, người ta cũng ngạc nhiên thấy tỷ lệ sống thêm ở những bệnh nhân này không xấu hơn so với các bệnh nhân khác. Điều này được giải thích do ở những khối u này thường có một số yếu tố để cân bằng với các yếu tố không thuận lợi bao gồm:

- Tỷ mô học thường là thể tủy, loại này tiên lượng nhìn chung tốt hơn so với thể ống và thể tiểu thùy.
- Chúng thường xuất hiện các tế bào miễn dịch trong khối u và có xu hướng ít xâm nhập vào hệ thống lympho.
- Tỷ lệ dương tính với Her-2/neu thường thấp hoặc không có.
- Tỷ lệ mạch trong khối u thấp đồng nghĩa là khối u sẽ nhận được ít oxy và dinh dưỡng hơn.

Các nhà nghiên cứu cho rằng chức năng gen BRCA2 tương tự như BRCA1. Các kết quả về tỷ lệ sống thêm, tái phát, di căn với các u có đột biến BRCA1 cũng giống u có đột biến BRCA2.

Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm ung thư vú giữa những người liên quan thể hệ thứ nhất mang gen đột biến BRCA1 và/BRCA2 với những người không mang gen này. Những người liên quan thể hệ 1 mang gen đột biến có xu thế trẻ hơn so với những người không mang gen đột biến. Nghiên cứu của Marcus cũng chỉ ra không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm trong số 90 bệnh nhân đột biến BRCA1 và 85 bệnh nhân không có đột biến BRCA1.

Hầu hết các nghiên cứu về tiên lượng ung thư vú không tìm được sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ sống thêm giữa những người có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 và nhóm chứng. Một số báo cáo cho rằng nhóm có đột biến tiên lượng tốt hơn nhóm không có đột biến [5].

Một nghiên cứu hồi cứu về ung thư vú ở người Do Thái thấy bệnh nhân nhóm có đột biến BRCA1 thấy tiên lượng xấu hơn so với nhóm không đột biến nhưng chỉ ở những phụ nữ không được nhận điều trị bổ trợ hóa chất. Một số nghiên cứu báo cáo về tỷ lệ cao gặp ung thư vú hai bên ở những bệnh nhân có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 [6].

Về mô bệnh học, những bệnh nhân ung thư vú có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 thường gặp thể tủy, độ mô học cao hơn so với nhóm ung thư vú chung. Thụ thể nội tiết estrogen và progesteron thường âm tính, tỷ lệ đột biến p53 cao và ít khi bộc lộ Her-2/neu. Những bệnh nhân này thường ở trong nhóm gọi là ung thư vú bộ 3 âm tính (ER, PR và Her-2/neu âm tính). Một số nghiên cứu thấy những khối u liên quan đến đột biến BRCA1 thường có nguồn gốc từ biểu mô lớp đáy của tuyến vú, đây là những tế bào được coi là tế bào mầm của vú. Những khối u có nguồn gốc từ những tế bào này thường phát triển nhanh với những hình ảnh độ mô học cao.

Một nghiên cứu báo cáo rằng đột biến BRCA1 và BRCA2 là yếu tố tiên lượng không ý nghĩa về tỷ lệ tử vong ung thư vú ở người Israel [6].

Sự phát triển ung thư buồng trứng liên quan với thời gian theo dõi sau khi chẩn đoán ung thư vú. Tỷ lệ phát triển ung thư buồng trứng sau ung thư vú chiếm 0,12%. Nếu sự có mặt của một đột biến xảy ra ở 1 trong 3 gen thì tỷ lệ này tăng lên gấp 10 lần (0,5%). Tỷ lệ này sẽ là 1,3% trong 1 năm (0,5%) với đột biến BRCA1 và 2,2% trong 1 năm (1%) với đột biến BRCA2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Vì vậy khả năng phát triển ung thư buồng trứng sau ung thư vú có thể tăng lên gấp 10 lần nếu có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2.

Đột biến BRCA1 và BRCA2 và tỉ lệ phát triển ung thư vú 2 bên:

Khi không có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 thì nguy cơ phát triển ung thư vú 2 bên sau chẩn đoán ban đầu là 2,8% trong năm (0,62%). Tuy nhiên nếu có đột biến 1 trong 3 gen thì tỷ lệ này tăng gấp đôi, tương ứng là 5,6% trong 1 năm với đột biến BRCA1 và 4,2% với đột biến BRCA2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [5].

KẾT LUẬN

Tổng quan về các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan đột biến BRCA1 và BRCA2 với tiên lượng ung thư vú, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

- Bệnh nhân ung thư vú có đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 thường gặp u có độ mô học cao, thụ thể nội tiết âm tính, ít đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên những khối u này tiến triển chậm và hệ thống miễn dịch của cơ thể thường đáp ứng tốt.

- Tỷ lệ sống thêm, tái phát so với nhóm ung thư vú nói chung không có sự khác biệt nhiều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lori S. Friedman, Csilla I. Szabo, et al. (1995) Novel inherited mutation and variable expressivity of BRCA1 alleles, including the founder mutation 185delAG in Ashkenazi Jewish Families, Am J. Human Genet. 57:1284-1297.

2. Helen A. Shih, Katherine L. Nathanson, et al (2000): BRCA1 and BRCA2 mutation in breast cancer families with multiple primary cancers. Clinical Cancer Research, Vol. 6, 4259-4264.

3. Thomas S. Frank, Amie M. Deffenbaugh, et al (2002). Clinical characteristics of individuals with germline mutation in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 6, 1480-1490.

4. Thomas S. Frank, Susan A. Manley, et al (1998). Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. Journal of Clinical Oncology, Vol 16, No 7, 2417-2425.

5. Fergus J. Couch, Michelle L. Deshano, et al (1997). BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. England Journal of Medicine, May 15, 1409-1415.

6. Easton DF, Steele L, Fields P, et al (1997). Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. Am J Hum Genet 61: 120-128.