

UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG CÓ ĐỘT BIẾN GEN BRAF: KẾT QUẢ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phạm Nguyên Cường¹, Nguyễn Thanh Xuân², Nguyễn Đào Thanh Tâm¹, Phan Mạnh Tường¹, Đoàn Phước Minh Đức¹

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Huế

²Khoa Ngoại Nhi & Cấp cứu bụng - Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đột biến BRAF rất hiếm gặp, tuy nhiên chúng có thể gây ra các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Đột biến BRAF xảy ra trong ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp, u hắc tố, u buồng trứng... Ung thư đại trực tràng với đột biến gen BRAF ở điểm V600E có tiên lượng xấu hơn những người không có đột biến. Bệnh viện Trung ương Huế có phát hiện 2 trong tổng số 62 trường hợp có đột biến gen BRAF điểm V600E có kèm theo di căn hạch ngay khi phát hiện mắc ung thư. Hiện tại cả hai bệnh nhân đang được điều trị theo phác đồ và theo dõi sát. Trong nghiên cứu này chúng tôi khảo sát đặc điểm của ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF và hồi cứu y văn.

ABSTRACT

COLON RECTAL CARCINOMA WITH BRAF - V600E GENE MUTATION: THE RESULT AT HUE CENTRAL HOSPITAL AND LITERATURE REVIEW

Pham Nguyen Cuong¹, Nguyen Thanh Xuan², Nguyen Dao Thanh Tam¹, Doan Phuoc Minh Duc¹

Ngày nhận bài:

01/02/2023

Ngày chỉnh sửa:

30/2/2023

Chấp thuận đăng:

11/03/2023

Tác giả liên hệ:

Phạm Nguyên Cường

Email:

bscuonggp@gmail.com

SĐT: 0914006781

BRAF mutations are rare, but they can cause serious health problems. BRAF mutations occur in colorectal cancer, thyroid cancer, melanoma, ovarian tumor, etc. Colorectal cancer with BRAF gene mutation at point V600E has a worse prognosis than those without the mutation. Hue Central Hospital found that 2 of 62 cases that had mutations in the BRAF gene at point V600E with metastasis to lympho nodes as soon as cancer was detected. Both of them is now treated and following up. In this study, we investigated the characteristics of colorectal cancer with BRAF mutations and reviewed the literature.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở Việt Nam cũng như nước ngoài [1 - 3]. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy cơ chế trong đó các chất di truyền (gen) bị biến đổi (đột biến) dẫn đến sự tiến triển từ các mô đại tràng bình thường thành ung thư biểu mô thực sự [4 - 6].

Theo Fernández - Medarde và cộng sự, tầm quan trọng của RAS trong việc điều chỉnh sự tăng sinh tế

bào được minh họa bằng sự hiện diện của các đột biến kích hoạt K - RAS trong khoảng một phần ba số ca ung thư ở người, bao gồm tới 50% ung thư đại trực tràng [7].

Đột biến BRAF đã được tìm thấy ở 7 - 10% bệnh nhân mắc ung thư đại trực tràng di căn [8]. BRAF trong ung thư đại trực tràng đã được liên kết với một kiểu hình cụ thể trong nhiều nghiên cứu và phân tích tổng hợp và đặc biệt liên quan đến đột biến BRAF

Ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF:...

V600E. Khối u BRAF phổ biến hơn ở phụ nữ và bệnh nhân > 70 tuổi. BRAF không liên quan đến tuổi chẩn đoán dưới 60 tuổi [9].

BRAF đại diện cho một mục tiêu điều trị trong bệnh ung thư, không giống như KRAS, nó là một tác nhân MEK - ERK tương đối đơn hướng.Ức chế BRAF bằng vemurafenib (PLX4032) đã được chứng minh là mang lại lợi ích đáng kể cho những bệnh nhân mắc khối u ác tính BRAF V600E MT không thể cắt bỏ hoặc di căn, cải thiện khả năng sống sót và hệ điều hành không tiến triển, với tỷ lệ đáp ứng là 48% [10].

Chúng tôi báo cáo 2 trường hợp ung thư đại trực tràng có đột biến gen braf tại bệnh viện trung ương huế nhằm tìm hiểu đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF ở điểm V600E và hồi cứu y văn về cơ chế sinh bệnh và tiên lượng bệnh.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Tại Bệnh viện Trung ương Huế, từ 1/1/2022 đến 10/02/2023, chúng tôi đã thực hiện xét nghiệm tìm đột biến các gen NRAS, KRAS và BRAF trên 62 trường hợp ung thư đại trực tràng và phát hiện có 2 trường hợp có đột biến gen BRAF ở đoạn V600E (chiếm tỉ lệ 3,2%). Đặc biệt hai bệnh nhân này khi phát hiện ung thư đại trực tràng là đã có di căn hạch. Một số đặc điểm của bệnh nhân được thể hiện ở bảng 1

Bảng 1: Một số đặc điểm GPB của 2 bệnh nhân có đột biến BRAF

	Trường hợp 1	Trường hợp 2
Tuổi	35	51
Giới	Nữ	Nam
Loại mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến, biệt hóa vừa, xâm lấn	Ung thư biểu mô tuyến, biệt hóa vừa, xâm lấn
Di căn hạch	Có	Có
Di căn gan	Có (8 nốt)	Có (1 nốt)
Đột biến gen	BRAF - V600E	BRAF - V600E
Vị trí u	Trực tràng	Trực tràng
Kích thước u	1,7 x 4 x 11cm	3 x 4 x 5cm
Các đặc điểm lâm sàng khác	Không hút thuốc	Có hút thuốc

III. BÀN LUẬN

3.1. Về đặc điểm ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF

Trong hai bệnh nhân ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF của chúng tôi, cả hai phát hiện u khi giai đoạn lâm sàng ở giai đoạn 3 trở lên, và phát hiện hạch di căn đồng thời. Tỷ lệ ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF của chúng tôi là 3,2%.

Ung thư đại trực tràng có đột biến gen BRAF - V600E thấy ở gần 10% bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiến triển. Mặc dù có những cải thiện lớn về tỷ lệ sống sót đối với bệnh ung thư đại trực tràng tiến triển nói chung, bệnh nhân bị đột biến BRAF có tiên lượng rất xấu thường với tỷ lệ sống trung bình dưới 12 tháng [8, 11].

Điều quan trọng là các bác sĩ lâm sàng phải nhận thức được phân nhóm này vì phương pháp điều trị là khác nhau. Các lựa chọn điều trị ngoài hóa trị liệu tiêu chuẩn là rất quan trọng để đạt được kết quả tốt hơn và vai trò của liệu pháp kháng EGFR đơn thuần vẫn còn gây tranh cãi. Các thử nghiệm hiện tại đánh giá sự kết hợp của các tác nhân nhằm mục tiêu phân tử đã cho thấy một số hứa hẹn.

Về mặt đặc điểm của gen BRAF, protein kinase BRAF serine/threonine là một nhân tố quan trọng trong con đường thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) qua trung gian mitogen - activated protein kinase (MAPK), nơi nó được kích hoạt bởi RAS small GTPase. Sức mạnh của BRAF, và cũng phần mở rộng của nó sang các đồng dạng RAF khác (ARAF và CRAF), không chỉ kích hoạt con đường MAPK ảnh hưởng sâu sắc đến sự phát triển, tăng sinh và biệt hóa của tế bào mà còn ảnh hưởng đến các quá trình quan trọng khác của tế bào, chẳng hạn như di chuyển tế bào (thông qua các GTPase nhỏ của RHO), quá trình tự hủy (thông qua quy định của BCL-2) và sự sống sót (thông qua con đường HIPPO). Vì vậy, không có gì ngạc nhiên khi BRAF được tìm thấy được kích hoạt cấu thành do đột biến ở 15% trong số tất cả các loại ung thư đã biết ở người. Phần lớn BRAF bị đột biến là V600E. Đột biến này dẫn đến thay đổi axit amin tạo ra hoạt động kinase cấu thành. Hầu hết các đột biến BRAF dẫn đến hoặc trong việc thu nhận các dư lượng phosphomimetic mới hoặc trong việc giải phóng cấu trúc ức chế tự động do vùng đầu N áp đặt, giúp tăng cường quá trình thu nhỏ miền kinase, một quá trình quan trọng

đối với hoạt động kinase. Các chất ức chế BRAF đã được phát triển bởi các công ty khác nhau; được sử dụng phổ biến nhất là vemurafenib (được bán trên thị trường với tên Zelboraf bởi Roche) và dabrafenib (được bán trên thị trường là Tafinlar bởi GSK), nhưng những loại khác tồn tại như LGX818 (encorafenib; Novartis), XL281 (Exelixis) và CEP - 32496 (Ambit Biosciatics Corporation).

Về cơ chế biến đổi ung thư đại trực tràng, theo tác giả David Barras, polyp đại tràng có thể được phân loại thành polyp tuyến (~10%) và polyp tăng sản (~90%). Polyp tăng sản không tiến triển thành ung thư đại trực tràng. Một số polyp được gọi là polyp răng cưa (phân loại của WHO: ICD-O 8213/0) vì hình thái răng cưa của chúng. Những polyp này từ lâu đã được coi là không ác tính, nhưng quan điểm này đã bị thách thức sau đó. Polyp có răng cưa lại được phân loại thành các loại khác nhau: tăng sản có răng cưa, u tuyến có răng cưa truyền thống (traditional serrated adenomas - TSA) hoặc u tuyến có răng cưa không cuống (sessile serrated adenomas - SSAs). TSA và SSA được coi là tiền ác tính. Sự biến đổi biểu mô thành polyp TSA và SSA được cho là do đột biến BRAF, do đó xác định đột biến này là một dấu hiệu ban đầu trong quá trình tiến triển của ung thư đại trực tràng [8]. Việc kích hoạt con đường WNT song song với việc vô hiệu hóa p53 và p16 chỉ xuất hiện trong giai đoạn phát triển muộn của ung thư đại trực tràng. Các khối u đột biến BRAF thường ở bên phải, tái phát nhiều hơn ở phụ nữ, ở cấp độ cao hơn và liên quan đến sự mất ổn định của kính hiển vi (MSI) và tuổi già. MSI là một dạng mất ổn định di truyền do thiếu bộ máy sửa chữa không phù hợp và dẫn đến khả năng siêu biến. MSI được cho là yếu tố tiên lượng tốt nhất trong ung thư đại trực tràng với sự không ổn định mang lại tiên lượng tốt hơn. Điều thú vị là, các tác động có hại do đột biến BRAF gây ra được phát hiện rõ rệt hơn ở những bệnh nhân ổn định bằng kính hiển vi so với những bệnh nhân không ổn định (MSI), mặc dù không khác biệt về mặt thống kê. Sự tương tác giữa trạng thái BRAF và trạng thái MSI là một chủ đề tranh luận gay gắt. Ung thư đại trực tràng bên phải có liên quan đến tiên lượng xấu hơn. Đột biến BRAF được tìm thấy rất phong phú trong các khối u gần bên phải. Lý do cho mối liên hệ này vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

3.2. Về vai trò tiên lượng của BRAF đột biến

Mặc dù vai trò dự đoán của đột biến KRAS đối với cetuximab (một kháng thể ngăn chặn EGFR) đã được thiết lập rõ ràng, nhưng vai trò dự đoán của BRAF bị đột biến là một chủ đề gây tranh cãi gay gắt. Một số nghiên cứu đã so sánh rằng tác dụng của anti - EGFR có lợi ở những người đột biến BRAF. Tuy nhiên, cho đến gần đây, không có nghiên cứu chính thức nào về tác động của việc thu nhận đột biến BRAF đối với phản ứng chống EGFR (nghĩa là bằng cách so sánh với bệnh nhân BRAF loại hoang dã). Gần đây, một nghiên cứu như vậy đã đạt được bằng cách thực hiện một phân tích tổng hợp đã nhóm tám nhóm bao gồm 351 bệnh nhân đột biến BRAF, bao gồm cả bệnh nhân BRAF thể đại. Phân tích này cho thấy tỷ lệ nguy cơ của bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể ngăn chặn EGFR (cetuximab hoặc panitumumab) không phụ thuộc vào trạng thái đột biến BRAF đối với tỷ lệ sống sót chung (giá trị P của thử nghiệm tương tác: 0,43) nhưng gần như có ý nghĩa đối với tỷ lệ sống sót không tiến triển (giá trị P của thử nghiệm tương tác: 0,07). Các tác giả đã kết luận rằng BRAF đột biến không dự đoán được lợi ích do các liệu pháp chống EGFR mang lại. Tương tự, một phân tích tổng hợp khác được báo cáo bởi Pietrantonio và cộng sự đã tiết lộ rằng các kháng thể ngăn chặn EGFR không làm tăng hiệu quả của hóa trị liệu tiêu chuẩn ở bệnh nhân đột biến BRAF. Tuy nhiên, nghiên cứu này không đánh giá sự khác biệt về khả năng sống sót giữa BRAF hoang dại và BRAF - bệnh nhân đột biến.

Ngược lại, vai trò tiên lượng của đột biến BRAF trong ung thư đại trực tràng đã được thiết lập rõ ràng và thường liên quan đến tiên lượng xấu hơn đáng kể. Ví dụ, trong một nghiên cứu của tác giả Barras liên quan đến hơn 1200 bệnh nhân giai đoạn II và III ung thư đại trực tràng có đột biến BRAF, đã chỉ ra rằng đột biến BRAF ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ sống sót chung (tỷ lệ rủi ro: 1,78 [1,15 - 2,76]; với $p = 0,01$), mặt khác, tỷ lệ sống sót không tái phát không bị thay đổi (tỷ lệ rủi ro: 1,30 [0,87 - 1,95]; với $p = 0,21$).

Cũng theo tác giả Barras, đa số bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn mang đột biến BRAF - V600E, có khoảng thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) ngắn hơn so với nhóm BRAF hoang dại. Từ năm 2005, các nhà

nghiên cứu đã sớm ghi nhận hiện tượng rút ngắn OS ở UTĐTT giai đoạn II - IV có đột biến BRAF - V600E. Trung vị OS kỳ vọng cho UTĐTT (mOS) giai đoạn IV nói chung đạt xấp xỉ 29 - 30 tháng. Trong khi đó, phác đồ tiêu chuẩn phối hợp đa hóa chất chỉ mang lại mOS khiêm tốn 12 - 14 tháng cho nhóm bệnh nhân có đột biến BRAF - V600E [8].

Với những bệnh nhân UTĐTT di căn mới được chẩn đoán, có đột biến BRAF - V600E, cách thức tiếp cận điều trị nào là tối ưu? Cho đến thời điểm này, chúng ta chưa có được lời giải rõ ràng. CEB đã được kiểm tra trong một thử nghiệm pha II (ANCHOR CRC) trên các bệnh nhân UTĐTT di căn có đột biến BRAFV600E chưa được điều trị gì trước đó [10]. Các tác giả đã bày tỏ thất vọng trong kết quả báo cáo sớm PFS 4,9 tháng (CI 95% 4,4 - 8,1 tháng), gợi mở nhận định CEB thôi là chưa đủ. Một phân tích dưới nhóm (n = 16) trong thử nghiệm pha III TRIBE cho thấy phác đồ kết hợp 5FU, leucovorin, oxaliplatin và irinotecan + bevacizumab giúp cải thiện mOS 19,0 tháng ở nhóm đột biến BRAF - V600E so với nhóm hóa trị tiêu chuẩn [12]. Tuy nhiên, phát hiện này từ TRIBE lại không được xác nhận trong một nghiên cứu phân tích gộp gần đây [13].

IV. KẾT LUẬN

Như vậy theo y văn, đột biến BRAF trong ung thư đại trực tràng xảy ra rất hiếm, dưới 10%, nhưng chúng có thể gây ra các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng. Đột biến BRAF xảy ra trong ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp, u hắc tố, u buồng trứng... Ung thư đại trực tràng với đột biến gen BRAF ở điểm V600E có tiên lượng xấu hơn những người không có đột biến. Bệnh viện Trung ương vừa phát hiện có 2 trong tổng số 62 trường hợp có đột biến gen BRAF điểm V600E có kèm theo di căn hạch ngay khi phát hiện mắc ung thư. Hiện tại cả hai trường hợp này đang được điều trị tích cực và theo dõi sát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pham DX, Phung AHT, Nguyen HD, Bui TD, Mai LD, Tran BNH, et al. Trends in colorectal cancer incidence in Ho Chi Minh City, Vietnam (1996-2015): Joinpoint regression and age - period - cohort analyses. *Cancer Epidemiol.* 2022;77:102113.
2. Pham T, Bui L, Kim G, Hoang D, Tran T, Hoang M. Cancers in Vietnam - Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review. *Cancer Control.* 2019;26(1):1073274819863802.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209-249.
4. Zhuang Y, Wang H, Jiang D, Li Y, Feng L, Tian C, et al. Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis. *BMC Cancer.* 2021;21(1):380.
5. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Genetic Alterations of Metastatic Colorectal Cancer. *Biomedicines.* 2020;8(10).
6. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2012;5(1):19-27.
7. Fernandez - Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer.* 2011;2(3):344-58.
8. Barras D. BRAF Mutation in Colorectal Cancer: An Update. *Biomark Cancer.* 2015;7(Suppl 1):9-12.
9. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells.* 2020;9(1).
10. Amin A, Lawson DH, Salama AK, Koon HB, Guthrie T, Jr., Thomas SS, et al. Phase II study of vemurafenib followed by ipilimumab in patients with previously untreated BRAF-mutated metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2016;444.
11. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21).
12. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609-18.
13. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;JCO2001225.