

VAI TRÒ CỦA SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG HỘI CHỨNG UNG THƯ DI TRUYỀN

Nguyễn Hoàng Quý¹, Võ Thị Ngọc Diệp²

TÓM TẮT

Ung thư là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai sau bệnh lý tim mạch. Nguyên nhân sinh bệnh ngoài do yếu tố ngoại sinh môi trường tác động, thì còn có yếu tố nội sinh bên trong đặc biệt là di truyền. Khoảng 5 phần trăm bệnh nhân ung thư được chẩn đoán có liên quan đến sự hiện diện của thay cấu trúc gen. Tính đến ngày nay, có khoảng hơn 80 gen liên quan đến yếu tố di truyền đã được xác định. Tiền căn gia đình có thành viên bị ung thư được xem như là một trong những yếu tố quan trọng để gợi ý ung thư liên quan đến yếu tố di truyền. Trong phần tổng quan này, chúng tôi sẽ tập hợp y văn để nêu bật vai trò của sinh học phân tử trong tư vấn di truyền bệnh lý ung thư, đặc biệt là hội chứng vú-buồng trứng trong ung thư vú và ung thư buồng trứng, và hội chứng Lynch trong ung thư đại trực tràng, ung thư nội mạc tử cung.

Từ khóa: hội chứng ung thư di truyền

ABSTRACT

THE ROLE OF MOLECULAR BIOLOGY IN HEREDITARY CANCER SYNDROMES

Nguyen Hoang Quy¹, Vo Thi Ngoc Diep²

Cancer is the second leading cause of death after cardiovascular disease. The etiology caused not only exogenous environmental factors, but also internal endogenous factors, especially genetic factors. Approximately 5 % of diagnosed cancer patients are involved in the presence of genetic variation. To date, more than 80 genes related to genetic factors have been identified. The family history has been identified as one of the most important factors in identifying cancer-related to genetic factors. In this review, we will retrieve the literature to highlight the role molecular biology in medical oncogenetic counseling, particularly in breast and ovarian cancer syndrome, and Lynch syndrome in colorectal cancer, endometrial cancer.

Key word: hereditary cancer syndromes.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai sau bệnh lý tim mạch. Nguyên nhân sinh bệnh ung thư ngoài do yếu tố ngoại sinh từ môi trường tác động, thì còn có yếu tố nội sinh bên trong đặc biệt là di truyền theo phả hệ gia đình. Khoảng 5%

bệnh nhân ung thư được chẩn đoán có liên quan đến sự hiện diện của thay cấu trúc gen, dẫn đến đột biến sinh ung. Tính đến ngày nay, có khoảng hơn 80 gen liên quan đến yếu tố di truyền đã được xác định. Tiền căn gia đình có thành viên bị ung thư được xem như là một trong những yếu tố quan trọng để gợi ý

1. Bộ môn Ung thư, Đại học Y
Được TP Hồ Chí Minh
2. Khoa Nội 1, Bệnh viện Ung
Bướu TP Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (Received): 29/7/2018; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Hoàng Quý
- Email: nguyenhoangquy2009@gmail.com; ĐT: 0903194492

ung thư liên quan đến yếu tố di truyền [1].

Yếu tố di truyền trong ung thư thường do sự khiếm khuyết về những gen liên quan đến sửa chữa ADN, trong điều kiện đột biến những gen sửa chữa ADN, cơ chế sửa chữa bị rối loạn, tạo điều kiện kích hoạt những gen sinh ung, hoạt hóa các protein sinh ung, thúc đẩy các tế bào ung thư phát triển và hình thành khối u ác tính.

Bệnh nhân khi phát hiện và điều trị ung thư, việc tư vấn di truyền có thể nhằm giúp theo dõi, tầm soát và phát hiện sớm ung thư nguyên phát thứ hai có thể xuất hiện sau khi đã điều trị ung thư nguyên phát thứ nhất. Ngoài ra, việc tư vấn cho những người thân trong phả hệ gia đình, khuynh hướng và nguy cơ mắc các khối u lành và ác tính khác có thể xảy ra cũng được xem là yếu tố quan trọng trong tư vấn di truyền ung thư. Một tình huống khác tuy không thường gặp khi bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ và xét nghiệm những gen đột biến có khuynh hướng ung thư. Vai trò của tư vấn di truyền trong ung thư cũng được đặt ra nhằm có chiến lược theo dõi và điều trị toàn diện

Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ trình bày về cái nhìn tóm lược về tư vấn di truyền trên nhóm bệnh nhân ung thư có hội chứng ung thư vú-buồng trứng, và nhóm bệnh nhân có hội chứng Lynch trong ung thư đại trực tràng và ung thư nội mạc tử cung nhằm hiểu rõ vai trò của sinh học phân tử trong chiến lược chẩn đoán, điều trị và theo dõi nhóm bệnh nhân có bệnh lý này.

II. HỘI CHỨNG DI TRUYỀN UNG THƯ VÚ - BUỒNG TRỨNG

Hội chứng ung thư vú buồng trứng là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng có tính di truyền. Khoảng 5-10 % bệnh nhân ung thư vú có mang gen đột biến di truyền có tính gia đình, và tỉ lệ này cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tiền căn gia đình có ung thư vú hoặc/ và ung thư buồng trứng [2].

Hội chứng ung thư vú-buồng trứng có khuynh

hướng di truyền theo tính trạng trội trội, liên quan đến sự thay đổi ở gen sửa chữa ADN, bao gồm gen BRCA1 và BRCA2. Gen BRCA1 nằm trên nhiễm sắc thể 17, gen BRCA2 nằm trên nhiễm sắc thể 13. Đây được coi là hai gen có nguy cơ cao gây ung thư vú và ung thư buồng trứng. Ngoài ra một số gen khác đã được xác định liên quan đến hội chứng này là PALB2, RAD51. Gen BRCA1 và BRCA2 chịu trách nhiệm mã hóa protein điều hòa sửa chữa sai sót của ADN, kiểm soát chu kỳ tế bào. Đột biến BRCA1 và BRCA2 sẽ làm thay đổi cấu trúc di truyền, sinh ung thư [3].

Ước tính gen BRCA chiếm khoảng 2-10% bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú và khoảng 15-20% bệnh nhân ung thư buồng trứng. Khi có sự hiện diện đột biến gen BRCA, bệnh nhân hoặc người lành mang gen đột biến sẽ có nguy cơ ung thư vú tuổi trẻ, tăng tỉ lệ xuất hiện ung thư vú thứ 2 sau ung thư vú thứ nhất, tăng tỉ lệ ung thư buồng trứng. Ngoài ra một điểm cần được chú ý tuy ít gặp hơn là ung thư vú ở nam giới cũng được xem có tính gia đình. Đột biến BRCA1 còn có thể xuất hiện ở ung thư cổ tử cung, tiền liệt tuyến, tụy và ung thư dạ dày. Đột biến BRCA2 tăng tỉ lệ đột biến trên melanoma cũng như túi mật, đường mật [3], [4].

Về phương diện sinh học phân tử: Chẩn đoán đột biến trong hội chứng ung thư vú buồng trứng đã có những bước tiến đáng kể trong những năm gần đây nhờ vào sự phát triển vượt trội của các kỹ thuật sinh học phân tử, đặc biệt giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing) cho phép phát hiện nhiều đột biến trên mẫu thử của bệnh nhân [1].

Xử trí khi có đột biến:

Tư vấn di truyền ung thư khi phát hiện đột biến luôn được đặt ra nhằm có kế hoạch và chiến lược điều trị cụ thể cho từng bệnh nhân trong hội chứng ung thư vú buồng trứng. Sự kết hợp đa chuyên khoa của trị liệu đa mô thức cho phép mang lại lợi ích cho bệnh nhân. Điều trị đoạn nhũ tái tạo phòng ngừa, cắt buồng trứng hay hóa trị phòng ngừa, cũng như sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích ức chế

Polyadenosine diphosphate ADP-ribose polymerase (PARP) [3]. Cá thể hóa bệnh nhân tùy từng tình huống cụ thể trong hoàn cảnh kinh tế, xã hội của mỗi bệnh nhân.

III. HỘI CHỨNG LYNCH VÀ CÁC NHÓM UNG THƯ THƯỜNG GẶP TRONG HỘI CHỨNG LYNCH

Hội chứng Lynch được biết đến là dạng ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer/HNPCC), chiếm khoảng 2-3% trong nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Hội chứng Lynch di truyền theo tính trạng trội, và liên quan đến gen sửa chữa bắt cặp ADN hay còn gọi là Mismatch Repair (MMR). Có 4 gen liên quan chủ yếu MLH1 và MLH2 chiếm khoảng 2/3 số trường hợp, gen MSH6 và PMS2 với tỉ lệ hiếm gặp hơn. Người có mang những gen đột biến này có nguy cơ bị ung thư đại trực tràng trước 70 tuổi lên đến 30-48% [1].

Hội chứng Lynch và các nhóm ung thư nguy cơ: hệ thống gen MMR còn được biết đến là yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung (chiếm khoảng 30-54% trước 70 tuổi), ung thư đường mật, đường tiết niệu, ung thư buồng trứng và ung thư ruột non. Ngoài ra còn có ung thư dạ dày, tuyến bã, não và tụy cũng liên quan đến hội chứng Lynch nhưng ít gặp hơn.

Hội chứng Lynch trong ung thư đại tràng thường được biết đến qua những dấu hiệu gợi ý như tiền căn gia đình có ung thư đại trực tràng hay một trong các bệnh lý ung thư liên quan đến hội chứng Lynch. Ngoài ra sự hiện diện của nhiều ung thư đại tràng, đồng thời hay tuần tự cũng là một dấu hiệu gợi ý đến hội chứng Lynch. Hình ảnh trên nội soi không phải là đặc hiệu để chẩn đoán hội chứng Lynch trong ung thư đại trực tràng [5].

Về phương diện sinh học phân tử: khiếm khuyết của hệ thống gen sửa chữa MMR biểu hiện qua tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MicroSatellite Instability: MSI) và sự mất biểu hiện của một hay cả hai protein trong nhóm MMR. Xét nghiệm sinh

học phân tử được sử dụng trong chẩn đoán đột biến hội chứng Lynch nhằm phát hiện sai sót trong hệ thống MMR. Xét nghiệm đánh giá phân tử MSI hay hóa mô miễn dịch đánh giá protein MMR luôn được chỉ định. Ngoài ra xét nghiệm tìm đột biến BRAF và tình trạng tăng methyl hóa của MLH1 cũng được chỉ định [1], [6].

Xử trí khi có hội chứng Lynch

Tư vấn di truyền khi có hội chứng Lynch cho người lành mang gen và cho những người thân trong gia đình luôn được đặt ra. Vấn đề theo dõi định kỳ với những xét nghiệm hình ảnh học cần thiết hay nội soi đại trực tràng cũng sẽ được xem xét tùy từng tình huống cụ thể. Đối với những người đã hay đang điều trị ung thư, cần theo dõi chặt chẽ hơn vì nguy cơ xuất hiện ung thư nguyên phát thứ hai sau ung thư đầu tiên được chẩn đoán. Phối hợp theo dõi điều trị đa chuyên khoa nhằm mang lại lợi ích về theo dõi và điều trị cho nhóm bệnh nhân này [3].

IV. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Di truyền theo phả hệ trong bệnh lý ung thư tuy chỉ chiếm khoảng 5% nhưng việc tư vấn di truyền sau điều trị, cũng như tư vấn di truyền phòng ngừa đối với người thân trong gia đình luôn cần được đặt ra. Bệnh sử tiền căn gia đình giúp gợi ý cho việc chẩn đoán di truyền trong ung thư và chẩn đoán xác định thông qua xét nghiệm sinh học phân tử qua hóa mô miễn dịch, xét nghiệm máu đánh giá đột biến gen. Tình huống lâm sàng có thể gặp ở bệnh nhân đã và đang điều trị ung thư cần tư vấn di truyền hay những nhóm người lành cần tư vấn di truyền tầm soát khi trong gia đình có yếu tố di truyền ung thư.

Hiện nay số liệu thống kê trong nước về tư vấn di truyền ung thư chưa nhiều. Tuy nhiên với sự phát triển của các công nghệ sinh học phân tử như giải trình tự gen thế hệ mới hay nhuộm hóa mô miễn dịch tự động thì việc tư vấn di truyền trong ung thư đã được quan tâm nhiều hơn trong các chương trình hội nghị phòng chống ung thư quốc gia. Trong những hội nghị kế tiếp chúng tôi sẽ tập hợp báo cáo

số liệu thống kê bước đầu trong nước nhằm có một cái nhìn tổng quan về vấn đề này.

Qua bài tổng quan này, chúng tôi nêu bật hai hội chứng di truyền trong ung thư có thể bắt gặp trên lâm sàng, gồm hội chứng ung thư vú-buồng trứng và hội chứng Lynch trong nhóm bệnh lý ung thư đại trực tràng di truyền không polyp, hay ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên trong thực tế hiện nay, việc tư vấn di truyền ung thư chưa được phát triển

mạnh và chú trọng nhiều, nhưng cùng với sự phát triển vượt bậc của sinh học phân tử trong tầm soát, chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, thì vai trò của tư vấn di truyền trong ung thư trong tầm soát phát hiện sớm hay trong theo dõi điều trị đối với lĩnh vực ung bướu nội khoa và đặc biệt là ung bướu di truyền học sẽ góp phần chăm sóc toàn diện bệnh nhân trong kỷ nguyên của chẩn đoán và điều trị y khoa chính xác trên từng cá thể hóa điều trị bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. “Oncogénétique en 2016 - Consultations, laboratoires et suivi - Ref: ADONCOG17 | Institut National Du Cancer.” [Online]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2016-Consultations-laboratoires-et-suivi>. [Accessed: 30-Jul-2018].
2. H. Shimodaira, “[Molecular Targeted Therapies for Hereditary Cancer Syndrome],” *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 45, no. 4, pp. 587–592, Apr. 2018.
3. R. Agarwal *et al.*, “Targeted therapy for hereditary cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Li-Fraumeni syndrome,” *Discov. Med.*, vol. 18, no. 101, pp. 331–339, Dec. 2014.
4. Y. H. and T. J, “Management of hereditary breast and ovarian cancer. - PubMed - NCBI.” [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29185095>. [Accessed: 30-Jul-2018].
5. J. M. Carethers and E. M. Stoffel, “Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 31, pp. 9253–9261, Aug. 2015.
6. A. S. Bruegl, A. Kernberg, and R. R. Broaddus, “Importance of PCR-based Tumor Testing in the Evaluation of Lynch Syndrome-associated Endometrial Cancer,” *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 24, no. 6, pp. 372–378, Nov. 2017.
7. J. Shia, “Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma,” *Semin. Diagn. Pathol.*, vol. 32, no. 5, pp. 352–361, Sep. 2015.

