



# ỨNG DỤNG SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CÁC BỆNH LÝ UNG THƯ

---

PGS.TS.BS. Hoàng Anh Vũ  
Trung tâm Y Sinh học Phân tử  
*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*  
*hoanganhvu@ump.edu.vn*

1. Liệt kê và mô tả được **các cơ chế chính** gây ra bất thường gen trong bệnh ung thư;
2. Nêu được một số **ứng dụng của chẩn đoán phân tử** trong phát hiện nguy cơ di truyền và điều trị bệnh ung thư.



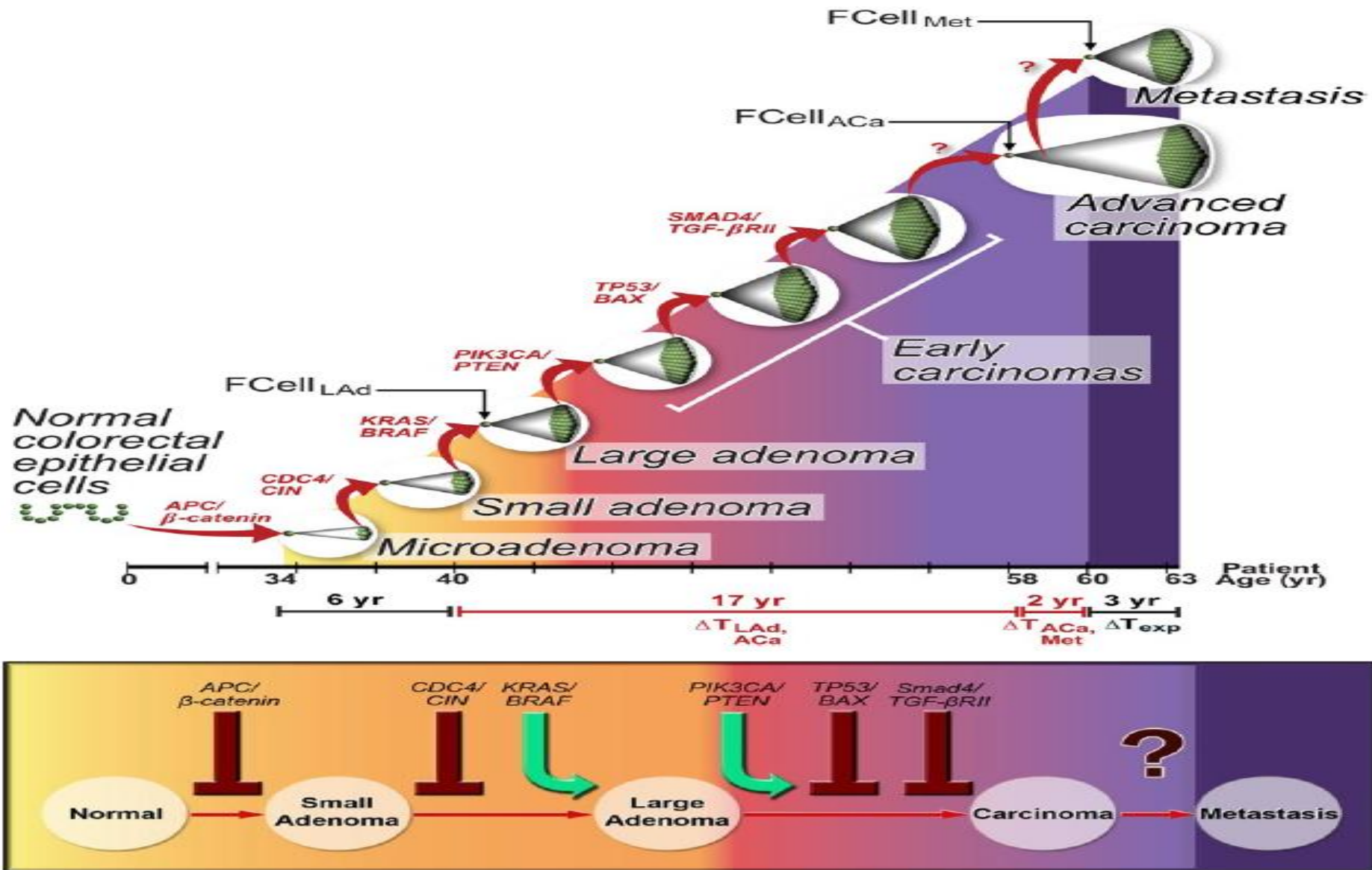
# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

---



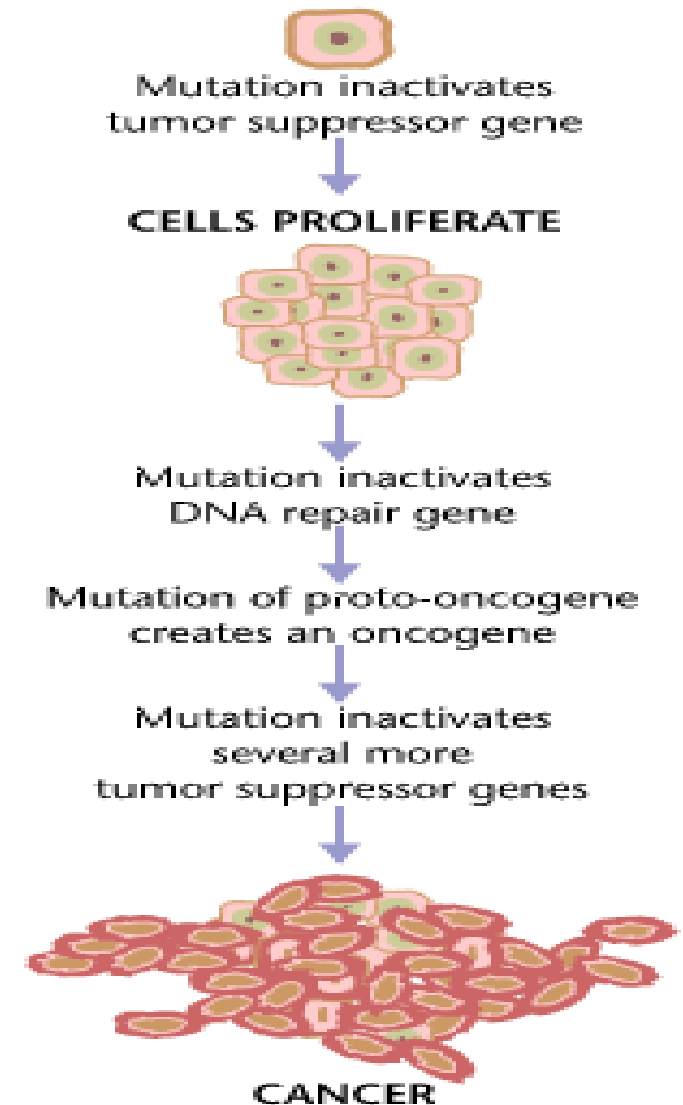
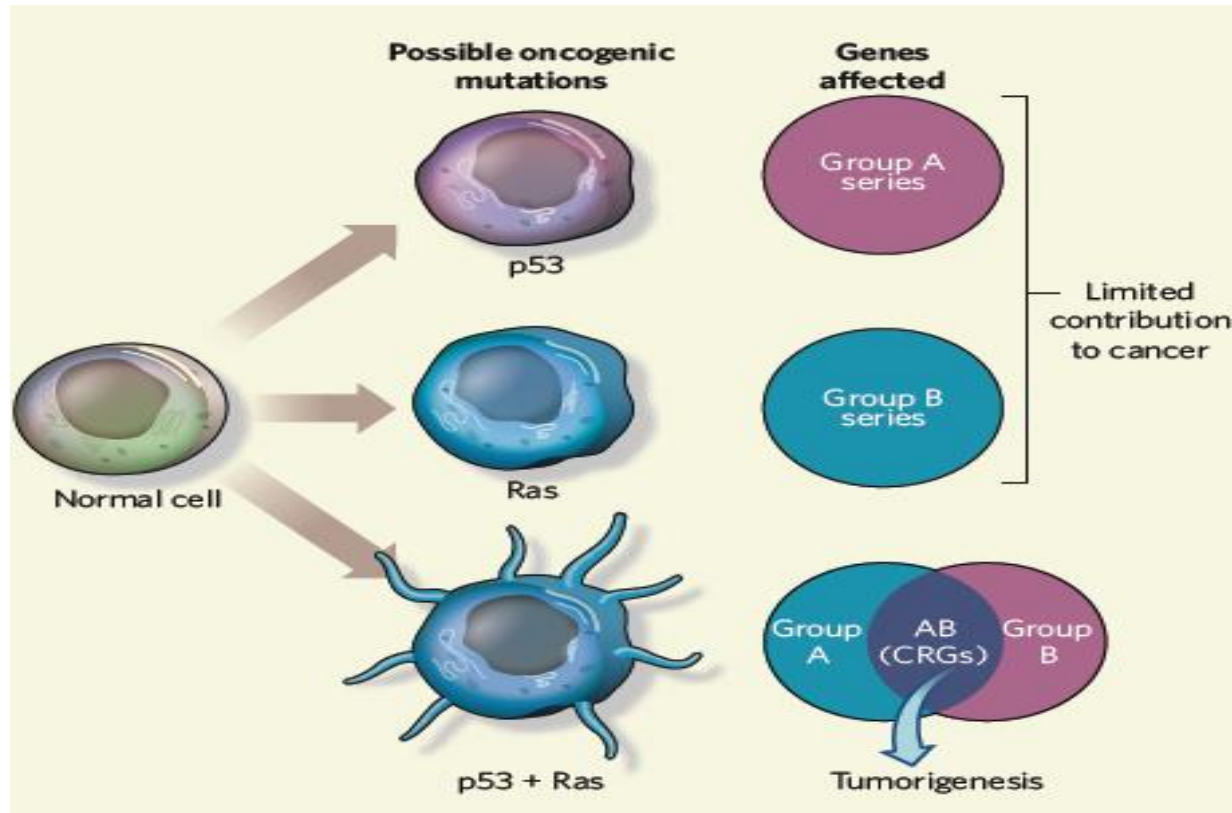
1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ
3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

# MÔ HÌNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG



(Jones S, PNAS 2008)

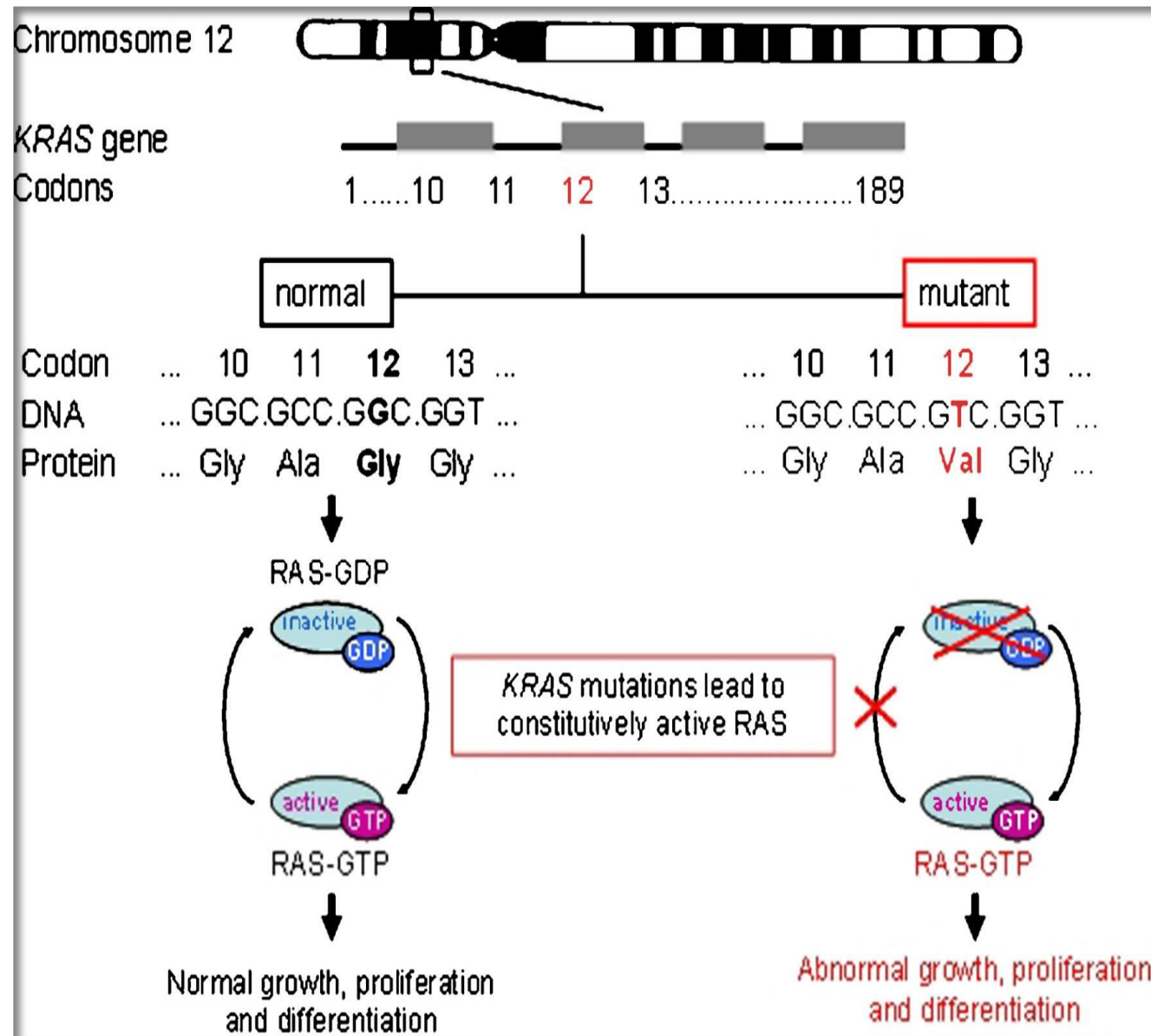
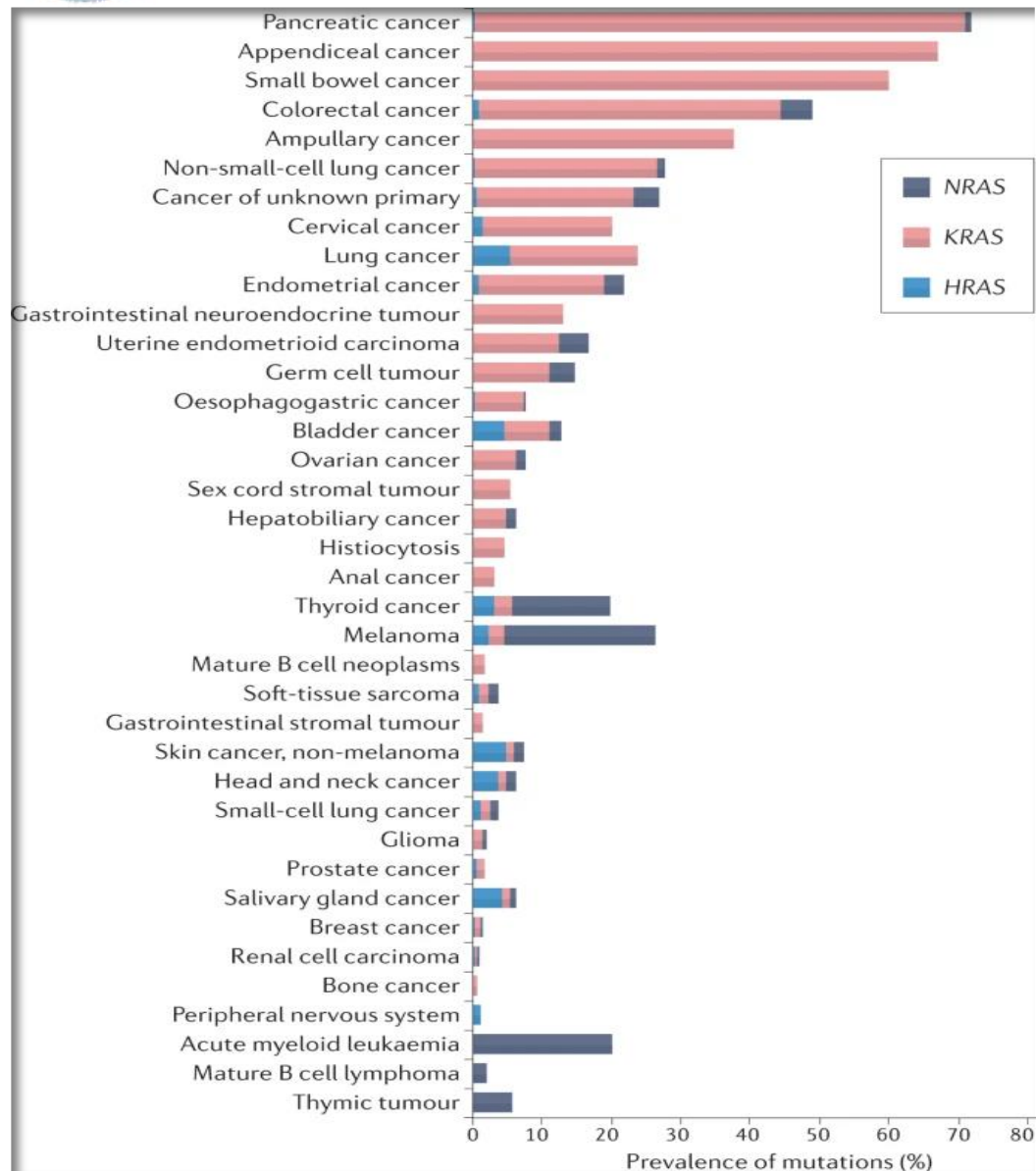
# UNG THƯ LÀ “BỆNH CỦA GEN” (genetic disease)



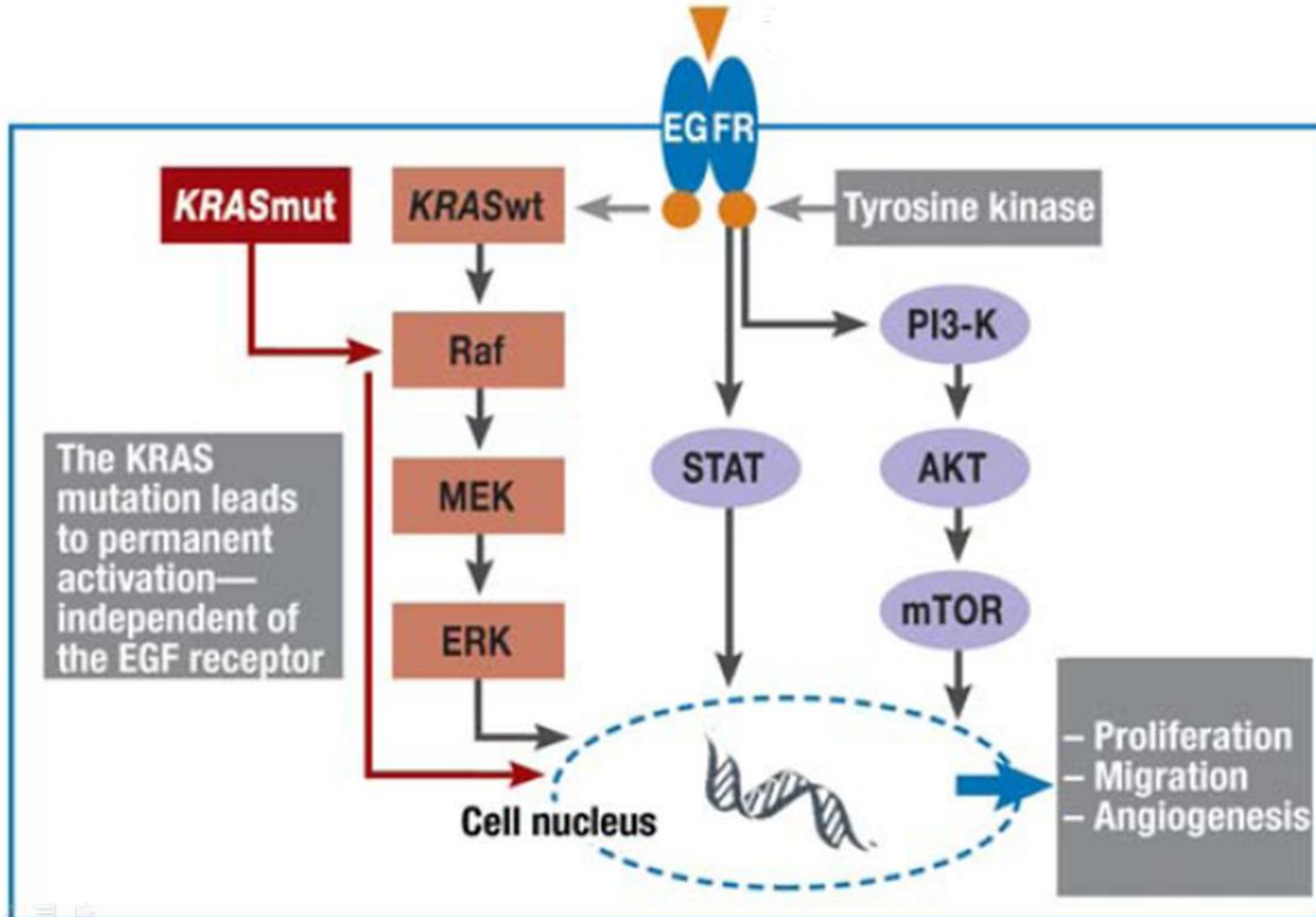
Rối loạn hoạt động của gen:

1. Bất thường nhiễm sắc thể
2. Đột biến gen: Thêm chức năng **gen sinh ung thư** và mất chức năng **gen đè nén khối u**

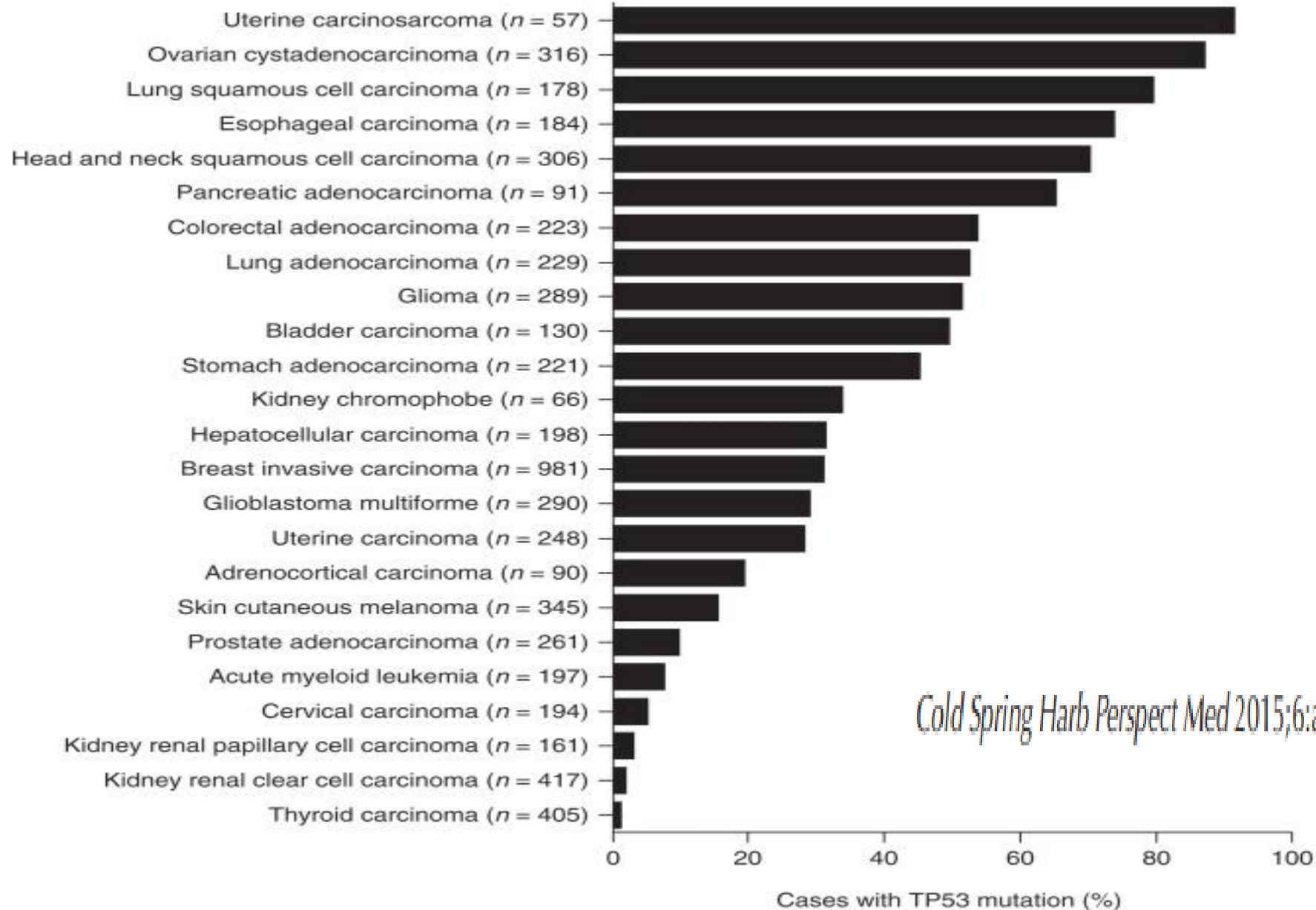
# ĐỘT BIẾN CÁC GEN RAS TRONG UNG THƯ



# HOẠT ĐỘNG CỦA KRAS ĐỘT BIẾN KHÔNG CÒN PHỤ THUỘC THỤ THỂ



# ĐỘT BIẾN GEN *P53* TRONG UNG THƯ

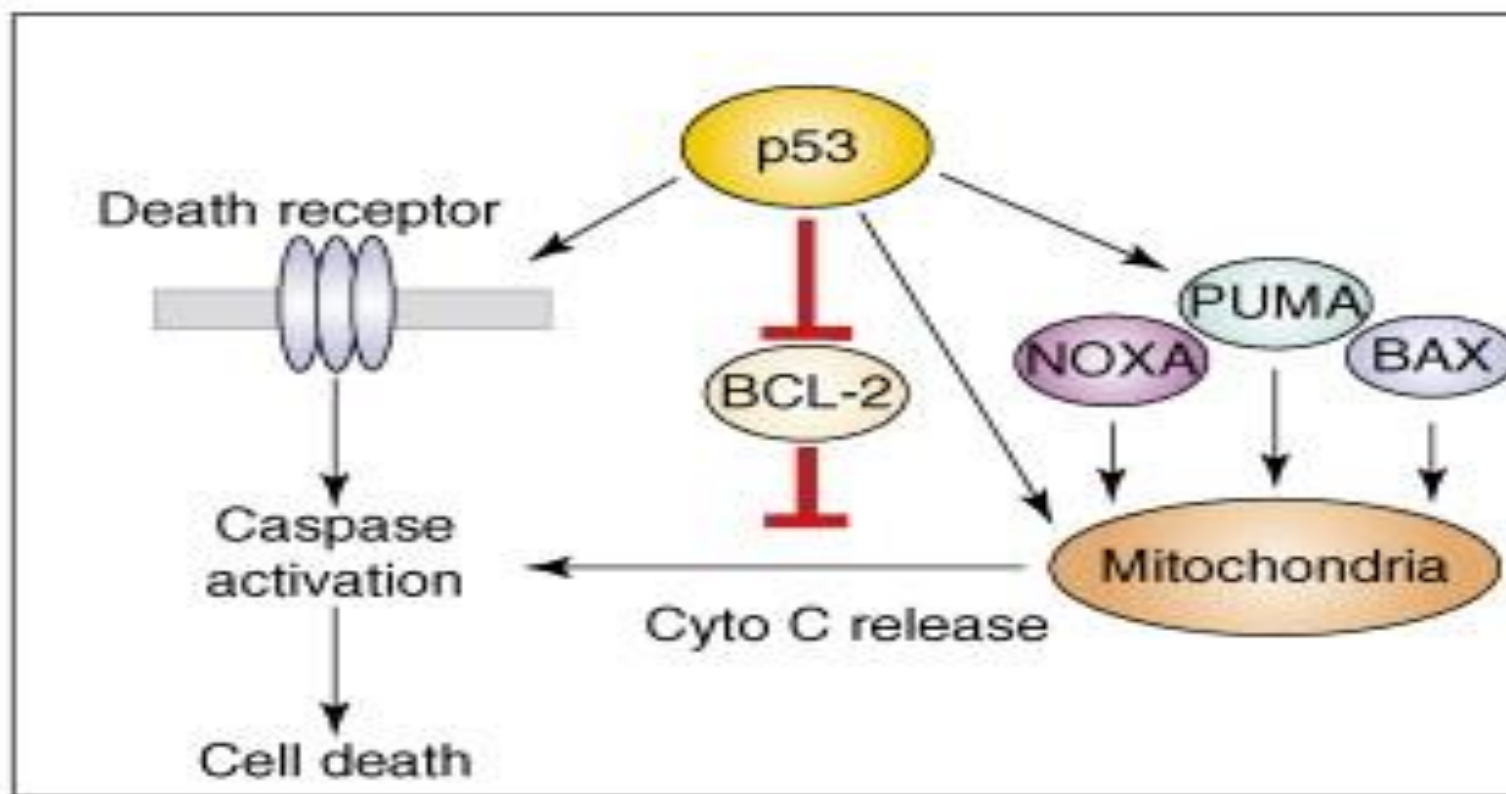


*Cold Spring Harb Perspect Med 2015;6:a026294*



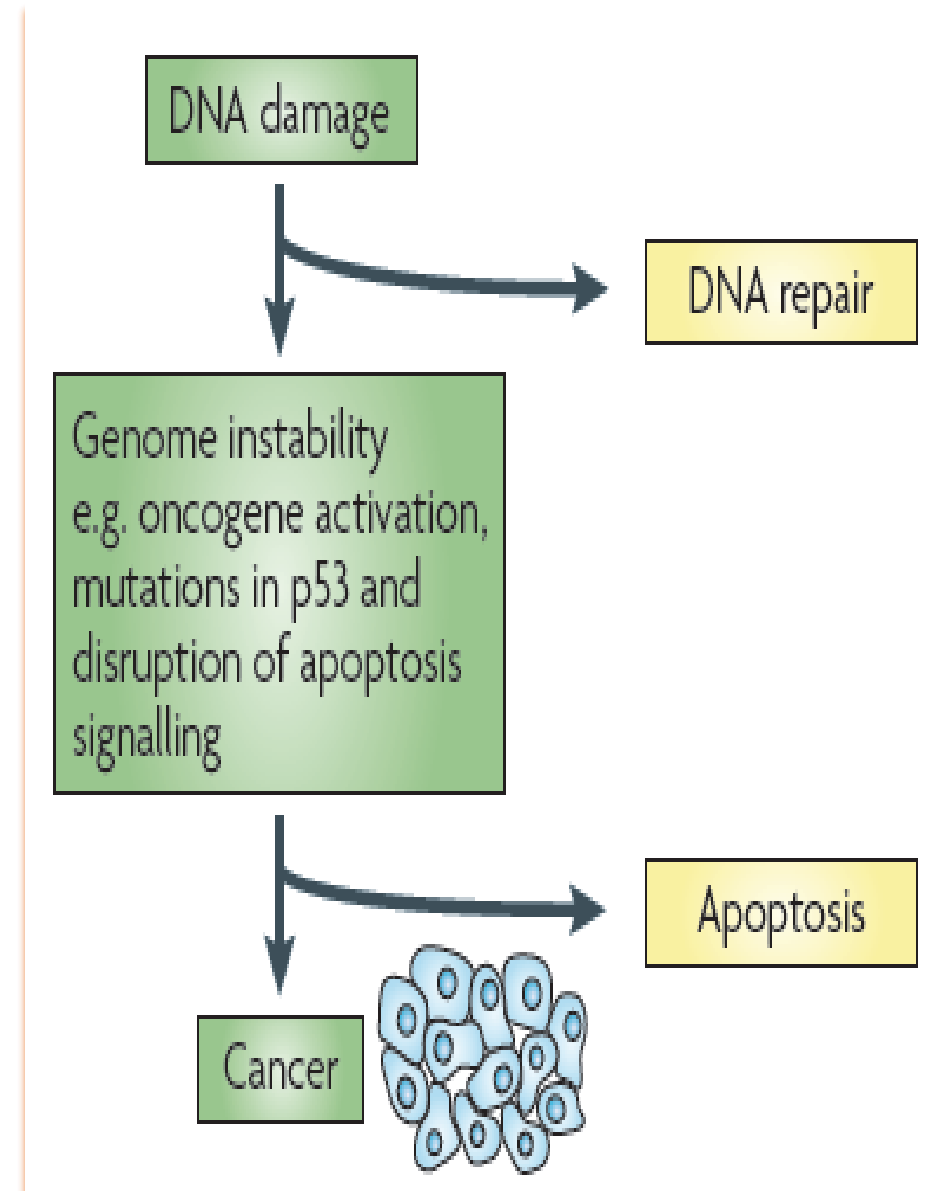
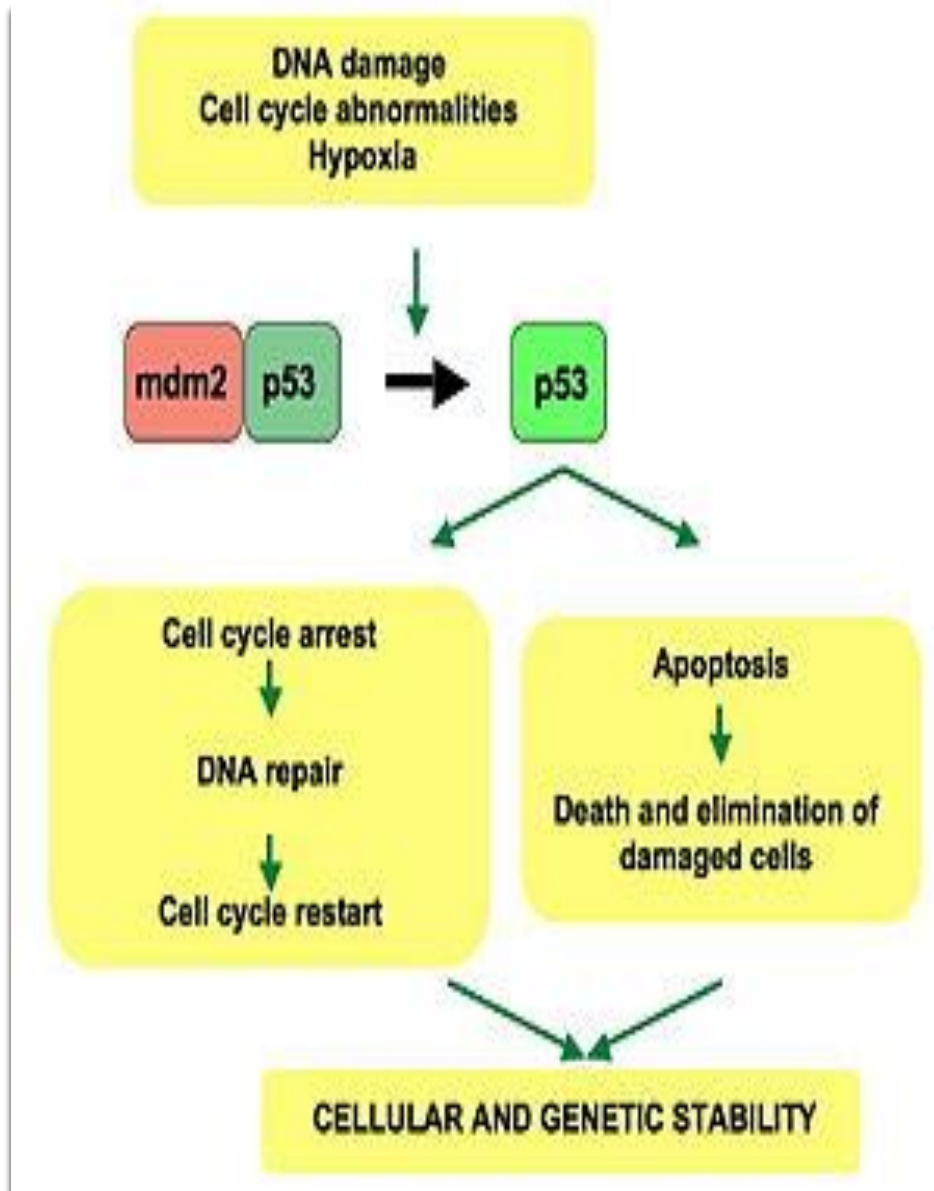
# GEN ĐÈ NÉN KHỐI U: P53

- Chết tế bào theo lập trình (apoptosis): con đường nội sinh và ngoại sinh
- P53 điều khiển chung

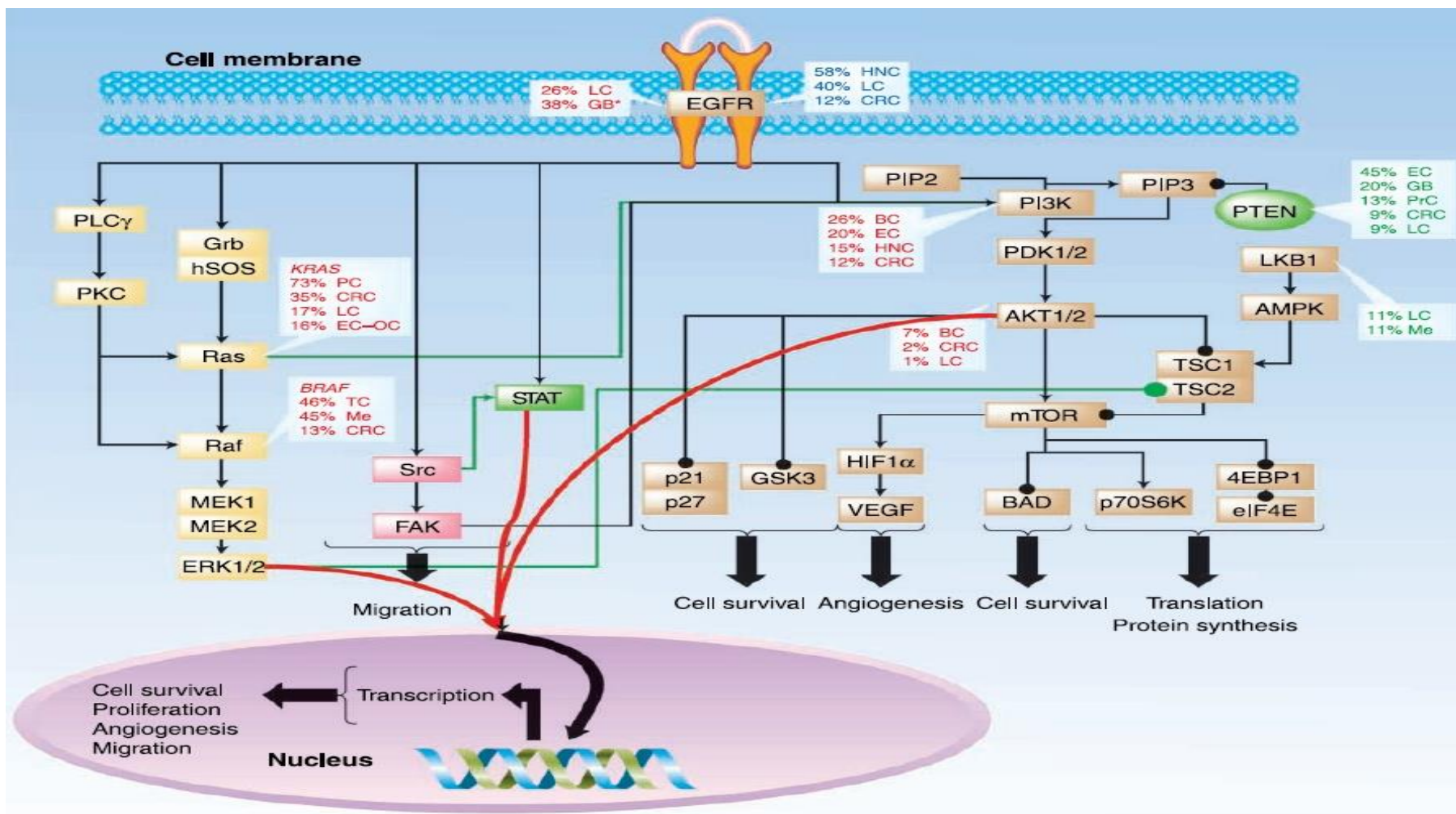


Apoptosis

# CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA P53

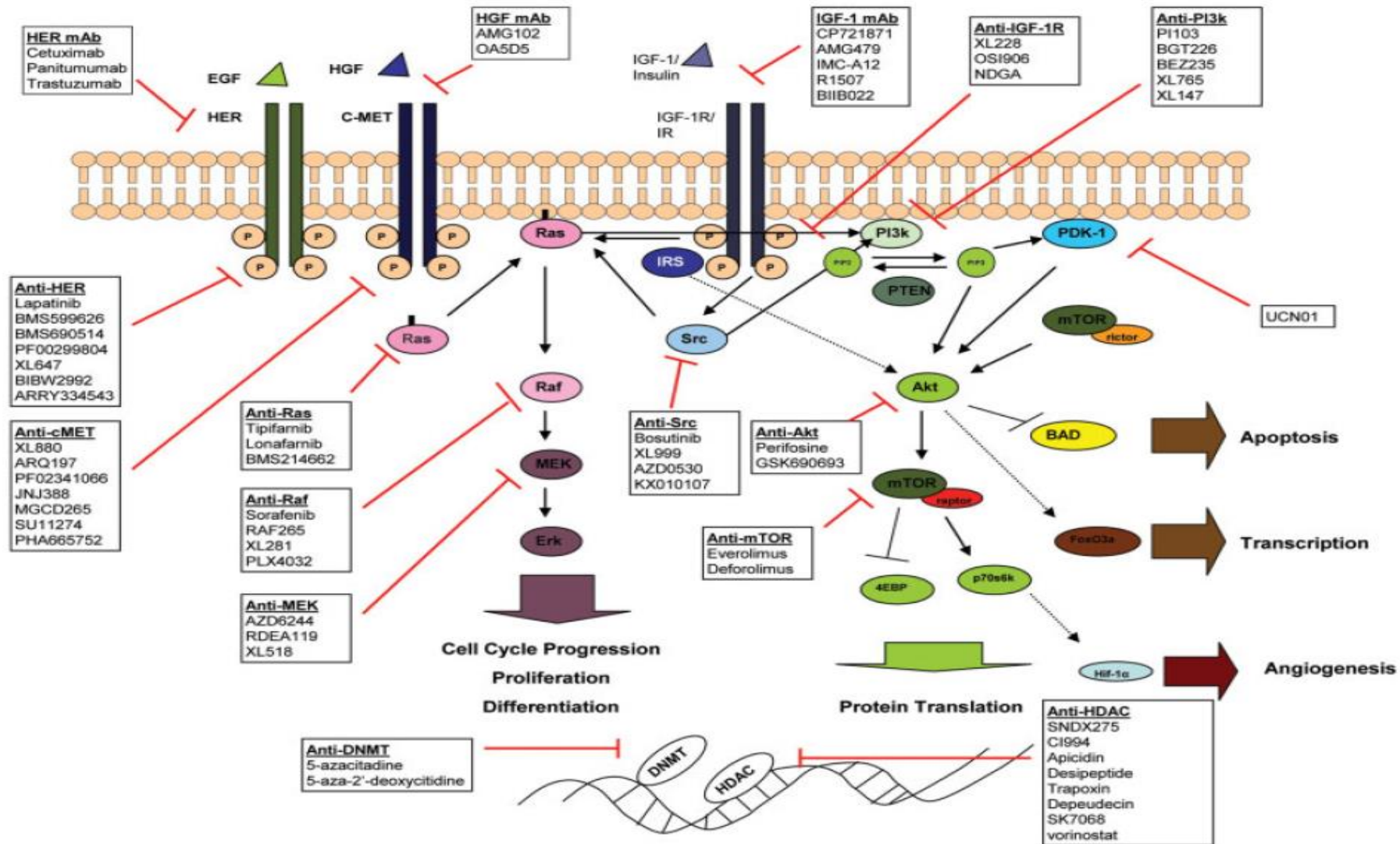


# BẤT THƯỜNG PHÂN TỬ PHỨC TẠP TRONG UNG THƯ



**Đỏ:** thêm chức năng; **xanh lá:** mất chức năng; **xanh dương:** tăng biểu hiện. BC: breast cancer; CRC: colorectal cancer; EC: endometrial cancer; GB: Glioblastoma; HNC: head and Neck cancer; LC: lung cancer; Me: melanoma; OC: ovarian cancer; PC: pancreatic cancer; PrC: prostate cancer; TC: Thyroid cancer (Laurent-Puig P, *Clin Cancer Res* 2009)

# THUỐC NHĂM TRÚNG ĐÍCH PHÂN TỬ: TRONG VÀ NGOÀI TẾ BÀO





# New Approach to Cancer Therapy Based on a Molecularly Defined Cancer Classification



Javier Cortés, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Emiliano Calvo, MD, PhD<sup>3</sup>; Ana Vivancos, PhD<sup>4</sup>;  
Jose Perez-Garcia, MD<sup>5</sup>; Juan Angel Recio, PhD<sup>6</sup>; Joan Seoane, PhD<sup>7</sup>

## A Novel Classification of Cancer

Following this rationale, we propose a different approach to the classification of cancer that may have important implications for treatment and research. If driver mutations present in tumors determine the treatment of cancer, then we should study and classify cancer based on its molecular features rather than by the organ of origin of the tumor.

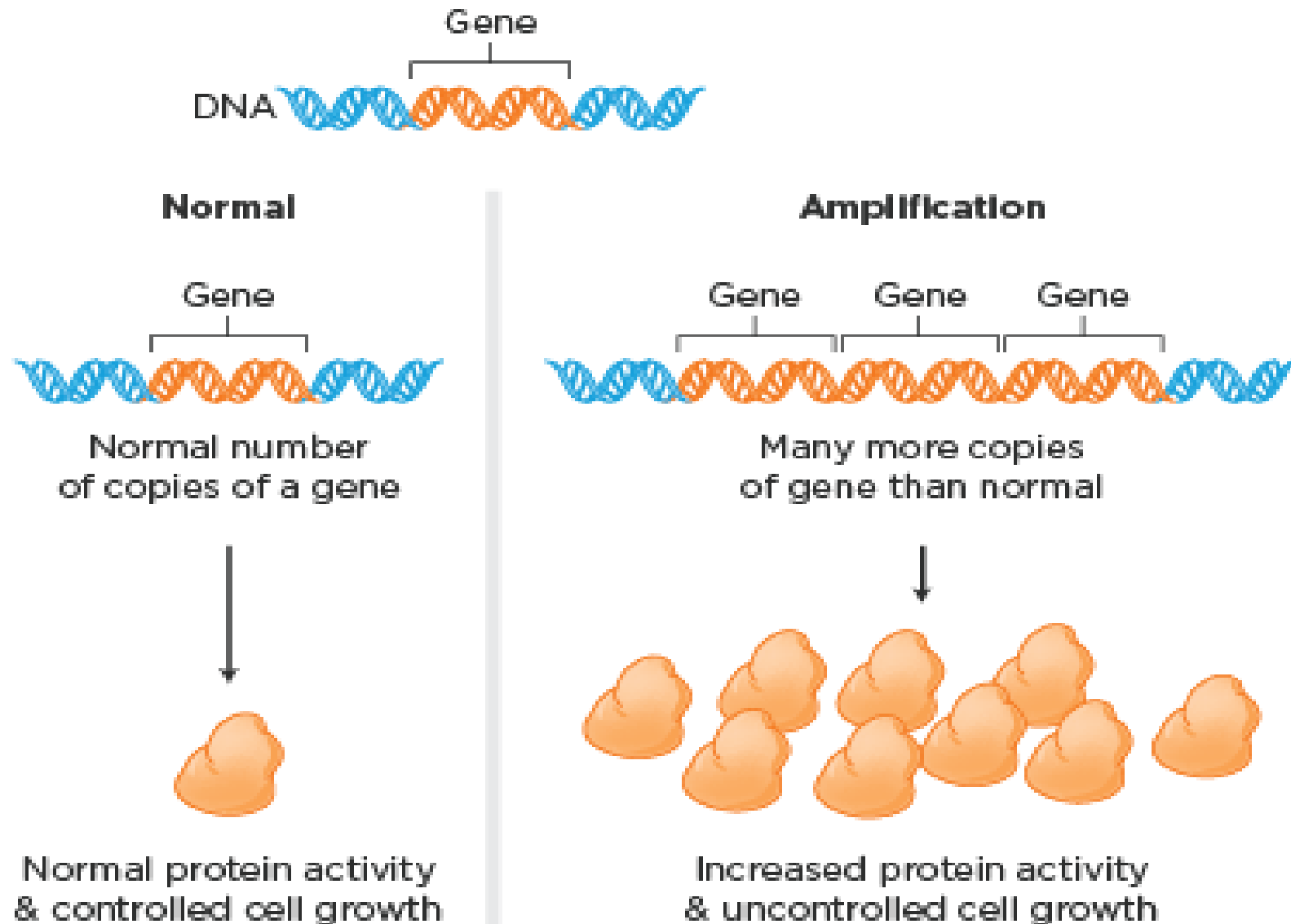
Thus, comparisons between different tumor types with common molecular characteristics not only could help us understand the biology of these diseases but also would have crucial research and therapeutic implications. New clinical trials should include patients with similar tumors, as defined at the molecular level, independent of the organ of the tumor. Some examples are discussed below.

# CÁC DẠNG BẤT THƯỜNG CỦA GEN TRONG BỆNH UNG THƯ

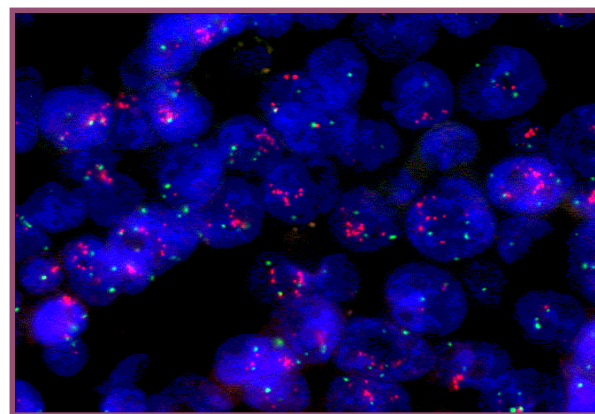
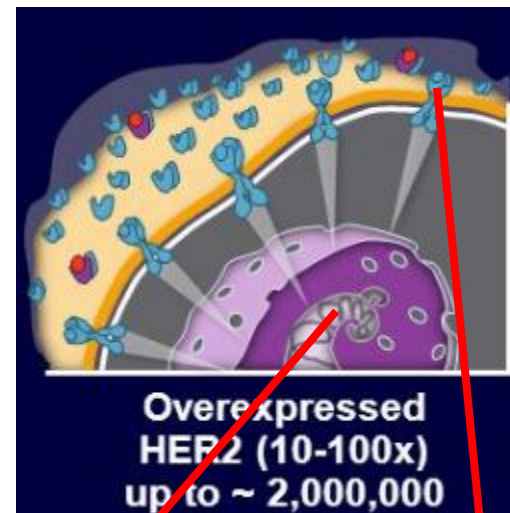
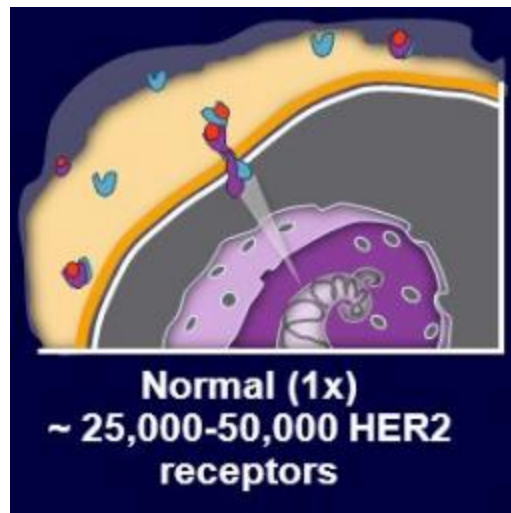
---

- **KHUẾCH ĐẠI GEN** (gene amplification): Tăng biểu hiện protein
- **MẤT GEN**: Mất biểu hiện protein (đè nén u)
- **ĐỘT BIẾN GEN** (point mutation, insertion, deletion):  
Thay đổi bản chất của protein
- **TẠO GEN TỔ HỢP** (gene fusion): Tạo protein mới
- **THAY ĐỔI NGOÀI GEN / BIỂU GEN** (epigenetic):  
Thay đổi mức độ biểu hiện protein
- ...

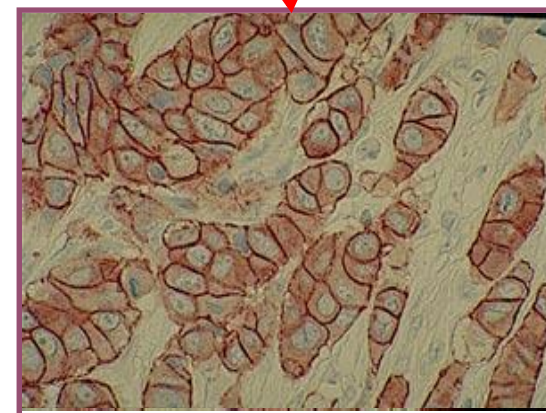
# KHUẾCH ĐẠI GEN: TĂNG SỐ LƯỢNG BẢN SAO



# KHUẾCH ĐẠI GEN HER2/ UNG THƯ VÚ



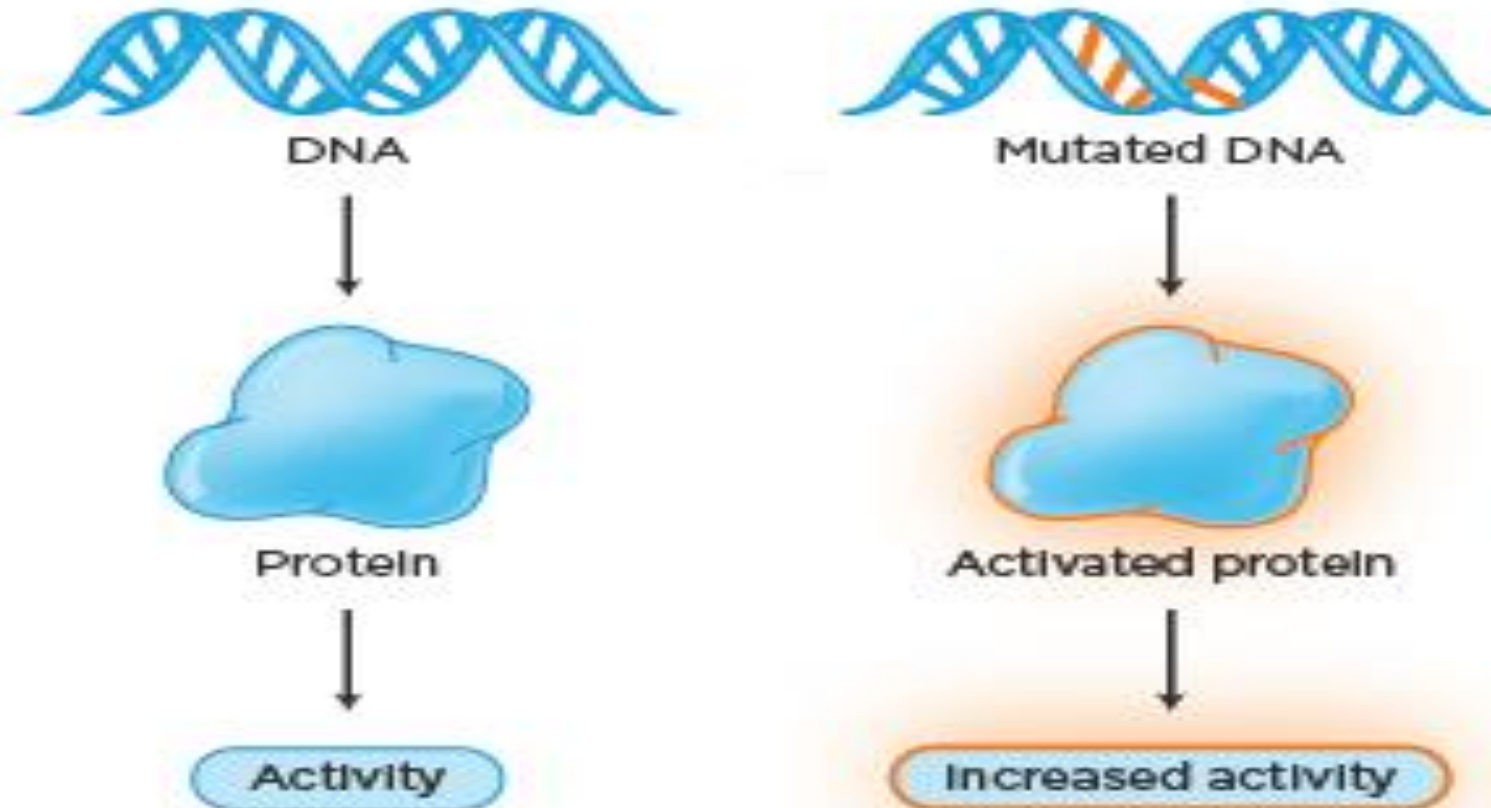
Lai tại chỗ gắn huỳnh quang  
(FISH: fluorescence in situ hybridization)



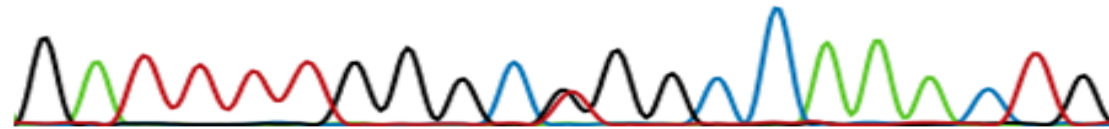
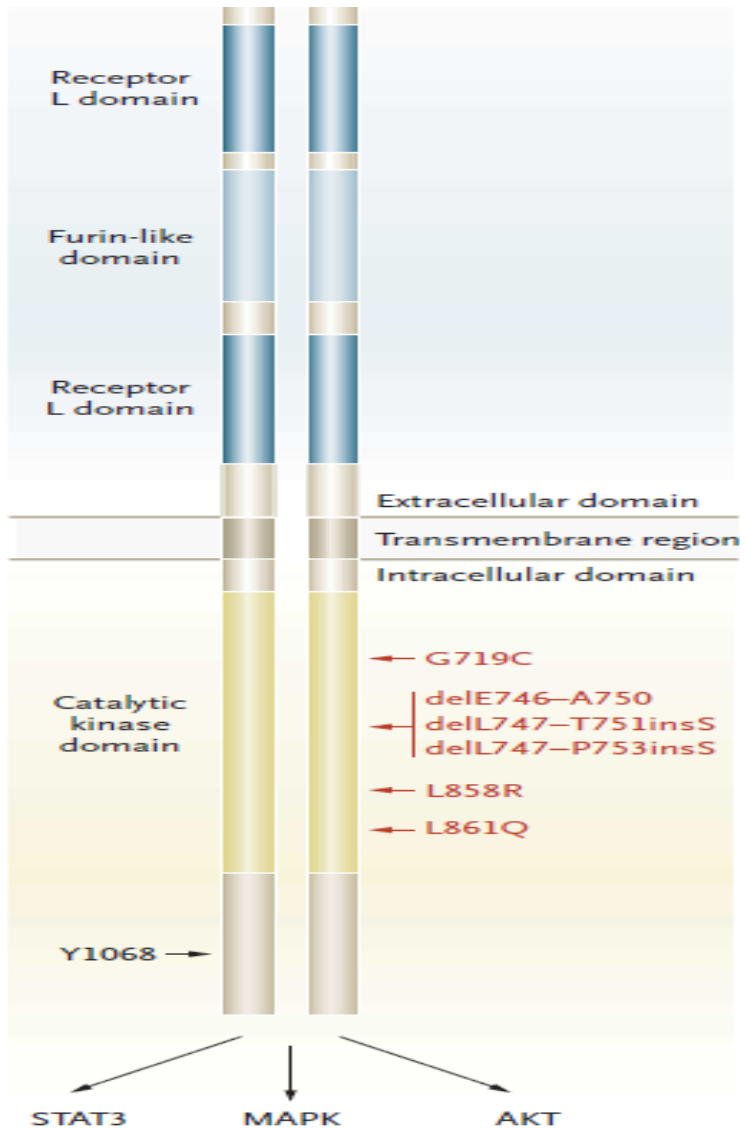
Hóa mô miễn dịch  
(IHC: Immunohistochemistry)



# ĐỘT BIẾN TĂNG CHỨC NĂNG (gain-of-function / activating mutation)

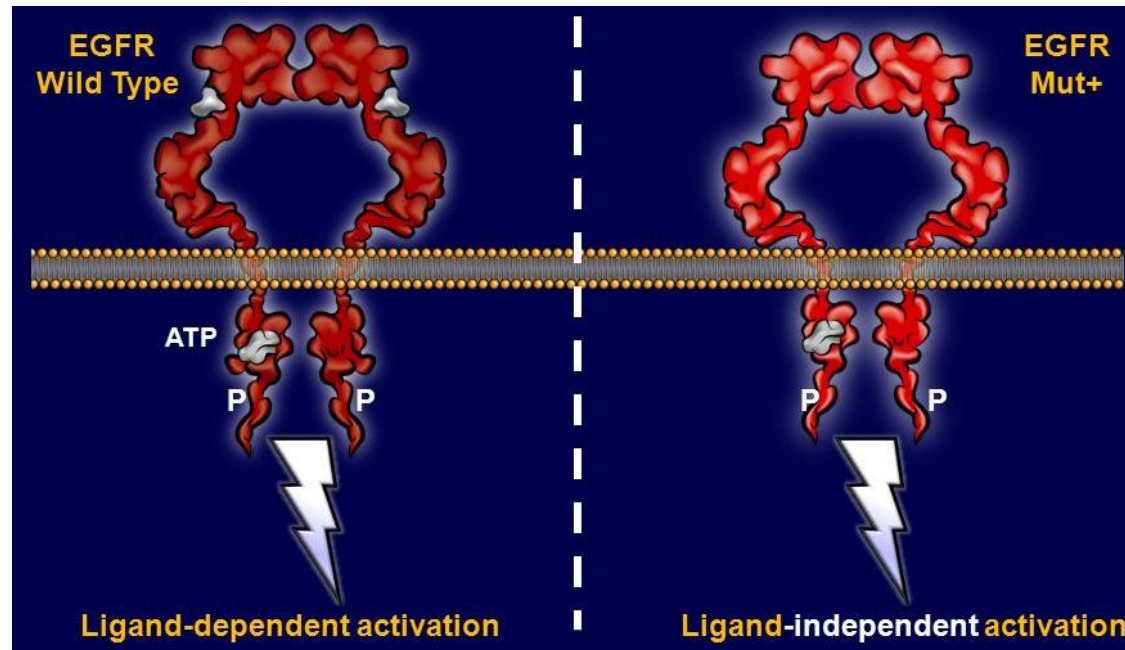


# ĐỘT BIẾN GEN EGFR/ UNG THƯ' PHỔI: THỤ THỂ ĐƯỢC HOẠT HÓA KHÔNG CẦN PHỐI TỬ

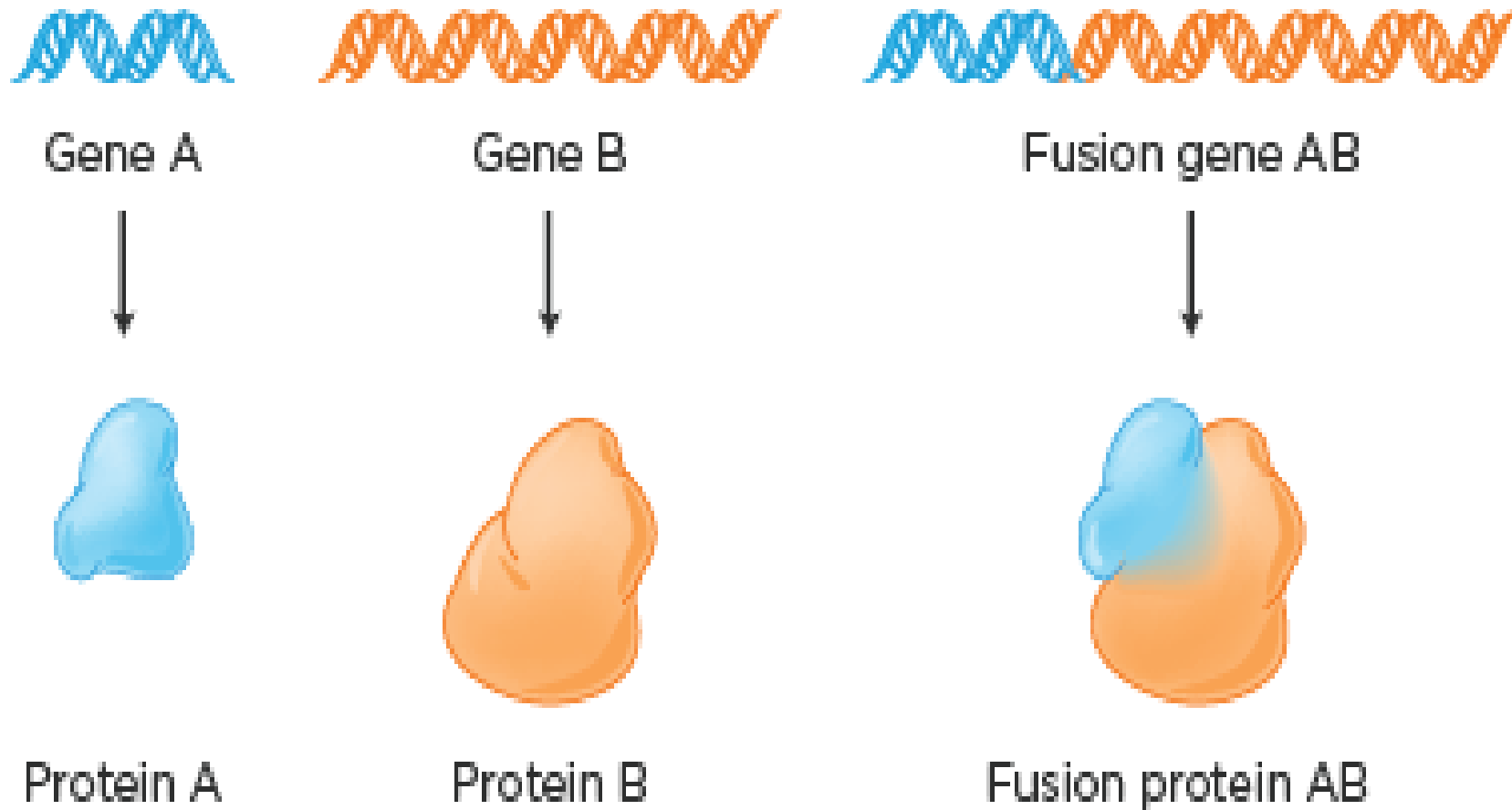


Mutation

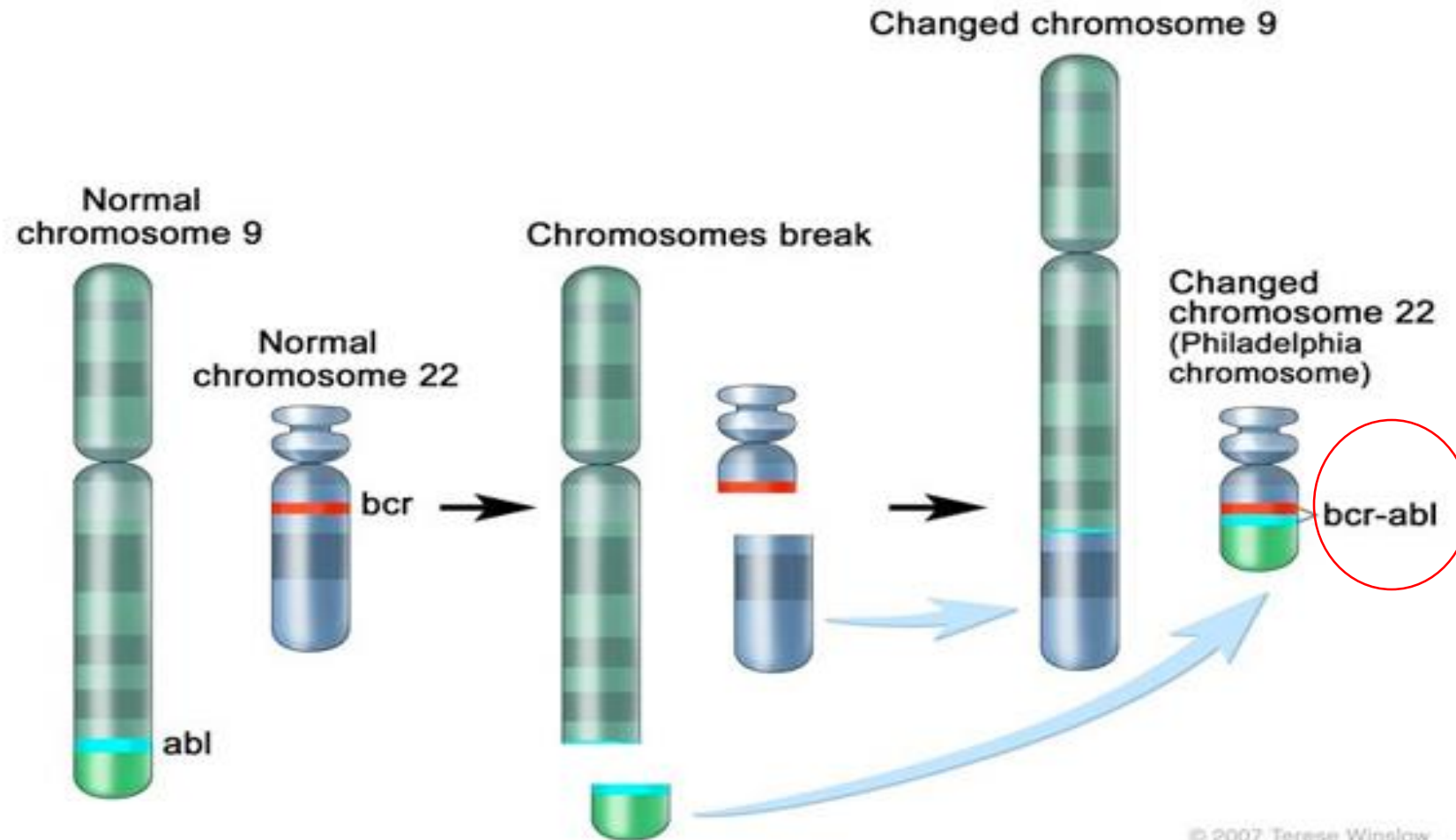
**CGG**  
858  
Arg



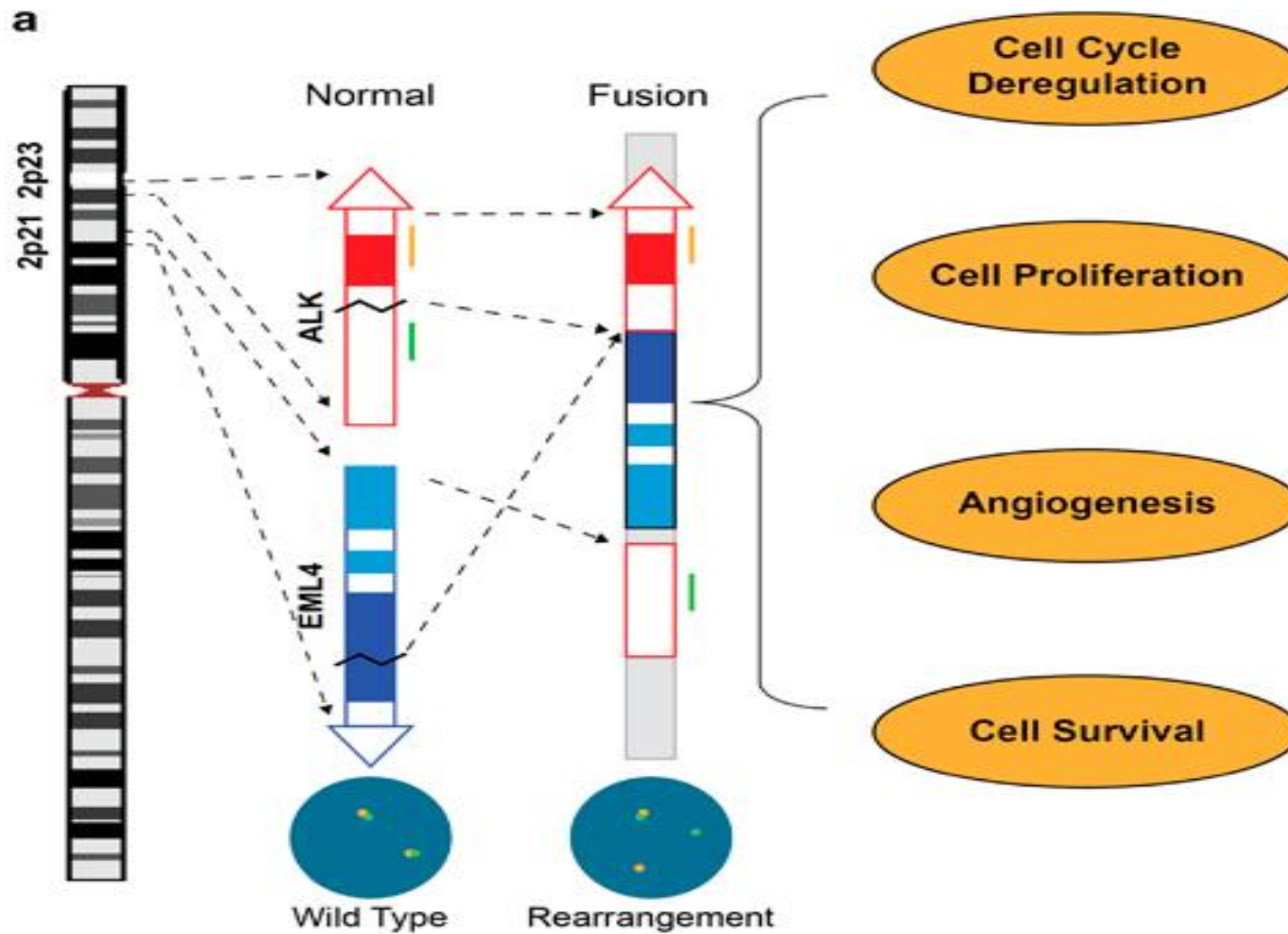
# TẠO GEN TỔ HỢP (fusion gene)



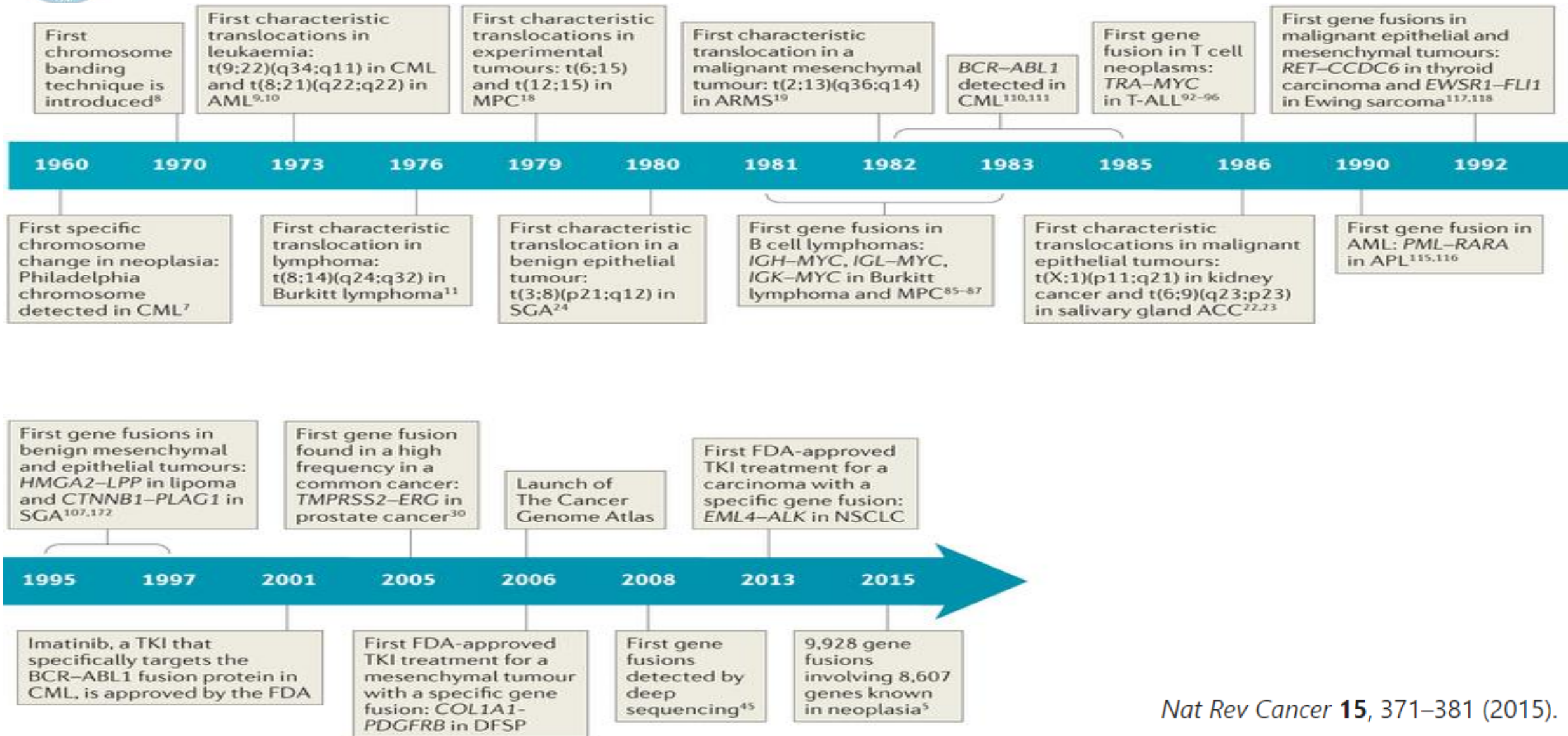
# GEN TỔ HỢP BCR-ABL TRONG BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY (CML)



# GEN TỔ HỢP EML4-ALK TRONG UNG THƯ PHỔI



# GEN TỔ HỢP TRONG UNG THƯ



Nat Rev Cancer **15**, 371–381 (2015).



# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

---



1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
- 2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ**
3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

## ■ Sporadic cancer

- Majority of cancer patients (90%)
- Genetic change occurs during life
- Localized mutation detected in tumour “somatic”
- Both hits in tumour, none in the blood
- No pattern in family tree
- Elderly to accumulate second hit

## ■ Hereditary cancer

- Minority of cancer patients (10%)
- Born with genetic mutation
- All cells in body carry mutation “germline” = first hit
- Second hit observed in tumour
- Family tree with a pattern
- Unusual tumours
- Multiple cancers in same individual
- Young cancers



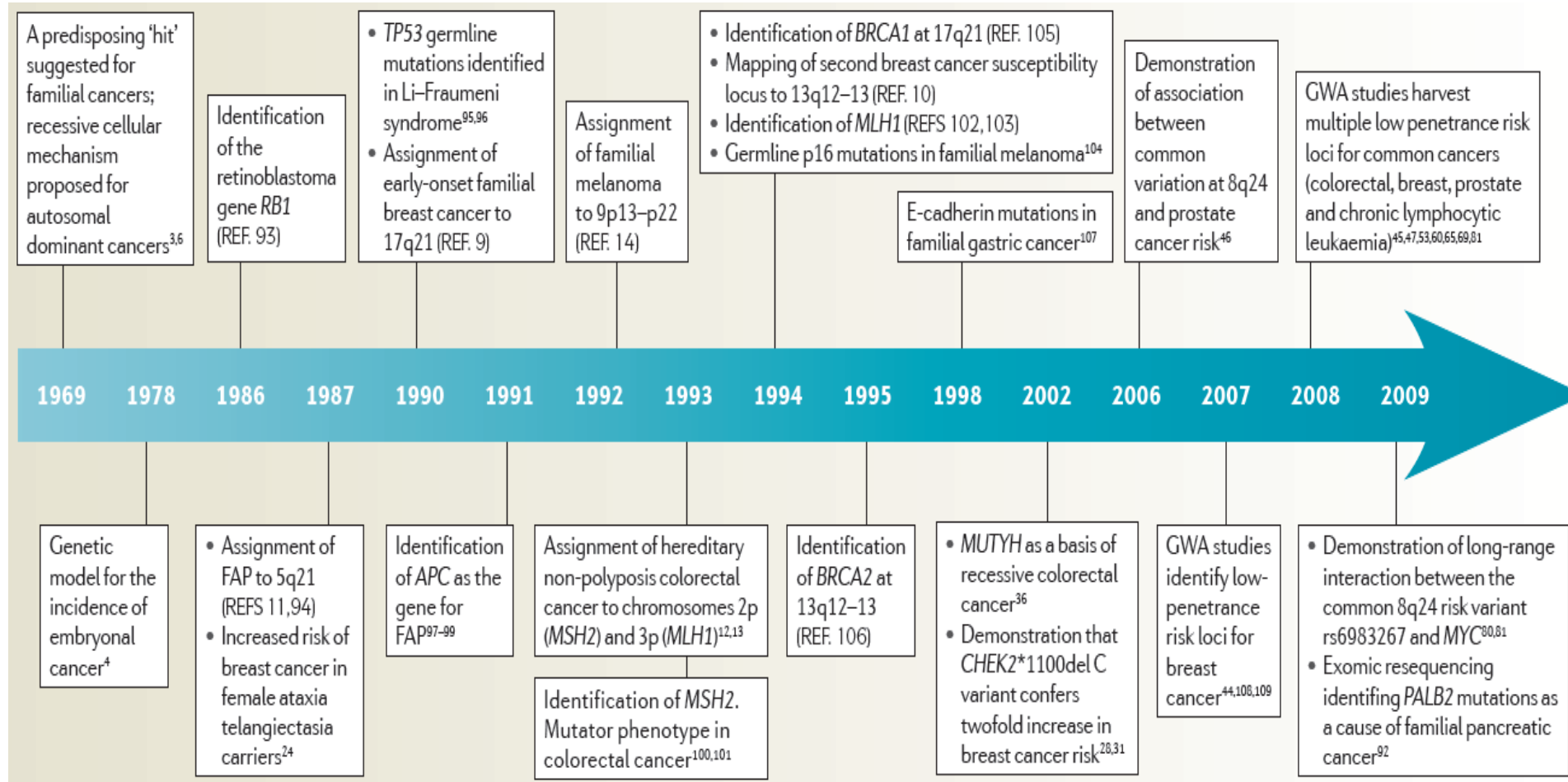


## 5 – 10% UNG THƯ CÓ TÍNH DI TRUYỀN (>90% UNG THƯ CÓ TÍNH NGẪU NHIÊN)

---

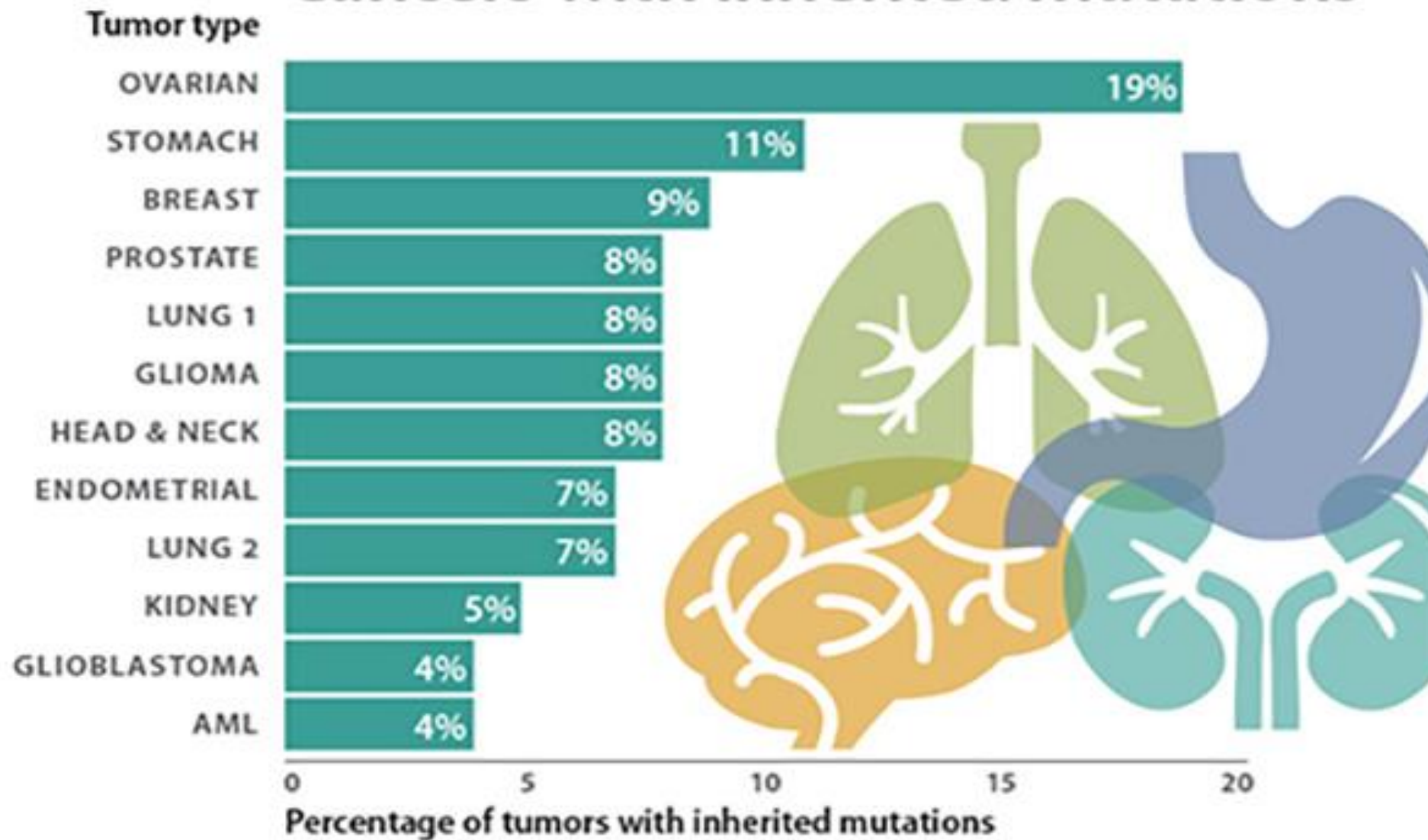
- Ung thư **xuất hiện sớm** (trước 50 tuổi/ ung thư đường tiêu hóa, trước 40 tuổi/ ung thư vú – buồng trứng)
- Ung thư dị thường (ung thư vú/ nam)
- Ung thư nhiều vị trí cơ quan khác nhau
- Ung thư hai bên (vú, thận) hoặc đa ổ
- Trong phả hệ có nhiều người **ung thư liên quan**
- Trong phả hệ có người mang đột biến gen gây ung thư

# GEN GÂY MÃN CẢM VỚI UNG THƯ

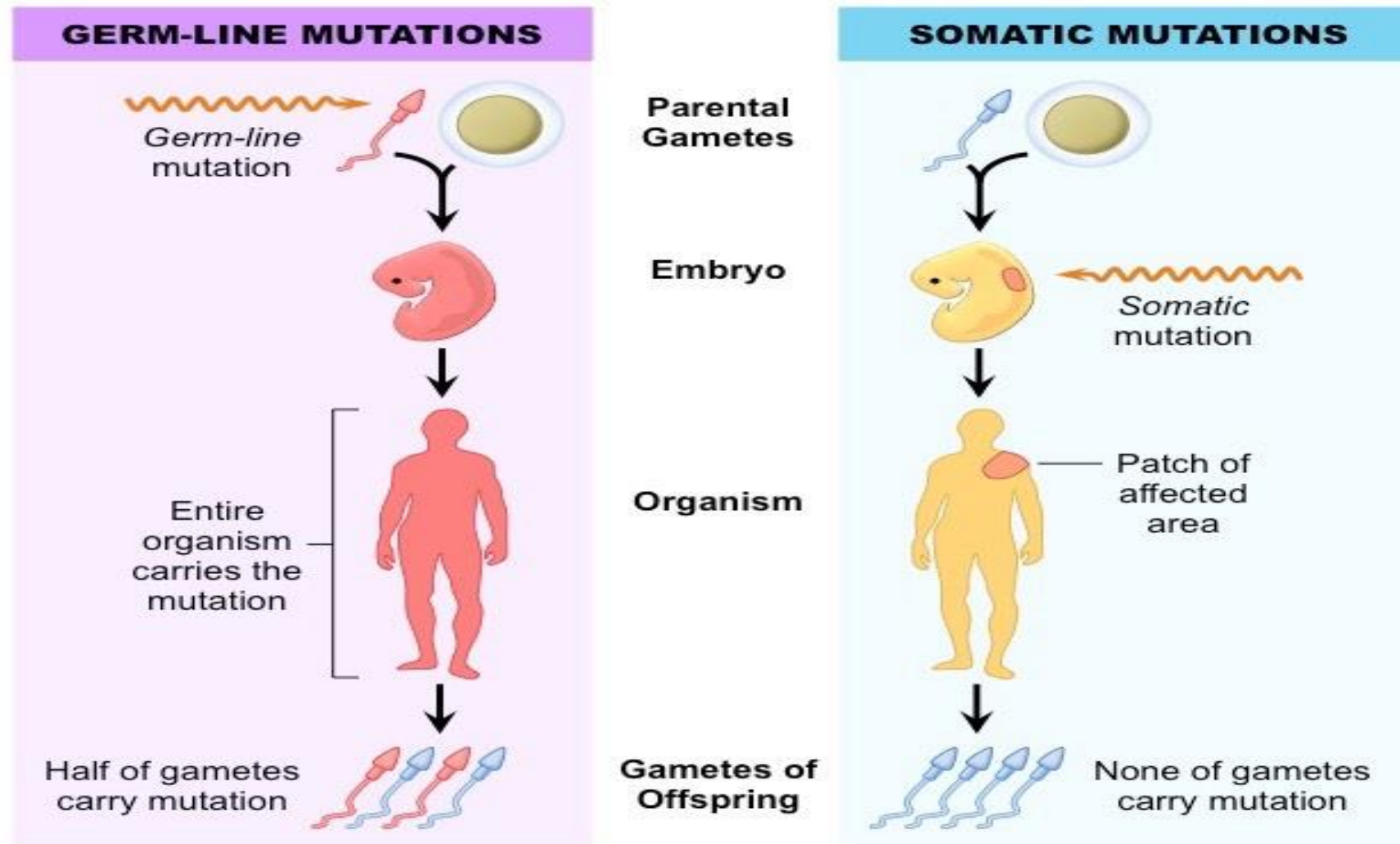


APC: adenomatous polyposis coli; FAP: familial adenomatous polyposis; GWA, genome-wide association (Fletcher O, *Nat Rev Cancer* 2010)

# Cancers with inherited mutations

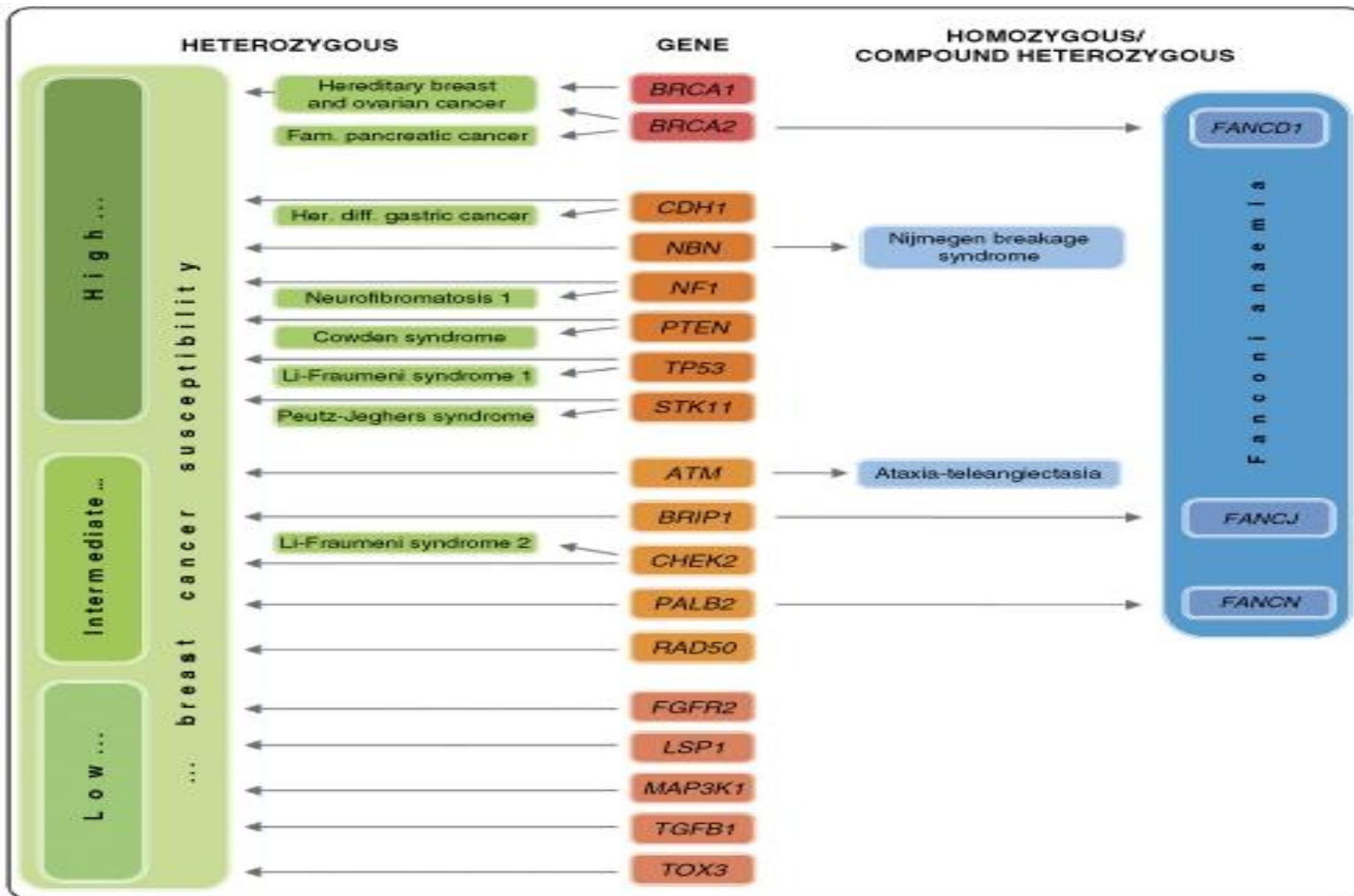


# ĐỘT BIẾN MÀM & ĐỘT BIẾN SINH DƯỠNG



Hội chứng	Gen liên quan	Loại khối u
Ung thư vú/buồng trứng gia đình	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Ung thư vú, ung thư buồng trứng
Bệnh polyp tuyến gia đình	<i>APC</i>	Ung thư đại trực tràng, u xương
U nguyên bào võng mạc	<i>RB1</i>	U võng mạc, u xương
Hội chứng Lynch (ung thư đại trực tràng di truyền không polyp)	<i>MLH1, MSH2, PMS2, MSH6</i>	Ung thư đại trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng
Hội chứng Li Fraumeni	<i>P53, hCHK2</i>	Sarcôm mô mềm, ung thư vú, u não, leukemia
Hội chứng Bloom	<i>BLM</i>	U đặc
Hội chứng Cowden	<i>PTEN</i>	Ung thư vú, hamartoma
Thiếu máu Fanconi	<i>FACC, FACA</i>	Leukemia cấp dòng tủy
Ung thư thận gia đình	<i>MET</i>	Ung thư thận, các ung thư khác

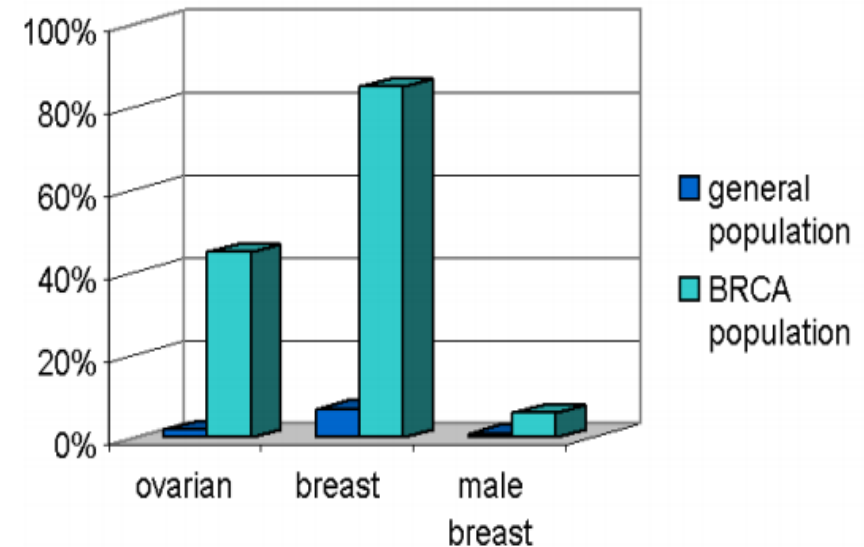
# CÁC GEN MÃN CẢM VỚI UNG THƯ VÚ



Đột biến mầm:

- 5% ung thư vú chung
- 20 – 40% các gia đình có nhiều người bị ung thư vú
- Người mang alen đột biến có **80%** nguy cơ ung thư vú, 40% nguy cơ ung thư buồng trứng

HBOC cancer risks compared to the general population



Đối với **người mang alen đột biến** (carrier):

- Tầm soát: Chụp nhũ ảnh, siêu âm và MRI
- Can thiệp phòng ngừa: Tamoxifen, đoạn nhũ và/hoặc cắt buồng trứng

# Age-dependent penetrance of different germline mutations in the *BRCA1* gene

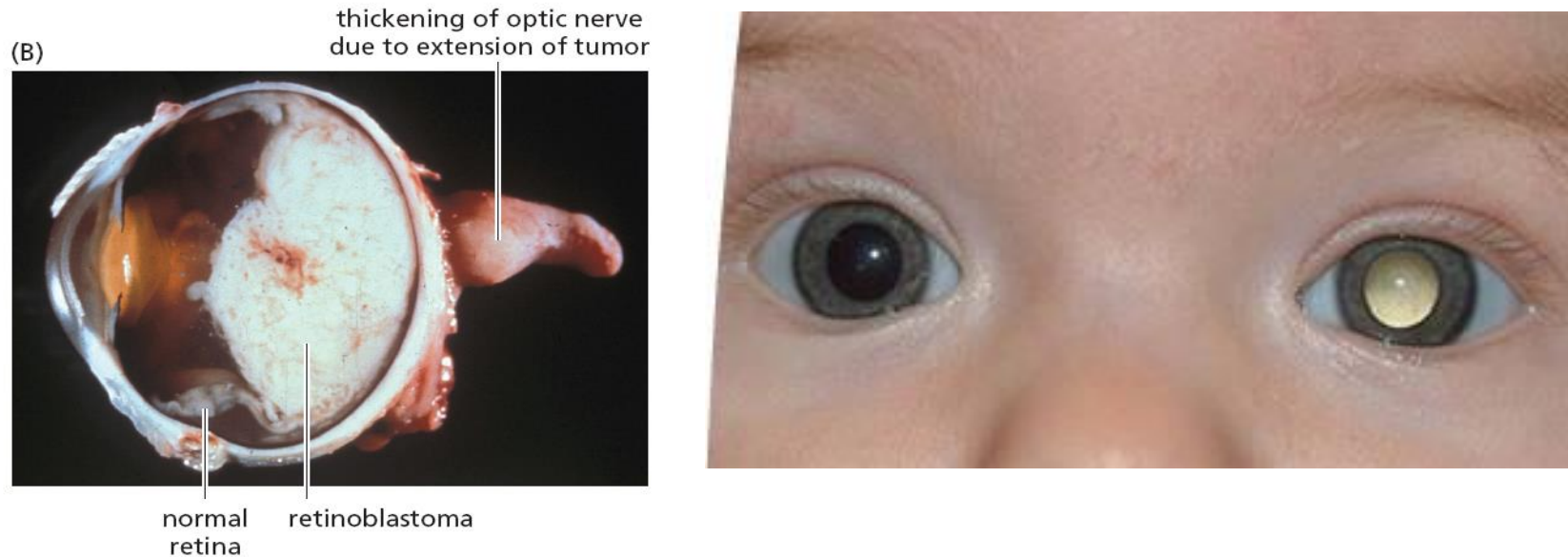
*J Clin Pathol* 2009;**62**:350–356.

**Results:** It is shown that **different *BRCA1* gene mutations have distinct effects** that influence the age of onset of breast or ovarian cancer. **Mutations in exon 2** of the *BRCA1* gene had **significantly lower penetrance** compared with mutations of exons 11, 13 and 20. The median age of affliction with breast cancer was 55 years for 185delAG in exon 2 (95% confidence interval (CI) 46.7 to 59.5), 47 years for the 4184delTCAA mutation in exon 11 (95% CI 39 to 55.4), and 41 years for exon 13 duplication (95% CI 32.9 to 49.7) of the *BRCA1* gene. Moreover, 14 novel mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Yorkshire/Humberside population were identified.

**Conclusions:** The 185delAG mutation of the *BRCA1* gene is a low penetrance mutation that is age dependent especially when compared with the exon 13 duplication mutation. **The data have important ramifications on screening, genetic counselling and prophylactic treatment of *BRCA1* gene mutation carriers.**



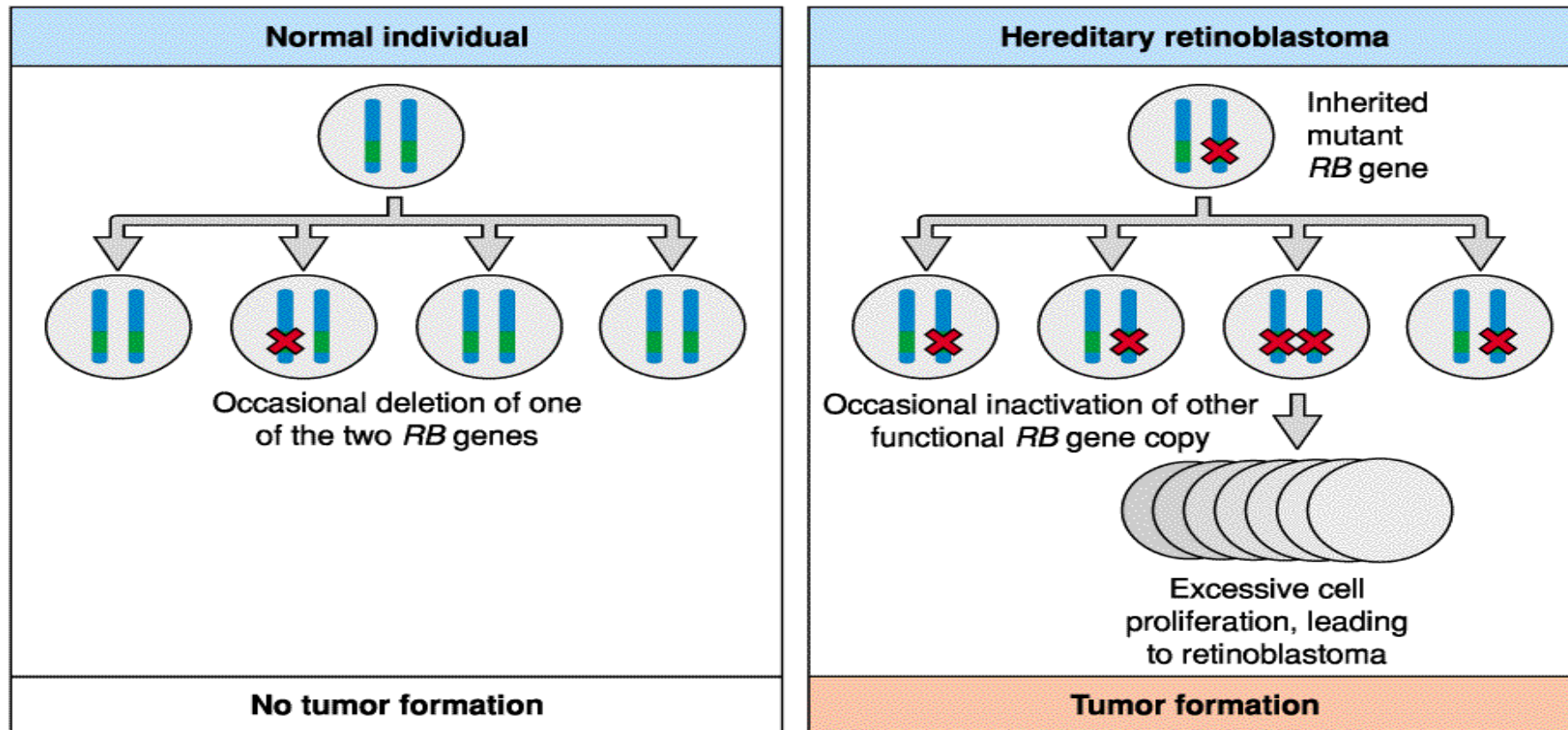
# U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC (RETINOBLASTOMA)



- 1/20.000 trẻ sinh sống, không phân biệt chủng tộc và giới tính.
- Chiếm 3% các trường hợp ung thư ở trẻ em, là dạng ung thư nội nhãn thường gặp nhất.
- Sớm: đồng tử trắng, lé, thị lực kém.
- Trẻ: mắt đỏ và đau

**ABSTRACT** Based upon observations on 48 cases of retinoblastoma and published reports, the hypothesis is developed that retinoblastoma is a cancer caused by two mutational events. In the dominantly inherited form, one mutation is inherited via the germinal cells and the second occurs in somatic cells. In the nonhereditary form, both mutations occur in somatic cells.

## Knudson's hypothesis (two-hit hypothesis)



# TẠI CÁC NƯỚC PHÁT TRIỂN

---

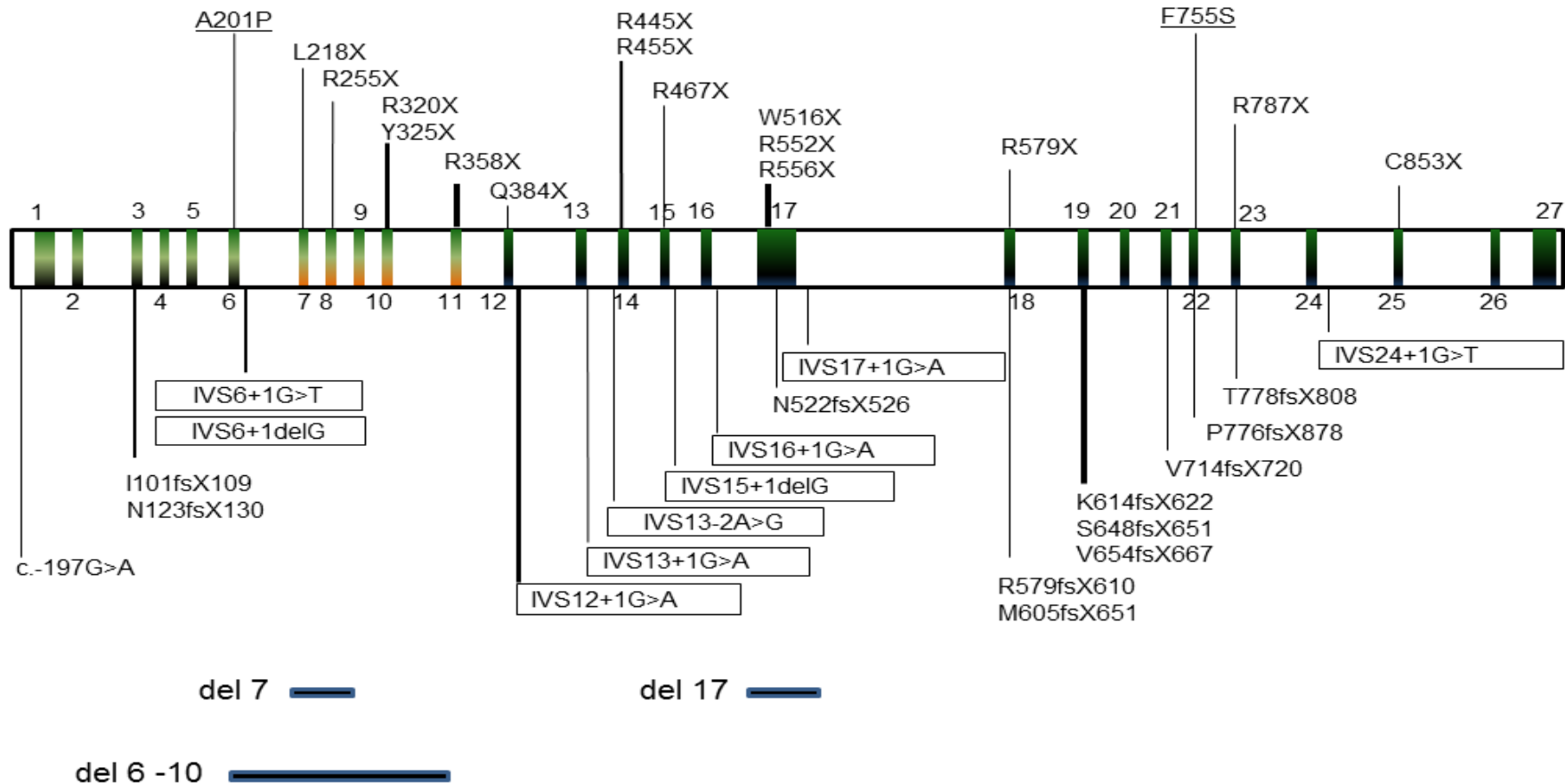
- Phát hiện sớm u nguyên bào võng mạc
- Bệnh được coi là chữa khỏi, tỷ lệ điều trị thành công >95%
- Thị lực được bảo tồn
- Các ung thư thứ phát trong UNBVM thể di truyền: Sarcôm xương, mêlanôm, ung thư phổi, ung thư bàng quang

Phát hiện đột biến gen *RB1*:

- Tầm soát ung thư cho người lành mang alen đột biến
- Đánh giá nguy cơ xuất hiện bệnh ở mắt còn lại trên bệnh nhân đang điều trị

# Spectrum of mutations in the *RB1* gene in Vietnamese patients with retinoblastoma

Nguyen Cong Kiet,<sup>1</sup> Le Thai Khuong,<sup>2</sup> Do Duc Minh,<sup>2</sup> Nguyen The Vinh,<sup>2</sup> Nguyen Huynh Minh Quan,<sup>2</sup> Phan Thi Xinh,<sup>3</sup> Nguyen Ngoc Chau Trang,<sup>4</sup> Nguyen Thanh Luan,<sup>5</sup> Nguyen Minh Khai,<sup>4</sup> Hoang Anh Vu<sup>2</sup>

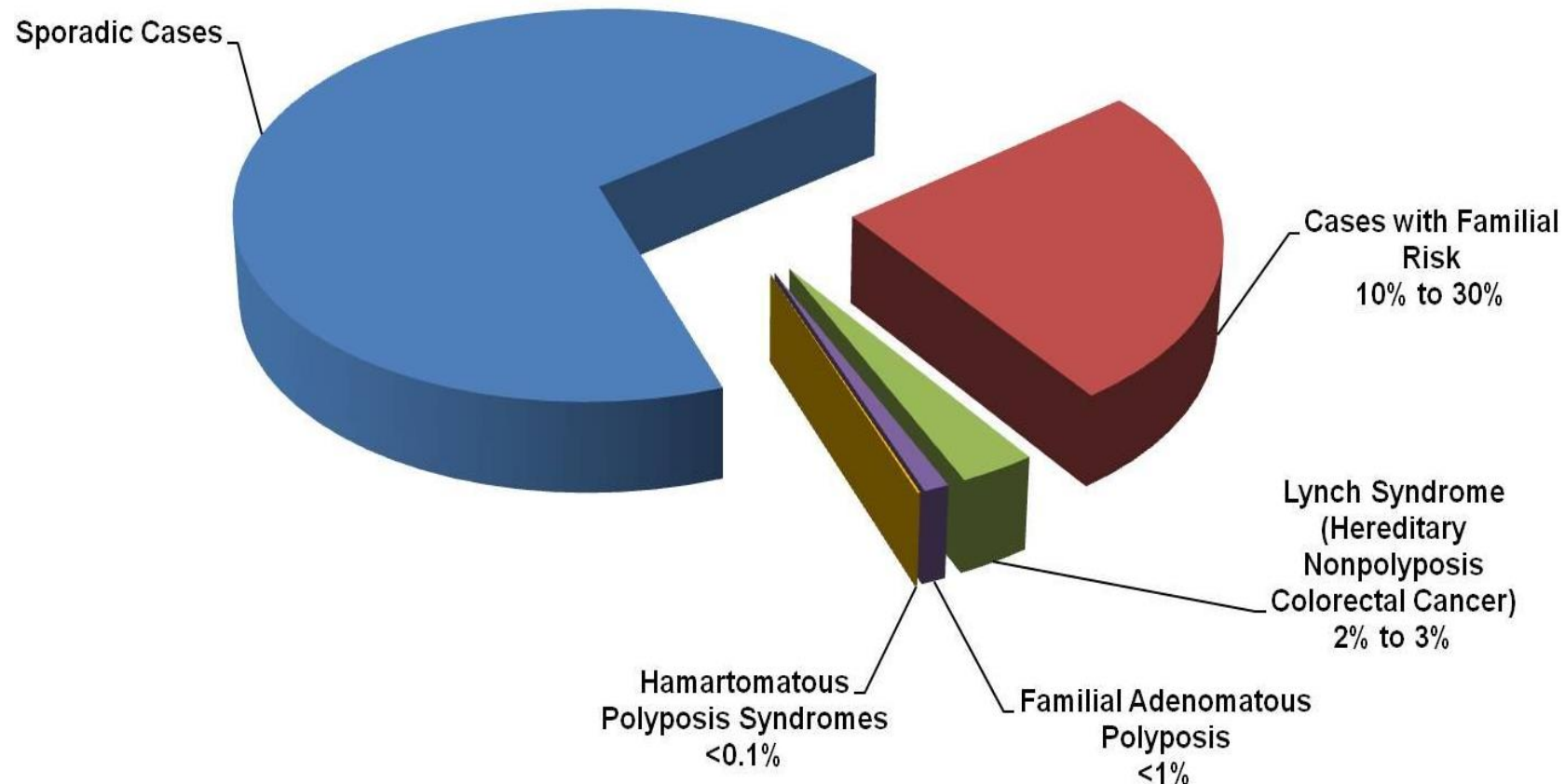


# ĐỘT BIẾN GEN *RB1* TRONG MÔ U VÀ MÁU

Đặc điểm	Toàn bộ (n = 52)	Bệnh 1 mắt (n = 39)	Bệnh 2 mắt (n = 13)
<b>Mô u</b>			
Đột biến (+)	43 (82,7%)	32 (82,1%)	11 (84,6%)
Đột biến (-)	9 (17,3%)	7 (17,9%)	2 (15,4%)
<b>Máu</b>			
Đột biến (+)	21 (40,4%)	12 (30,8%)	9 (69,2%)
Đột biến (-)	31 (59,6%)	27 (69,2%)	4 (30,8%)

Chỉ có khoảng < 20% đột biến mầm *RB1* được truyền từ cha/mẹ, đa số là đột biến **mới phát sinh (*de novo*)**

- Nằm trong nhóm 5 ung thư hàng đầu ở cả hai giới
- Ngày càng gặp nhiều ở **bệnh nhân trẻ tuổi**
- Ở bệnh nhân trẻ tuổi: Có 1/3 là ung thư di truyền, trong đó 20% không có tiền sử ung thư gia đình (Mork ME, *J Clin Oncol* 2015).

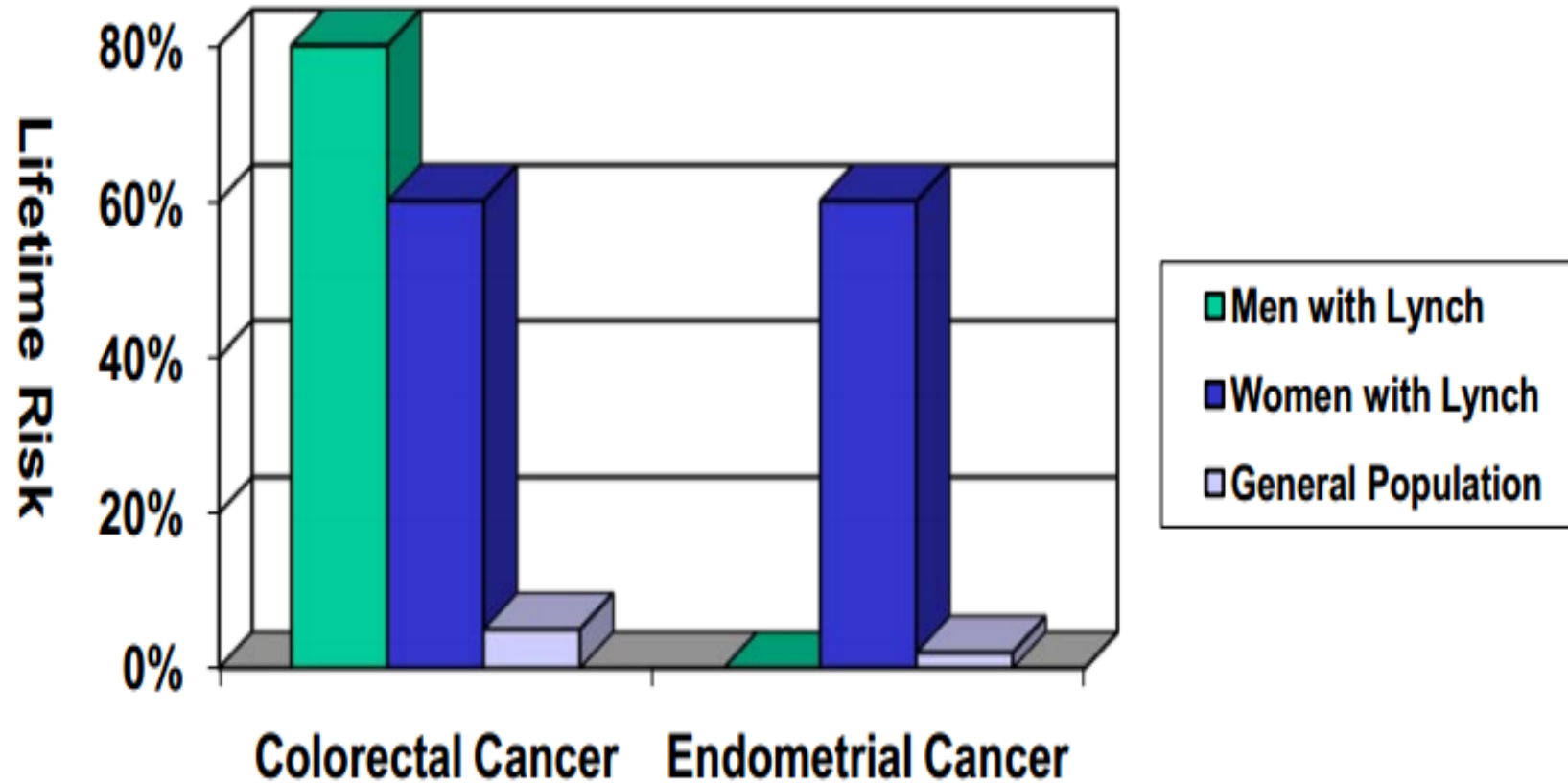




# Lynch syndrome (LS)/Hereditary non-polyposis colorectal cancer

- Germline mutations in one of four mismatch repair (MMR) genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*) and *EPCAM* gene
- *MLH1* and *MSH2* germline mutations account for approximately 90%;
- *MSH6* mutations ~7%-10%; and
- *PMS2* mutations in fewer than 5%.
- Germline deletions in *EPCAM* (not a mismatch repair gene) inactivate *MSH2* in about 1% of individuals with Lynch syndrome.

## Lynch Syndrome Cancer Risks Compared to the General Population







# Amsterdam Criteria

## used to diagnose Lynch syndrome (3-2-1)

### Amsterdam Criteria

- **Three** or more family members, one of whom is a first-degree relative of the other two, with a confirmed diagnosis of colorectal cancer
- **Two** successive affected generations
- **One** or more colon cancers diagnosed before age 50 years
- FAP(Familial Adenomatous Polyposis) excluded

### Amsterdam II Criteria

- **Three** or more family members, one of whom is a first-degree relative of the other two, with HNPCC-related cancers \*\*



Cancer Type	General Population Risk	Lynch Syndrome ( <i>MLH1</i> and <i>MSH2</i> heterozygotes)	
		Risk	Mean Age of Onset
Colon	5.5%	52%-82%	44-61 years
Endometrium	2.7%	25%-60%	48-62 years
Stomach	<1%	6%-13%	56 years
Ovary	1.6%	4%-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	1.4%-4%%	Not reported
Urinary tract	<1%	1%-4%	~55 years
Small bowel	<1%	3%-6%	49 years
Brain/central nervous system	<1%	1%-3%	~50 years
Sebaceous neoplasms	<1%	1%-9%	Not reported



# Management of Lynch syndrome

- Increased surveillance
  - Colorectal, endometrial, ovarian, urinary tract
- Prophylactic surgery
  - Colorectal, endometrial, ovarian
- Does surveillance help??
  - Detection of CRC at an earlier stage, to a 63% reduction of the risk of CRC and to a significant reduction of the mortality associated with CRC



# Molecular characteristics of young-onset colorectal cancer in Vietnamese patients



Minh Duc Do<sup>1,\*</sup> | Thinh Huu Nguyen<sup>2,\*</sup> | Khuong Thai Le<sup>1</sup> | Linh Hoang Gia Le<sup>1</sup> |  
Bac Hoang Nguyen<sup>2</sup> | Kien Trung Le<sup>2</sup> | Thao Phuong Thi Doan<sup>3</sup> | Chuong Quoc Ho<sup>1</sup> |  
Hoai-Nghia Nguyen<sup>1</sup> | Tuan Diep Tran<sup>3</sup> | Hoang Anh Vu<sup>1</sup>

*Asia-Pac J Clin Oncol.* 2022;1-8.

**TABLE 2** Germline mutations and their associated syndromes

Patient	Mutation	Associated syndrome
YCRC-3	PMS2 c.341_348del (p.L114Pfs*22)	Lynch syndrome
YCRC-4	APC c.1905insG (p.G637Wfs*14)	Familial adenomatous polyposis (FAP)
YCRC-59	PMS2 c.1738A > T (p.K580*)	Lynch syndrome
YCRC-62	CDH1 c.377del (p.P126Rfs*89)	Hereditary diffuse gastric cancer
YCRC-87	MSH2 c.1165C > T (p.R389*)	Lynch syndrome
YCRC-91	MSH2 c.2038C > T (p.R680*)	Lynch syndrome
YCRC-92	APC c.3927_3931delAAAGA (p.E1309Dfs*4)	Familial adenomatous polyposis (FAP)
YCRC-100	MSH6 c.394_395delCA (p.Q132fs)	Lynch syndrome
YCRC-101	MLH1 c.1975C > T (p.R659*)	Lynch syndrome
YCRC-110	MSH6 c.1572_1573delCA (p.Y524*)	Lynch syndrome



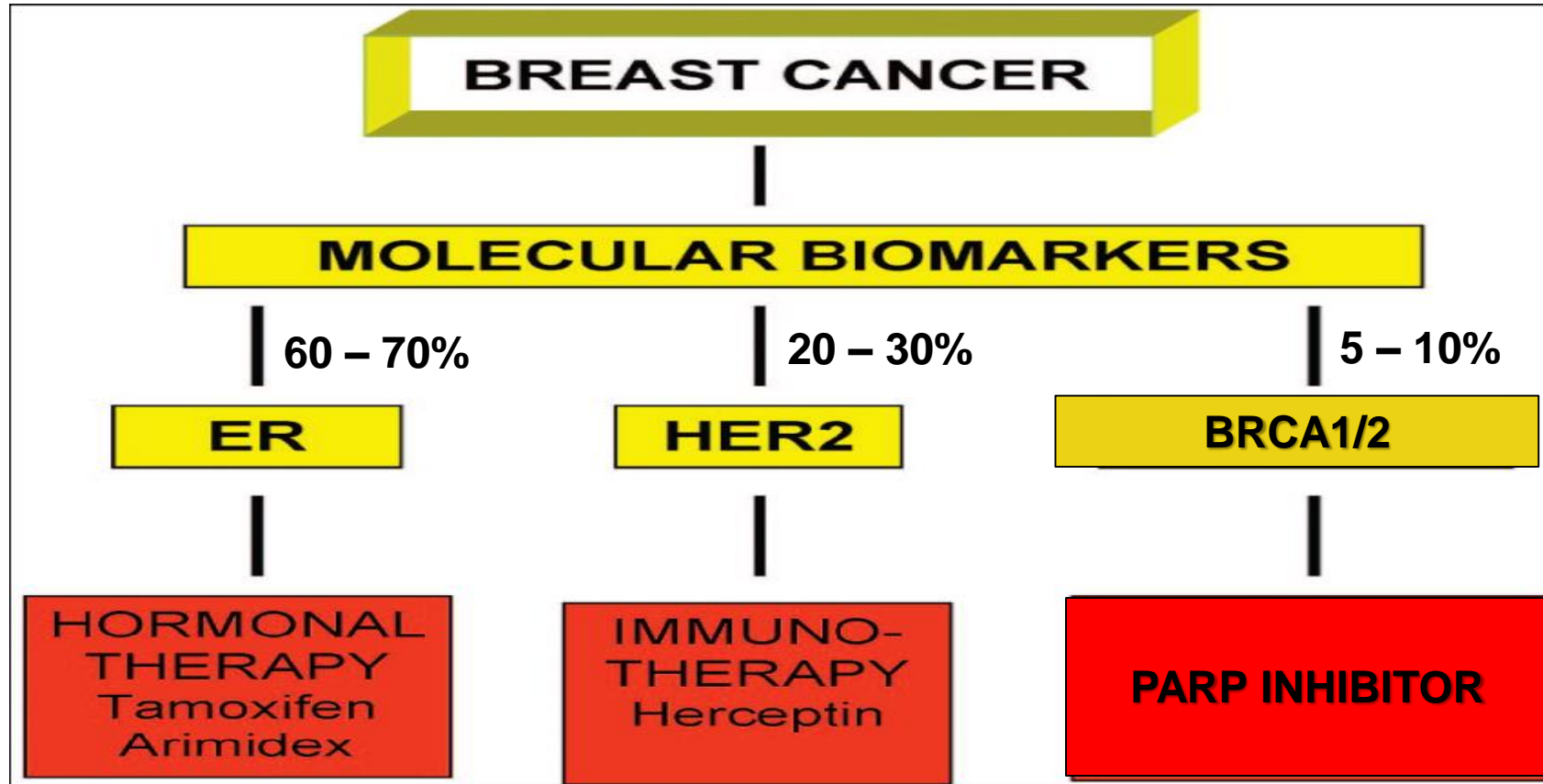
# NỘI DUNG TRÌNH BÀY

---

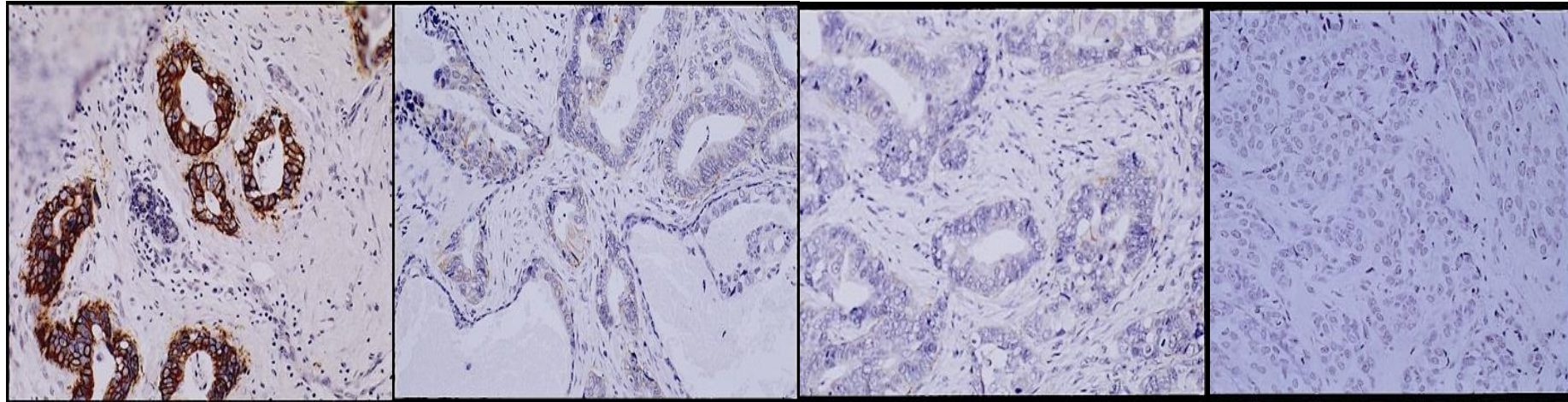


1. GIỚI THIỆU CÁC BẤT THƯỜNG GEN TRONG UNG THƯ
2. PHÁT HIỆN NGUY CƠ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ
- 3. PHÁT HIỆN CÁC ĐÍCH NHẮM PHÂN TỬ CHO ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**

# UNG THƯ VÚ: CÁC DẤU ẤN PHÂN TỬ



# ĐÁNH GIÁ HER2 BẰNG IHC VÀ FISH

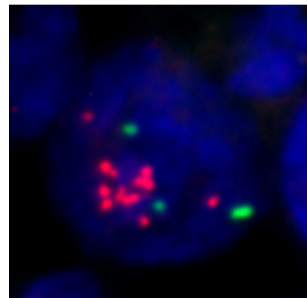


**3+**

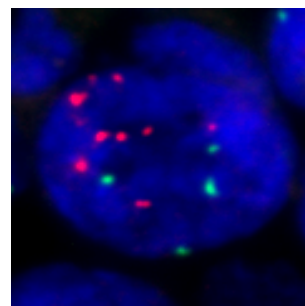
**2+**

**1+**

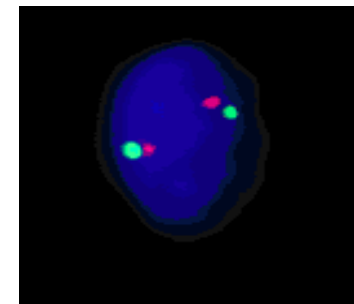
**Negative/0**



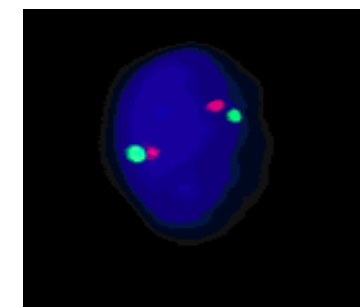
**High  
amplification**



**Low  
amplification**

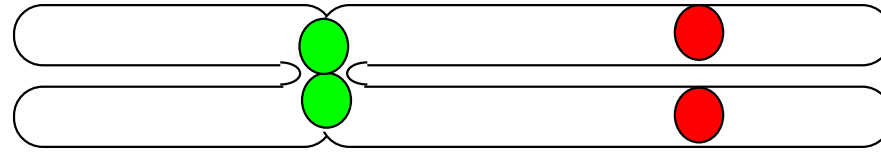


**Normal**

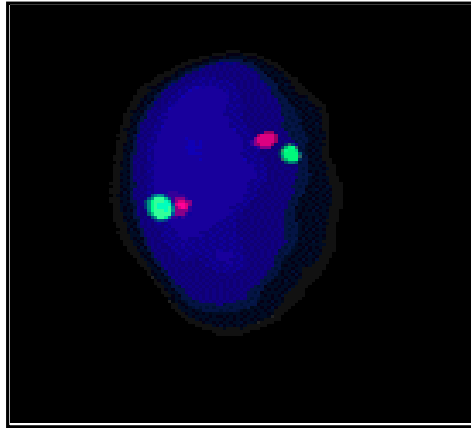


**Normal**

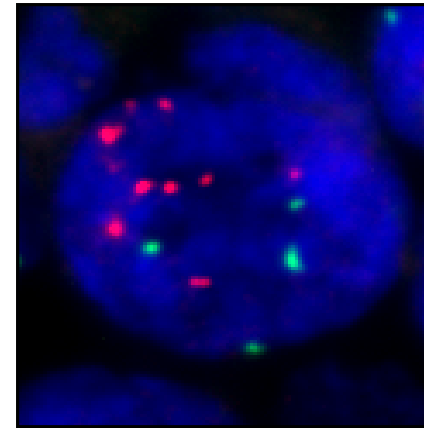
# UNG THƯ VÚ: KHUẾCH ĐẠI GEN *HER2*



HER2  
(NST 17)



Bình thường:  
2 tín hiệu màu đỏ

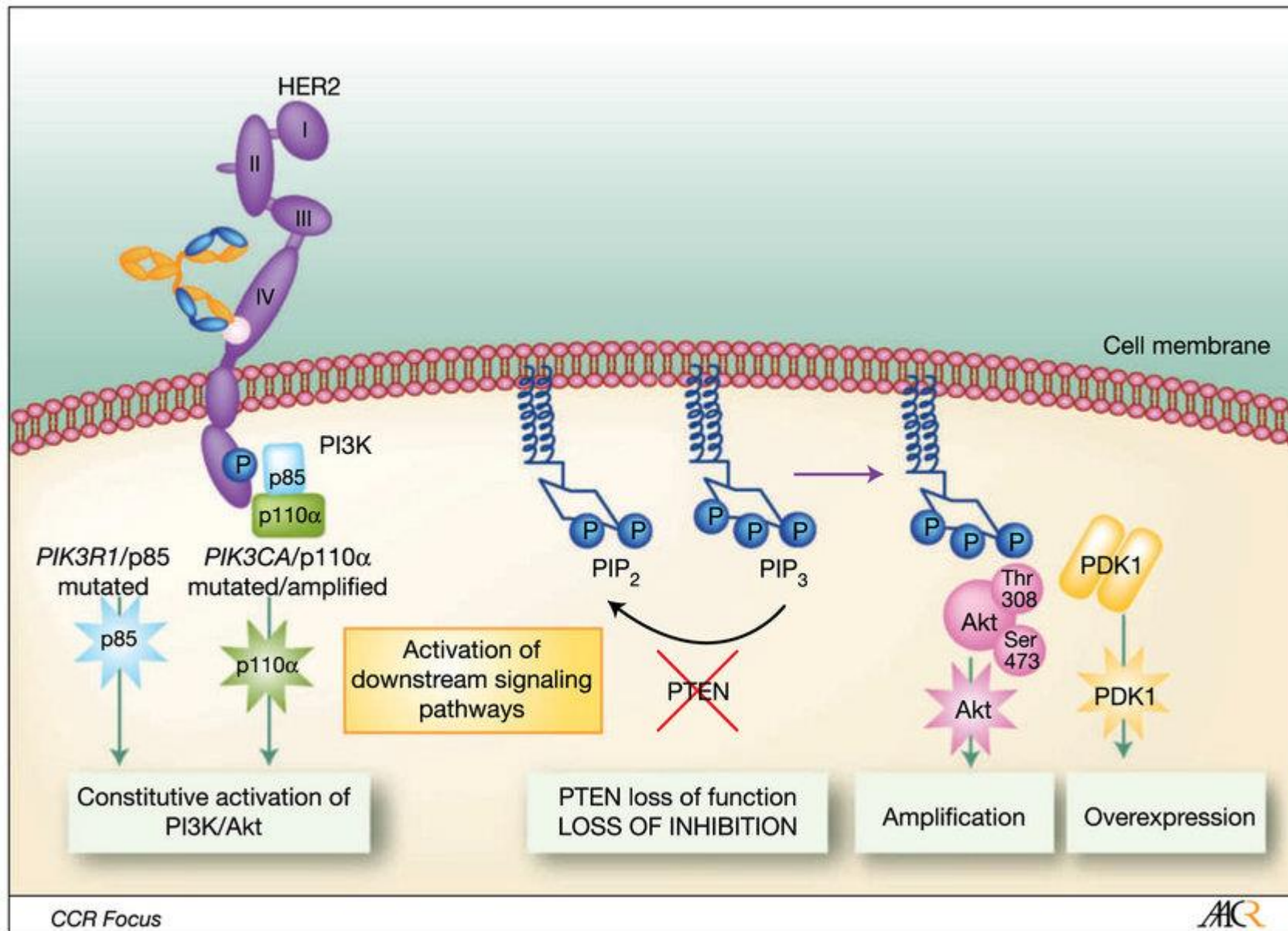


Ung thư vú:  
nhiều tín hiệu đỏ

  
**Trastuzumab  
(Herceptin)**

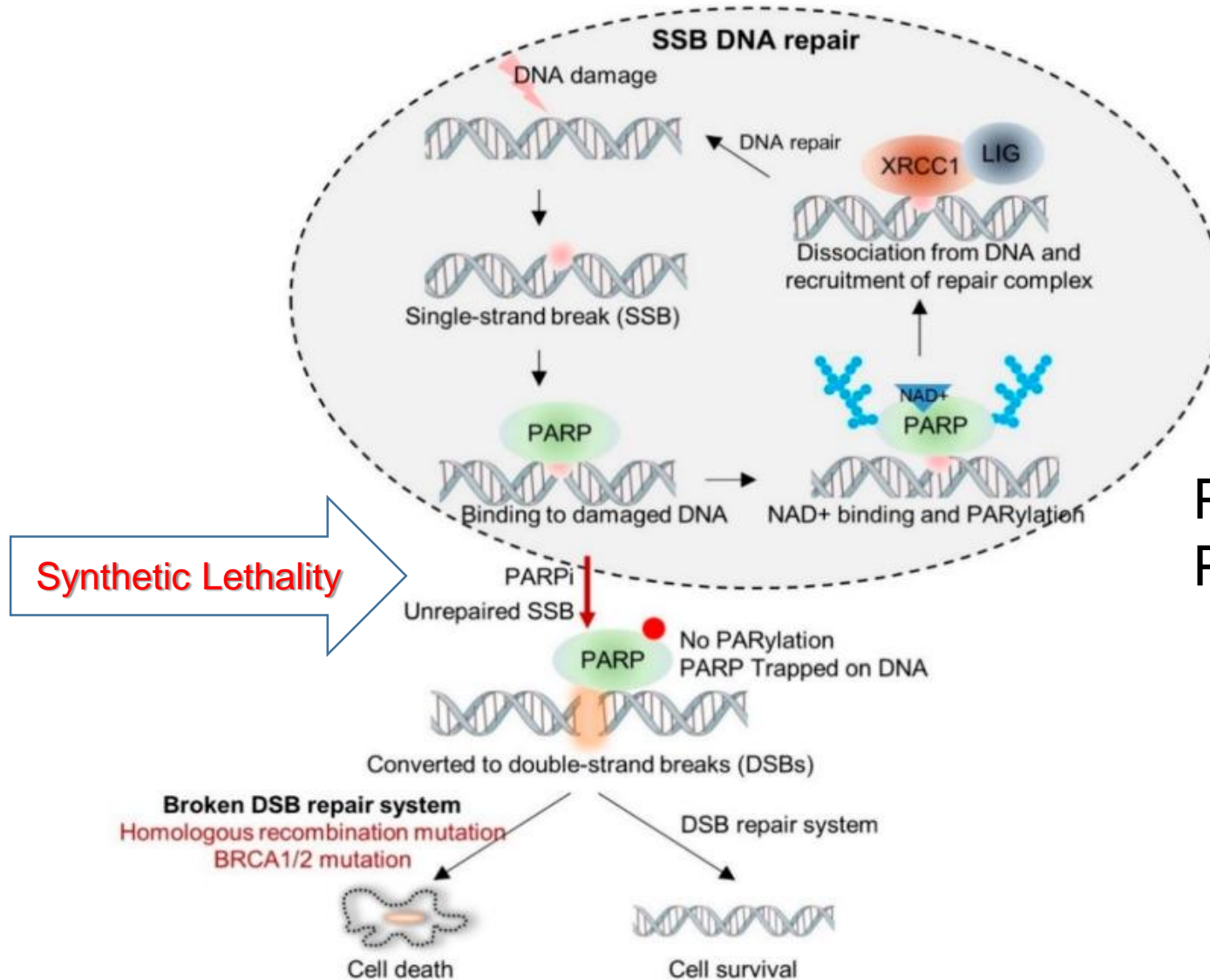


# UNG THƯ VÚ: KHÁNG TRASTUZUMAB



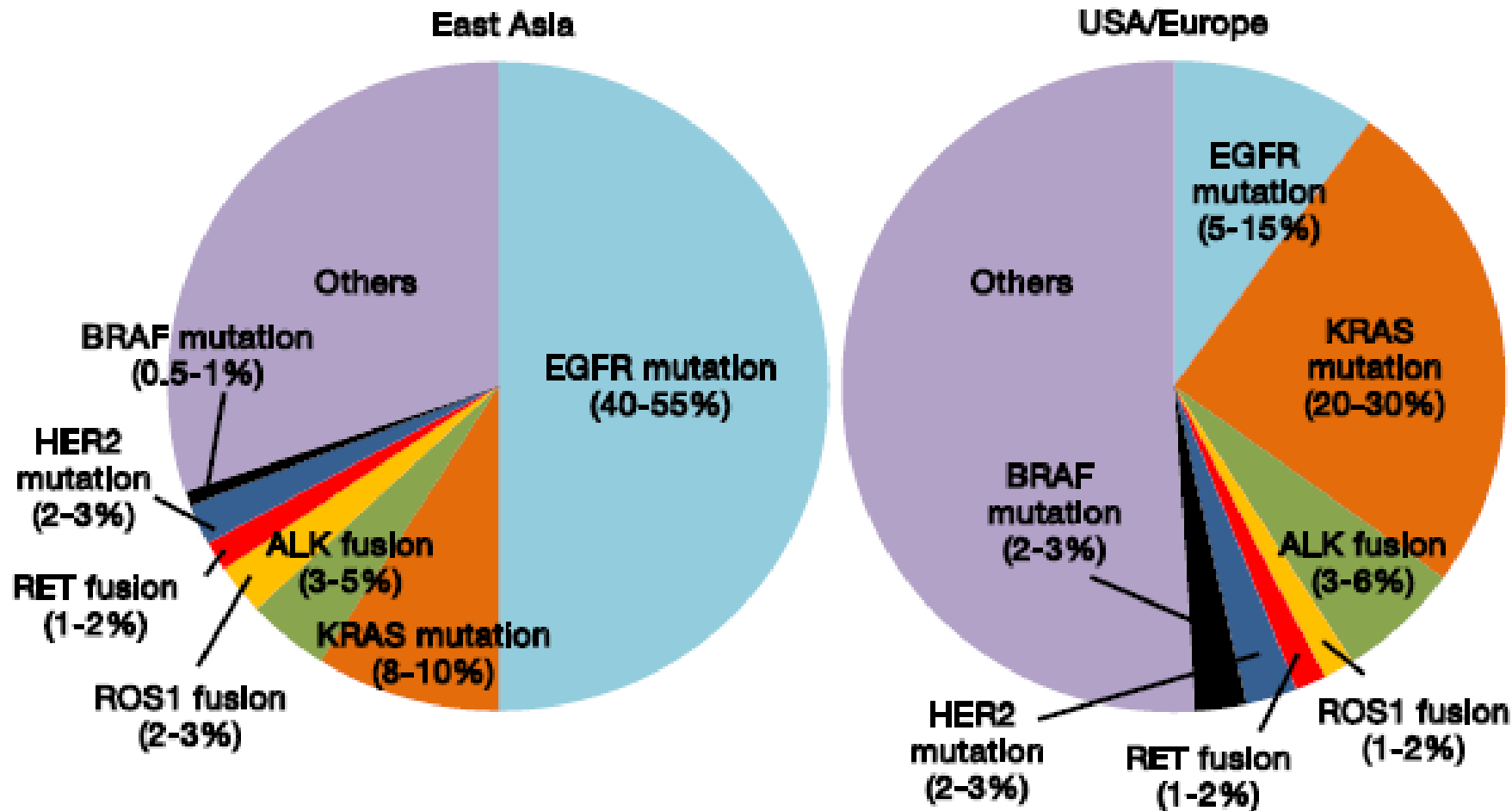
# PARP Inhibitors: Clinical Limitations and Recent Attempts to Overcome Them

*Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8412.

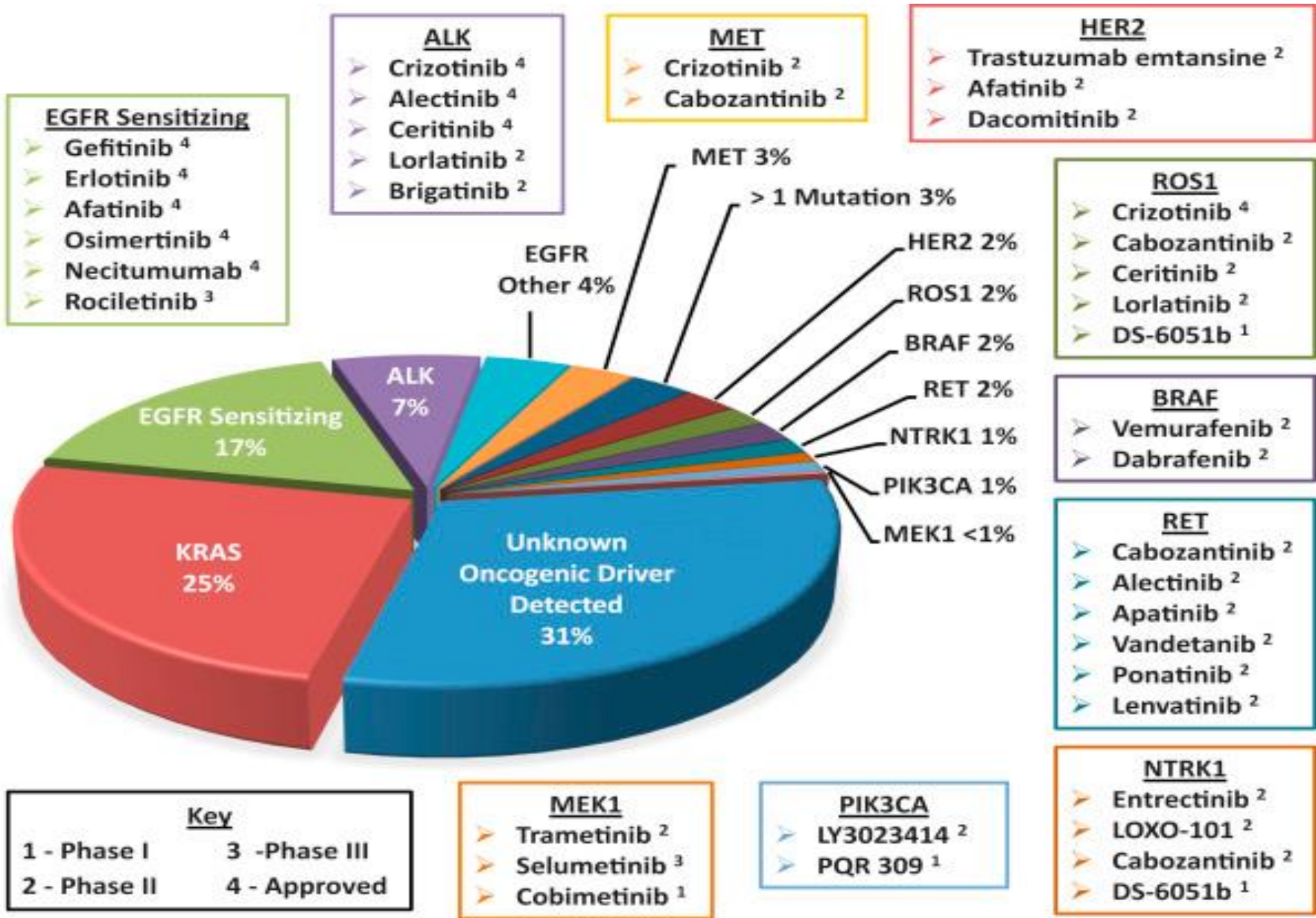


- Poly (ADP-Ribose)  
Polymerase inhibitor:
- + Olaparib
  - + Rucaparib
  - + Niraparib
  - + Talazoparib
  - + Veliparib

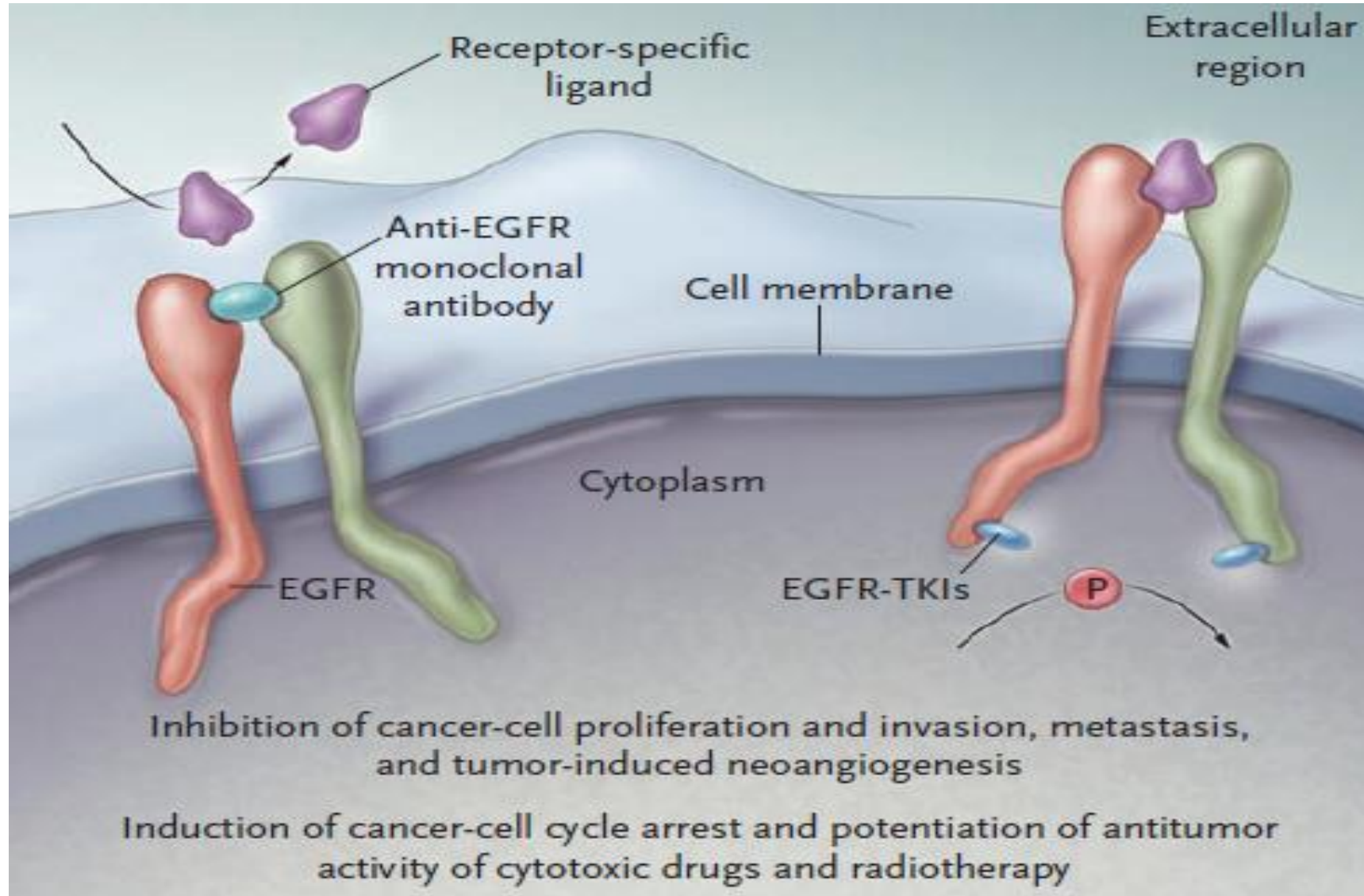
# UNG THƯ PHỔI: CÁC ĐỘT BIẾN GEN CHỦ ĐẠO (driver mutation)



(Takashi K et al., *Transl Lung Cancer Res*, 2015)

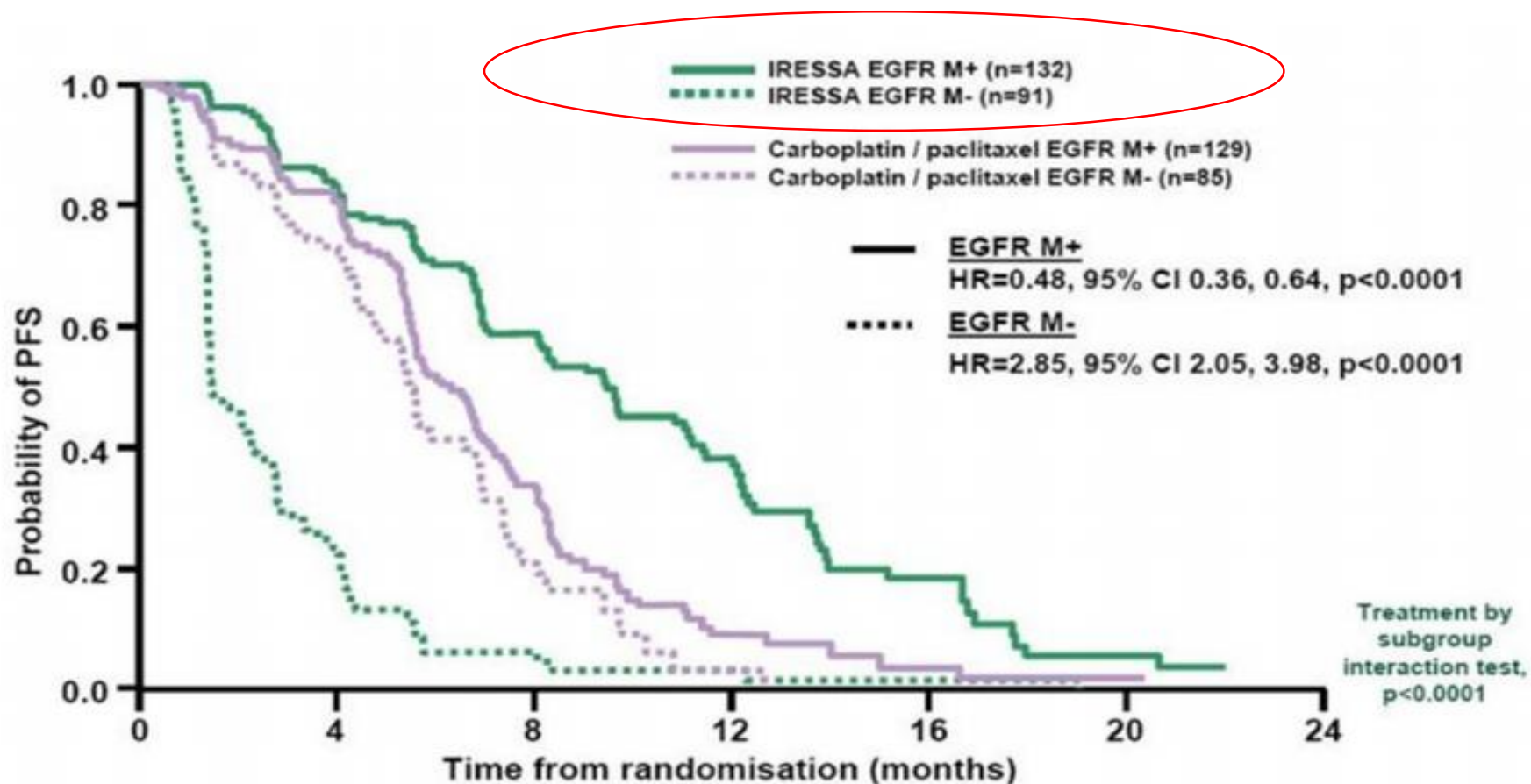


# TKI: TYROSINE KINASE INHIBITOR



(Ciardiello F, *N Engl J Med* 2008)

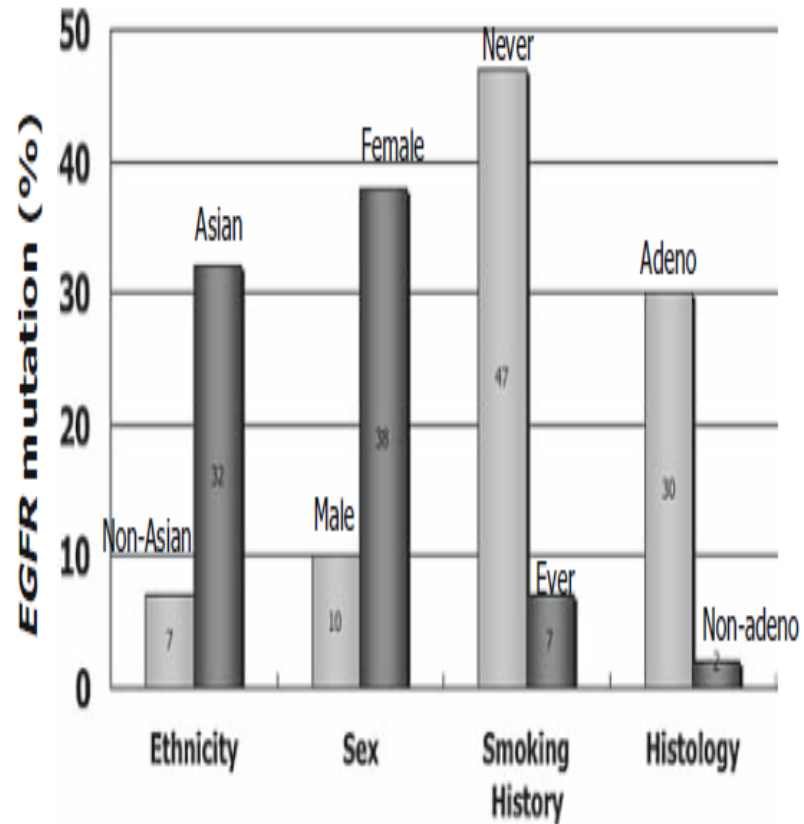
# Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma



Mok T, Wu TL, Thongprasert S et al. *N Engl J Med* 2009; 361

**EGFR: Dương tính giả rất nguy hiểm!**

# ĐỘT BIẾN *EGFR* TRONG UNG THƯ PHỔI



(Fukui T, *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008)

- Carcinôm tuyến > carcinôm gai-tuyến
- Nữ > nam
- Không hút thuốc lá > hút thuốc
- Theo chủng tộc:
  - Âu, Mỹ: 3 – 5%
  - Nhật: 32%
  - Hàn Quốc: 36,4%
  - Đài Loan: 55%
  - Thái Lan: 57,4%
  - **Việt Nam: 40 - 60%**



# Spectrum of *EGFR* gene mutations in Vietnamese patients with non–small cell lung cancer



Hoang Anh VU,<sup>1</sup> Phan Thi XINH,<sup>2</sup> Hua Thi Ngoc HA,<sup>3</sup> Ngo Thi Tuyet HANH,<sup>3</sup> Nguyen Duc BACH,<sup>1</sup> Doan Thi Phuong THAO,<sup>3</sup> Ngo Quoc DAT<sup>3</sup> and Nguyen Sao TRUNG<sup>3</sup>

*Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2016; 12: 86–90

## Abstract

**Aim:** Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutational status is a crucial biomarker for prediction of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with non–small cell lung cancer (NSCLC). Although these mutations have been well characterized in other countries, little is known about the frequency or spectrum of *EGFR* mutations in Vietnamese NSCLC patients.

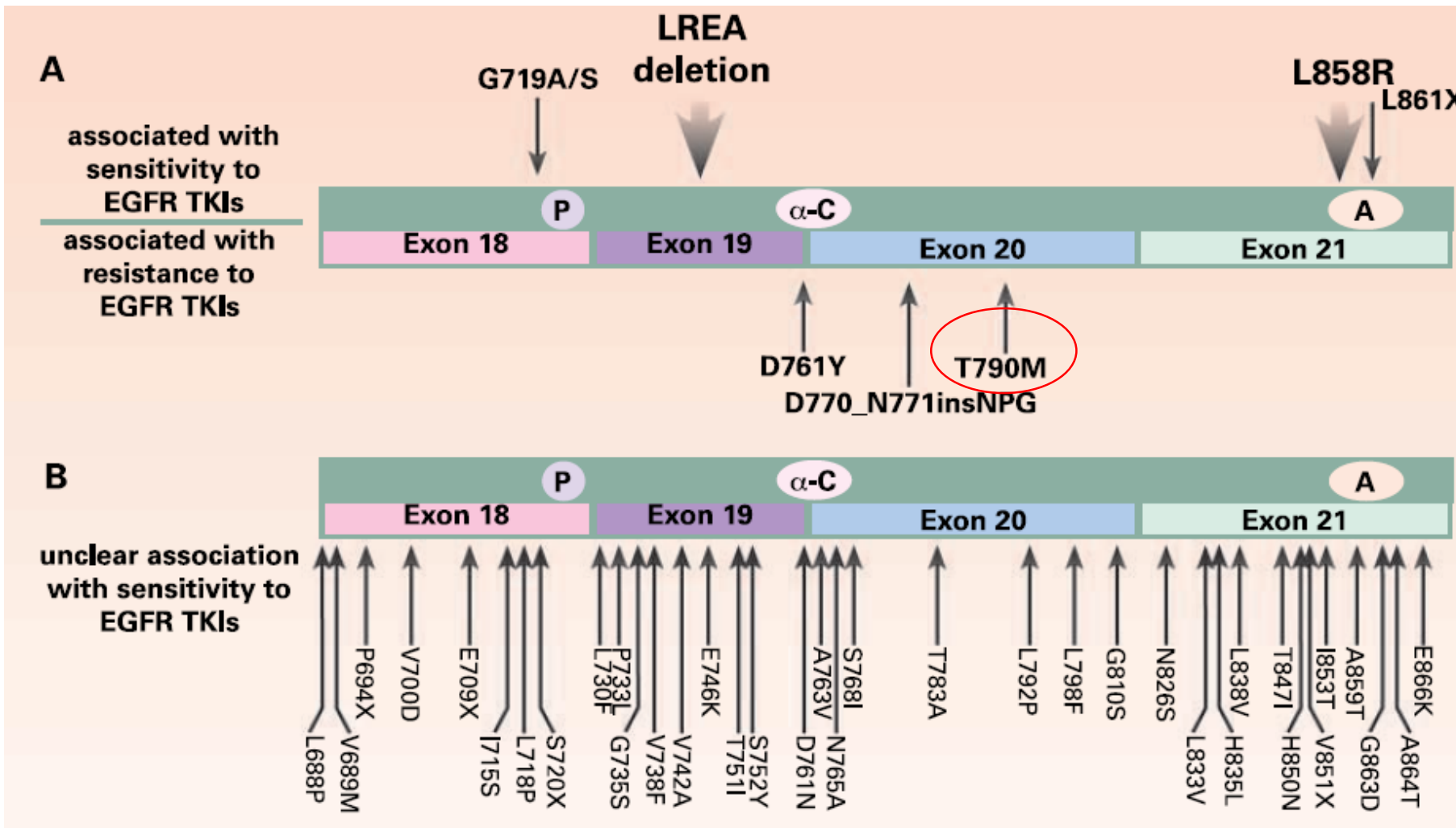
**Methods:** Using Sanger DNA sequencing, we investigated mutations in *EGFR* exons 18–21 from 332 patients diagnosed with NSCLC at University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam. DNA was extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues, followed by PCR amplification and sequencing.

**Results:** *EGFR* mutations were detected in 135 samples (40.7%), of which eight samples carried double mutations. In total, 46 different types of *EGFR* mutations were found, including six novel mutations (p.K713E, p.K714R, p.P794S, p.R803W, p.P848S, and p.K867E). Among the four exons investigated, exon 19 was most frequently mutated (63 out of 332 patients, 19%), with the p.E746\_A750del appearing in 43 samples. Exon 21 was mutated in 56 samples (16.9%), of which 47 were p.L858R. Each of exons 18 and 20 was mutated in 12 samples (3.6%). The frequency of *EGFR* mutations was higher in females than in males (48.9% vs 35%,  $P = 0.012$ ), but not statistically different between adenocarcinomas and other histological types of NSCLC (41.3% vs 34.5%,  $P = 0.478$ ).

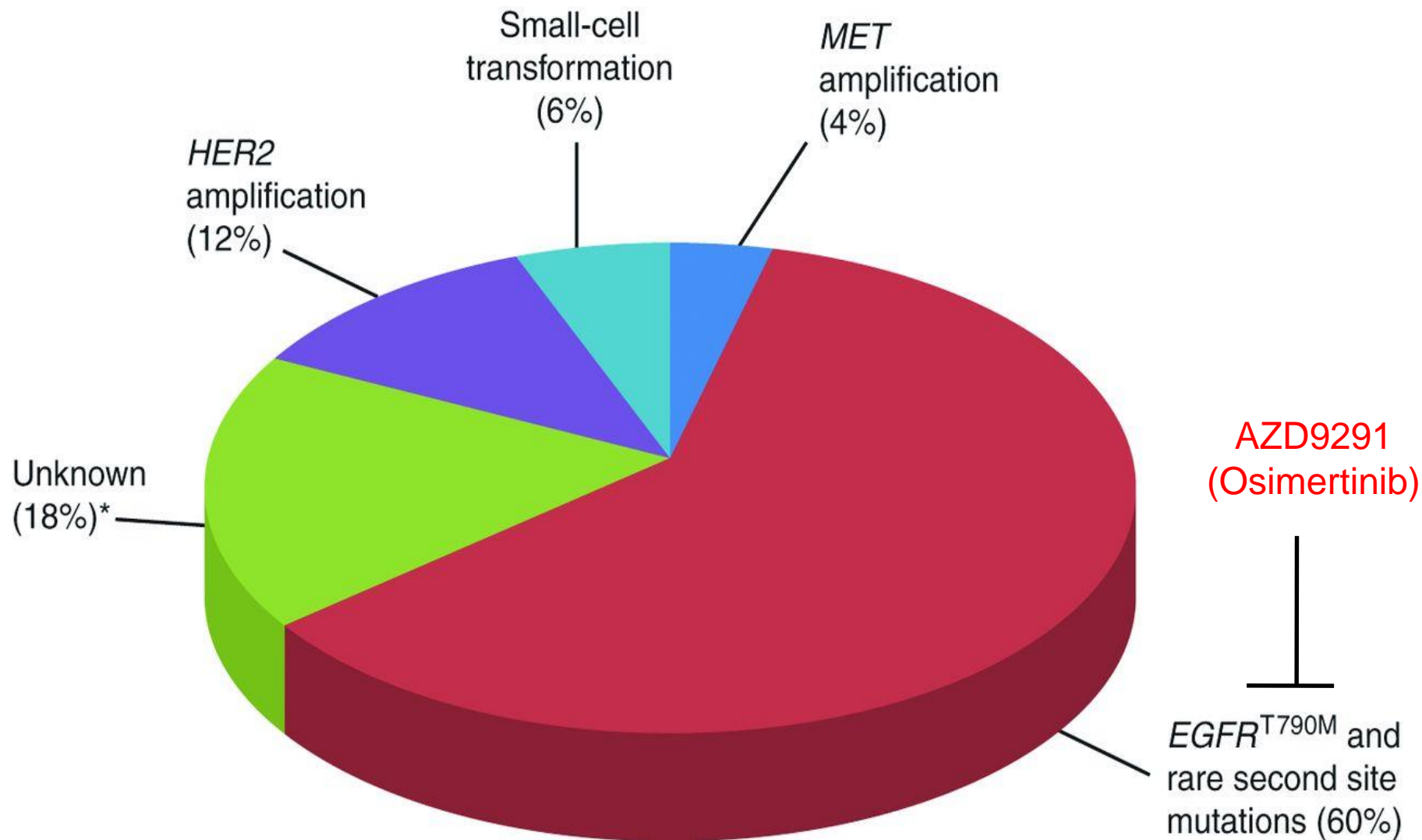
**Conclusion:** DNA sequencing detected *EGFR* mutations with high frequency and revealed a broad spectrum of mutation type in Vietnamese patients with NSCLC.



# ĐÁP ỨNG VỚI THUỐC ỨC CHẾ EGFR THỂ HỆ 1 PHỤ THUỘC KIỂU ĐỘT BIẾN

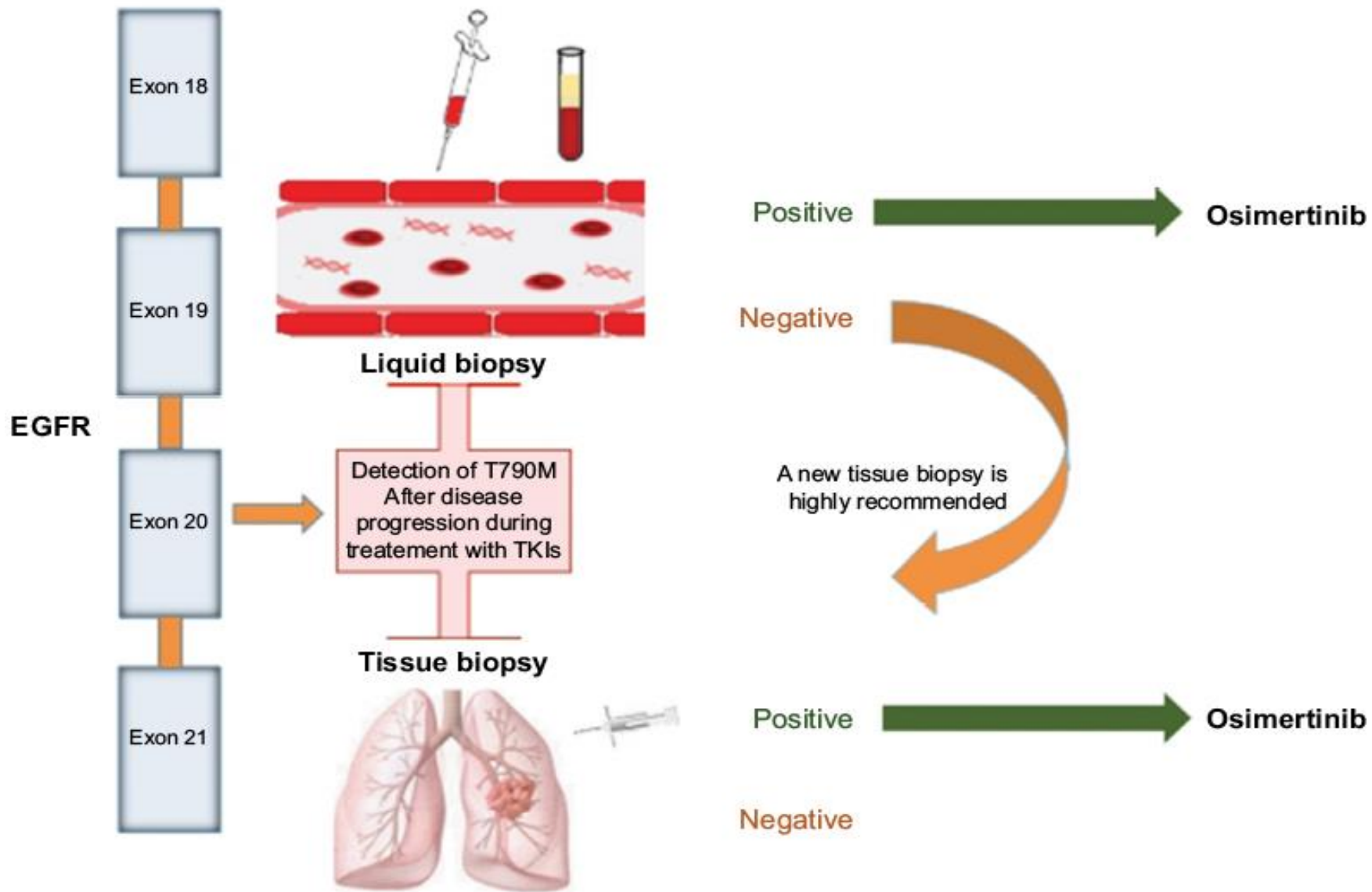


# KHÁNG EGFR TKI TRONG UNG THƯ' PHỔI



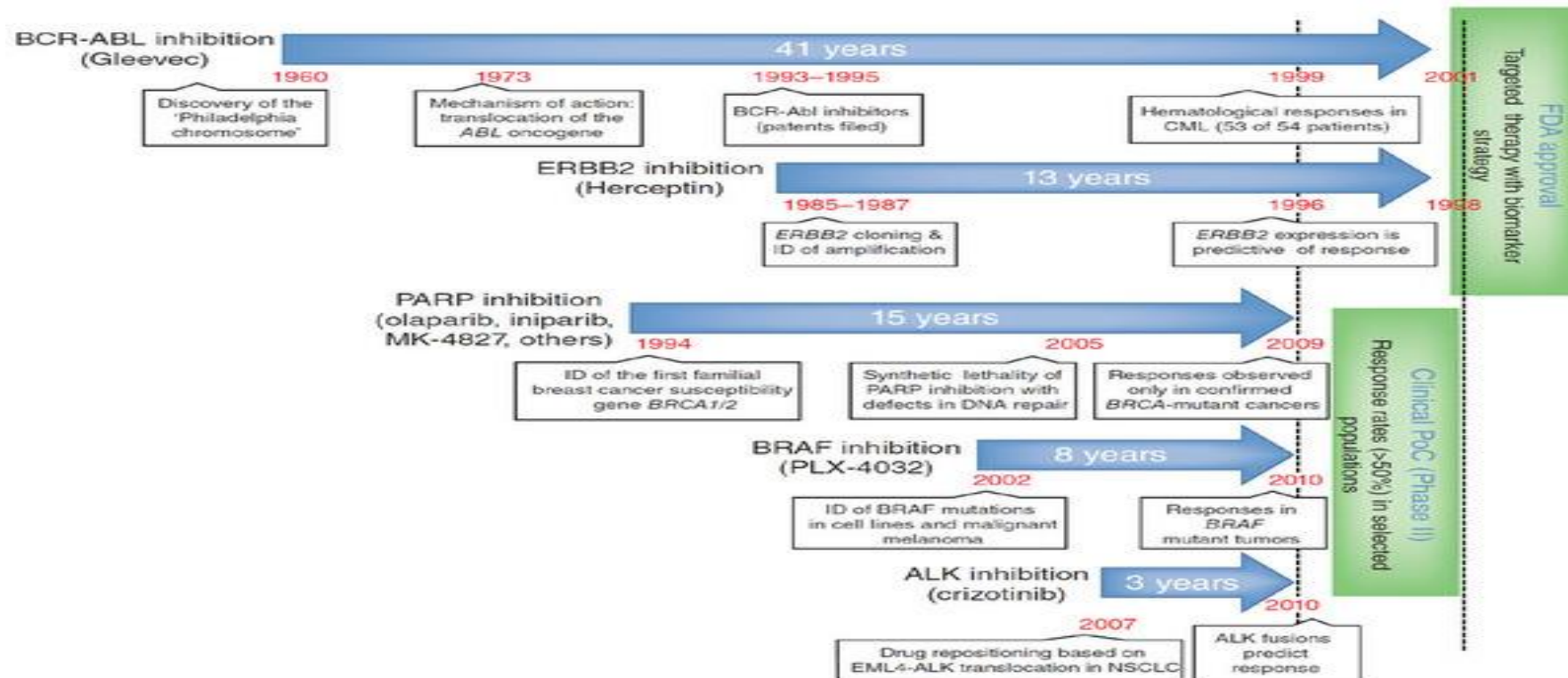
(Takezawa K, Cancer Disc. 2012)

# “LIQUID BIOPSY”

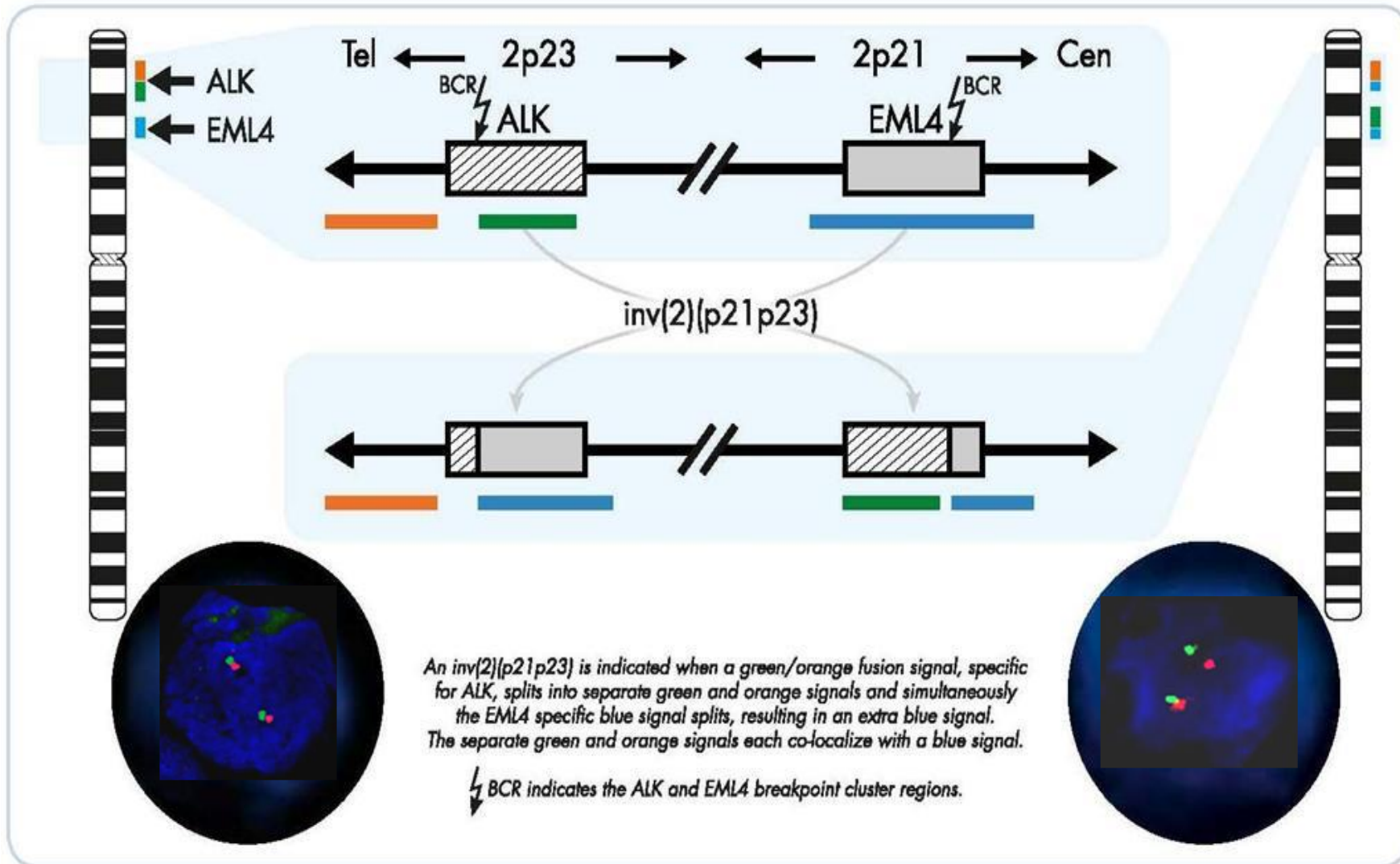


# UNG THƯ PHỔI: ĐÀO ĐOẠN NST

- 2007: Đào đoạn của NST 2 tạo gen tổ hợp *EML4/ALK* trong ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Tháng 8/2011: FDA chấp thuận chỉ định crizotinib cho ung thư phổi có biểu hiện *EML4/ALK*
- 2018: Crizotinib (Xalkori), Ceritinib (Zykadia), Alectinib (Alecensa), Brigatinib (Alunbrig)



# FISH: PHÁT HIỆN TÁI SẮP XẾP ALK





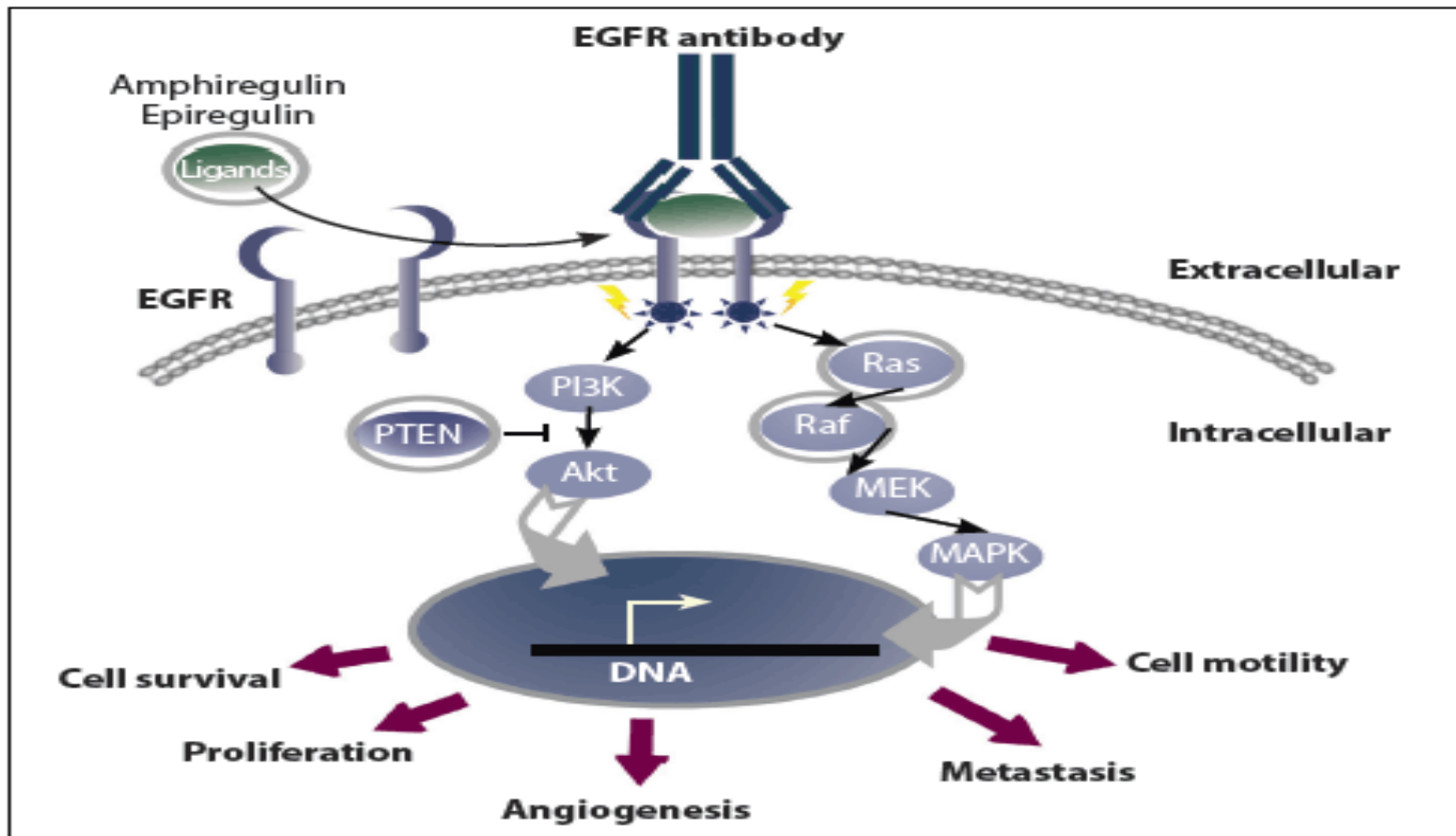
# UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG: THUỐC ĐIỀU TRỊ TRÚNG ĐÍCH PHÂN TỬ



Thuốc	Phân tử đích	Chỉ định được FDA chấp thuận
Cetuximab (Erbix)	EGFR (HER1/ERBB1)	<ul style="list-style-type: none"><li>Ung thư đại trực tràng (không đột biến RAS)</li><li>Ung thư đầu - cổ</li></ul>
Panitumumab (Vectibix)	EGFR (HER1/ERBB1)	<ul style="list-style-type: none"><li>Ung thư đại trực tràng (không đột biến RAS)</li></ul>
Bevacizumab (Avastin)	Phối tử VEGF	<ul style="list-style-type: none"><li>Ung thư đại trực tràng</li><li>U nguyên bào thần kinh đệm</li><li>Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)</li><li>Carcinôm thận (RCC)</li></ul>
Regorafenib (Stivarga)	KIT, PDGFR $\beta$ , RAF, RET, VEGFR1/2/3	<ul style="list-style-type: none"><li>Ung thư đại trực tràng</li><li>U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)</li><li>Carcinôm tế bào gan</li></ul>
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	PIGF, VEGFA/B	<ul style="list-style-type: none"><li>Ung thư đại trực tràng</li></ul>

# EGFR TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

- Đột biến *EGFR* trong ung thư đại trực tràng: rất hiếm.
- 70% - 80% có biểu hiện EGFR: Đích điều trị của kháng thể đơn dòng.



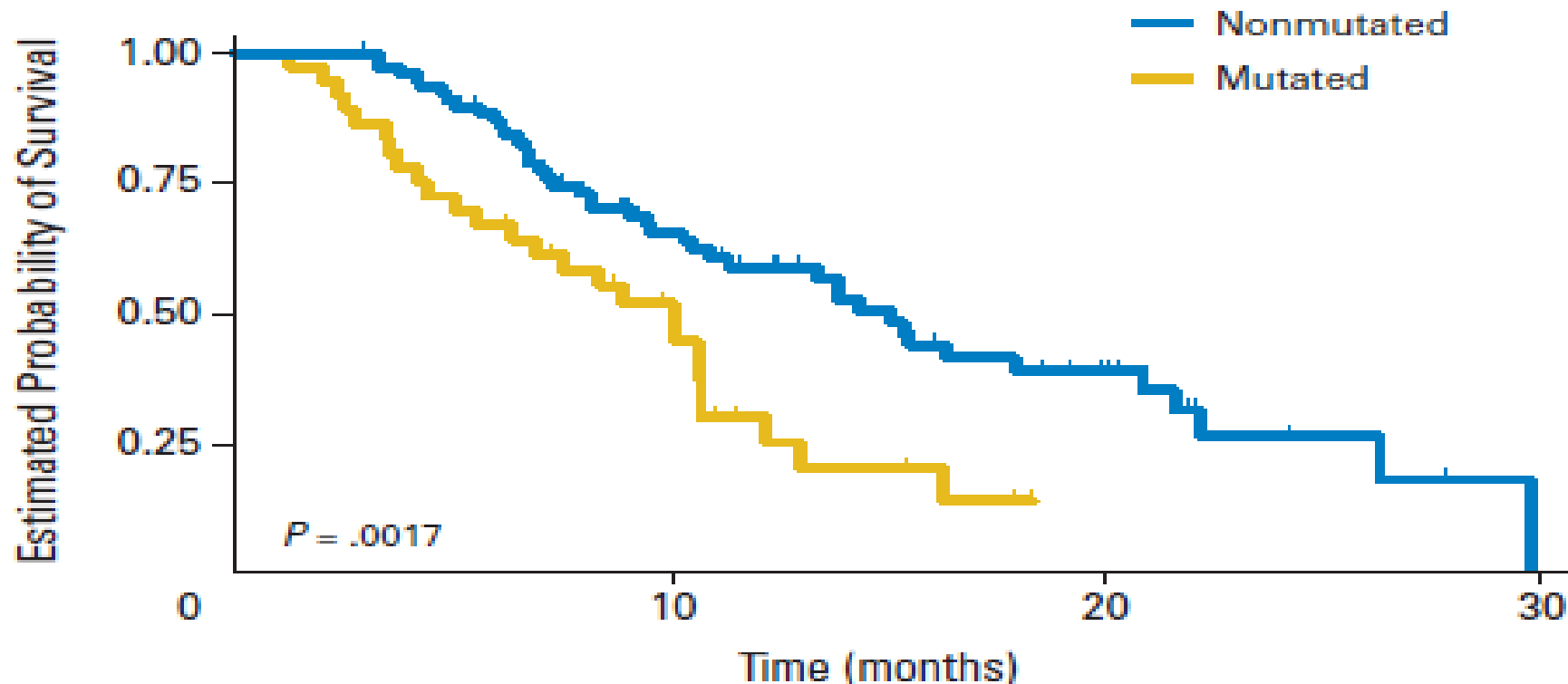


# KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab



Astrid Lièvre, Jean-Baptiste Bachet, Valérie Boige, Anne Cayre, Delphine Le Corre, Emmanuel Buc, Marc Ychou, Olivier Bouché, Bruno Landi, Christophe Louvet, Thierry André, Frédéric Bibeau, Marie-Danièle Diebold, Philippe Rougier, Michel Ducreux, Gorana Tomasic, Jean-François Emile, Frédérique Penault-Llorca, and Pierre Laurent-Puig

*J Clin Oncol* 26:374-379. © 2008 by American Society of Clinical Oncology



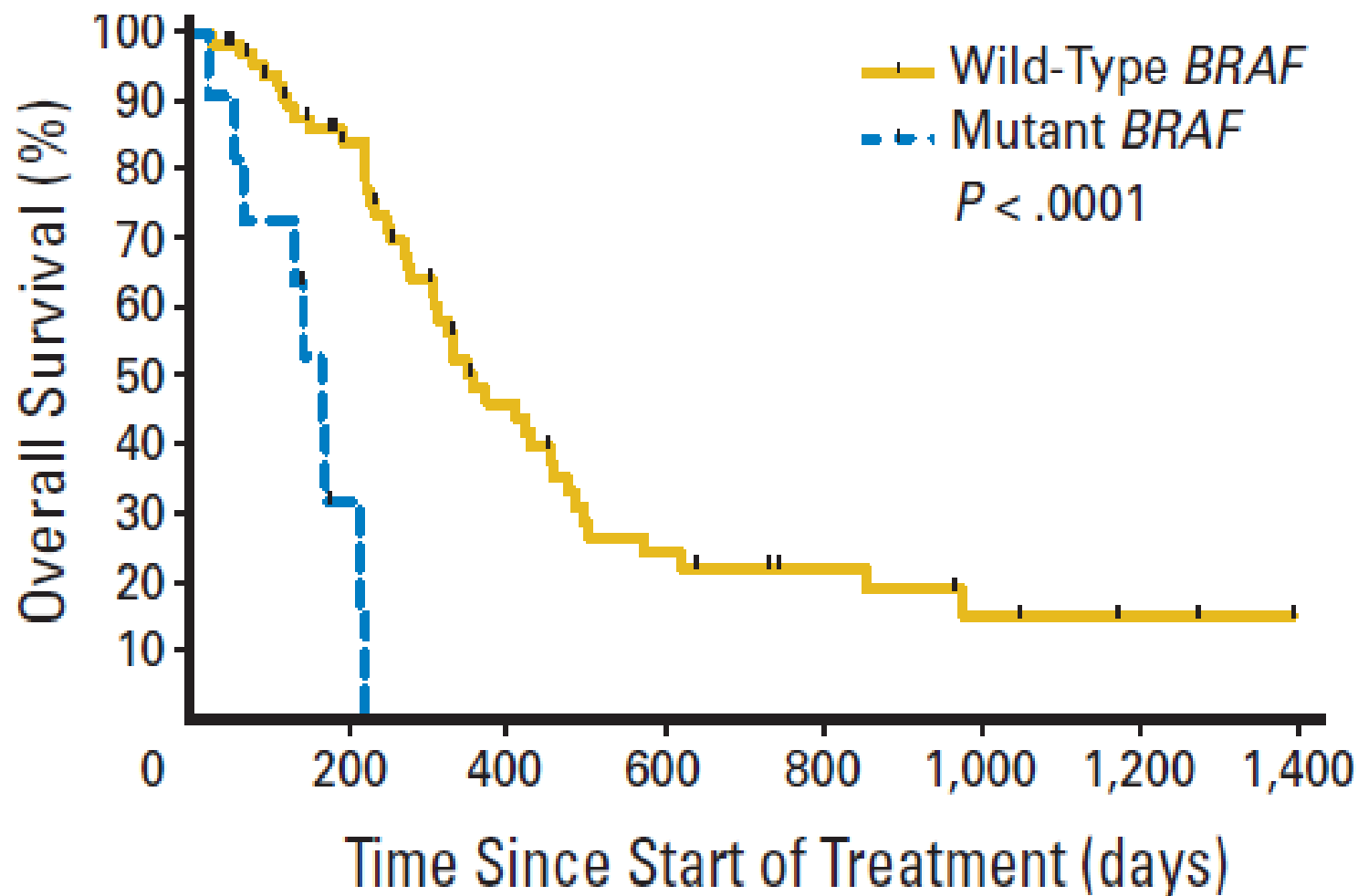
	Months				
	0	6	12	18	24
No. at risk					
KRAS nonmutated	77	65	32	17	4
KRAS mutated	36	25	7	1	0

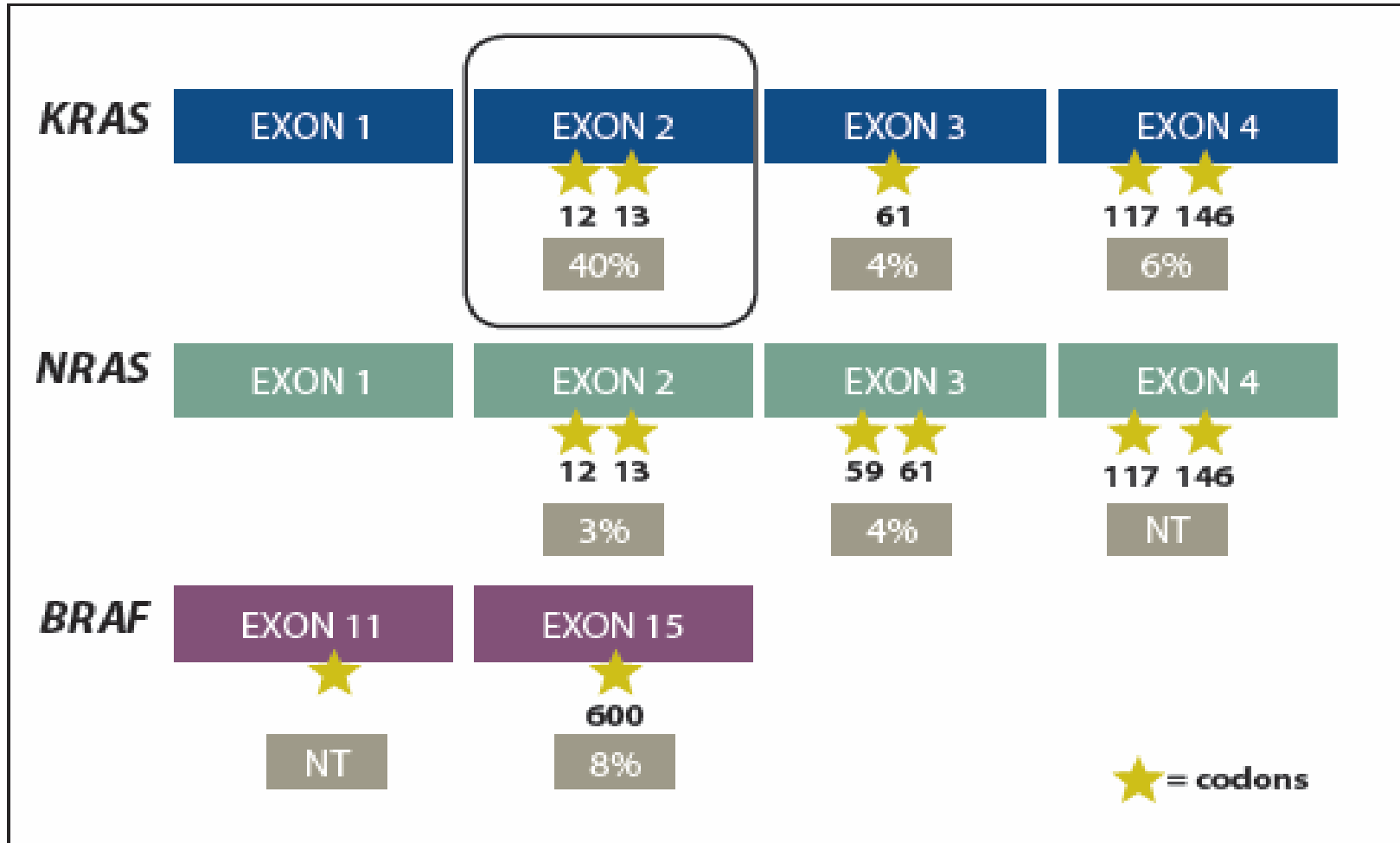


# Wild-Type *BRAF* Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer

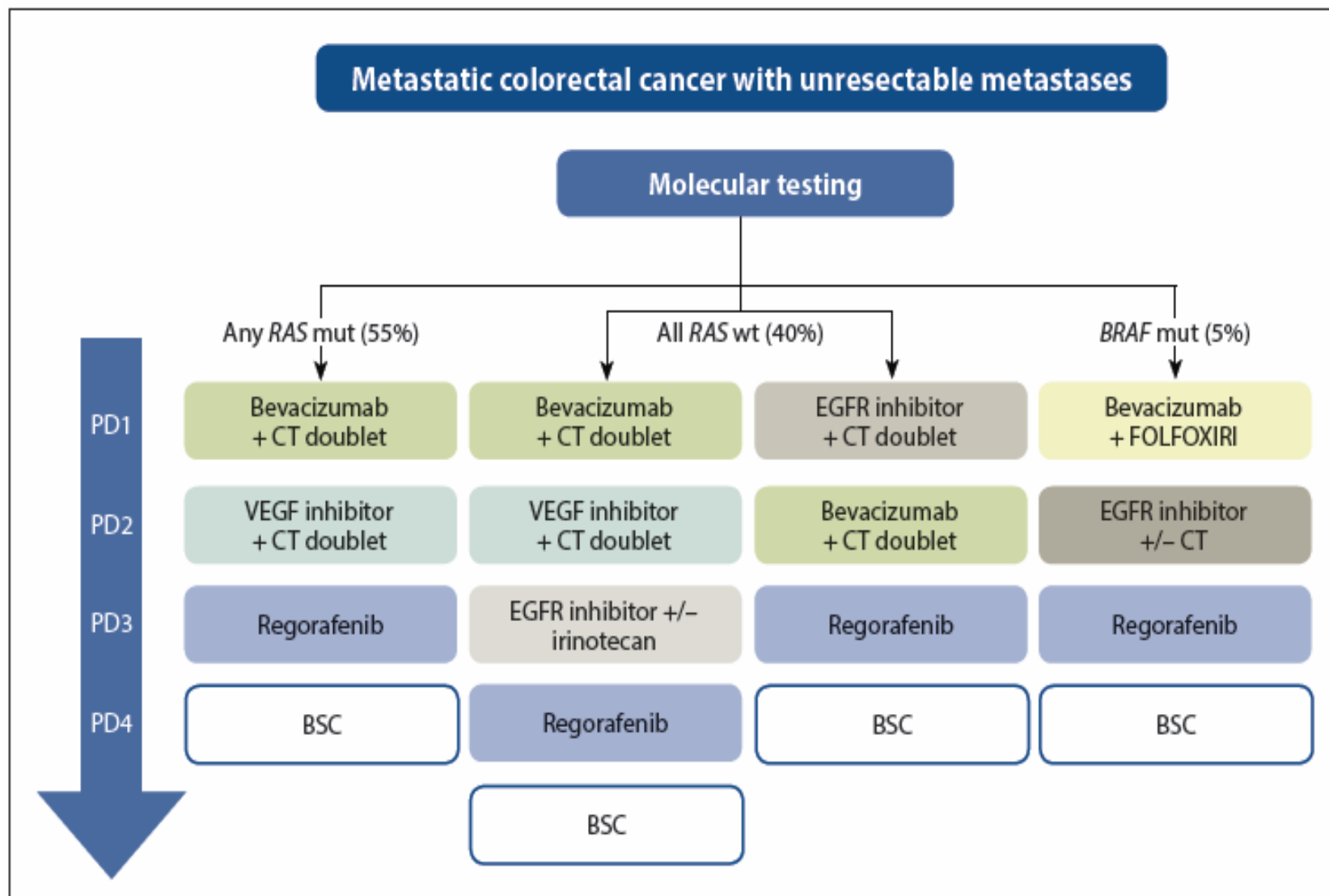
Federica Di Nicolantonio, Miriam Martini, Francesca Molinari, Andrea Sartore-Bianchi, Sabrina Arena, Piercarlo Saletti, Sara De Dosso, Luca Mazzucchelli, Milo Frattini, Salvatore Siena, and Alberto Bardelli

*J Clin Oncol* 26:5705-5712. © 2008 by American Society of Clinical Oncology





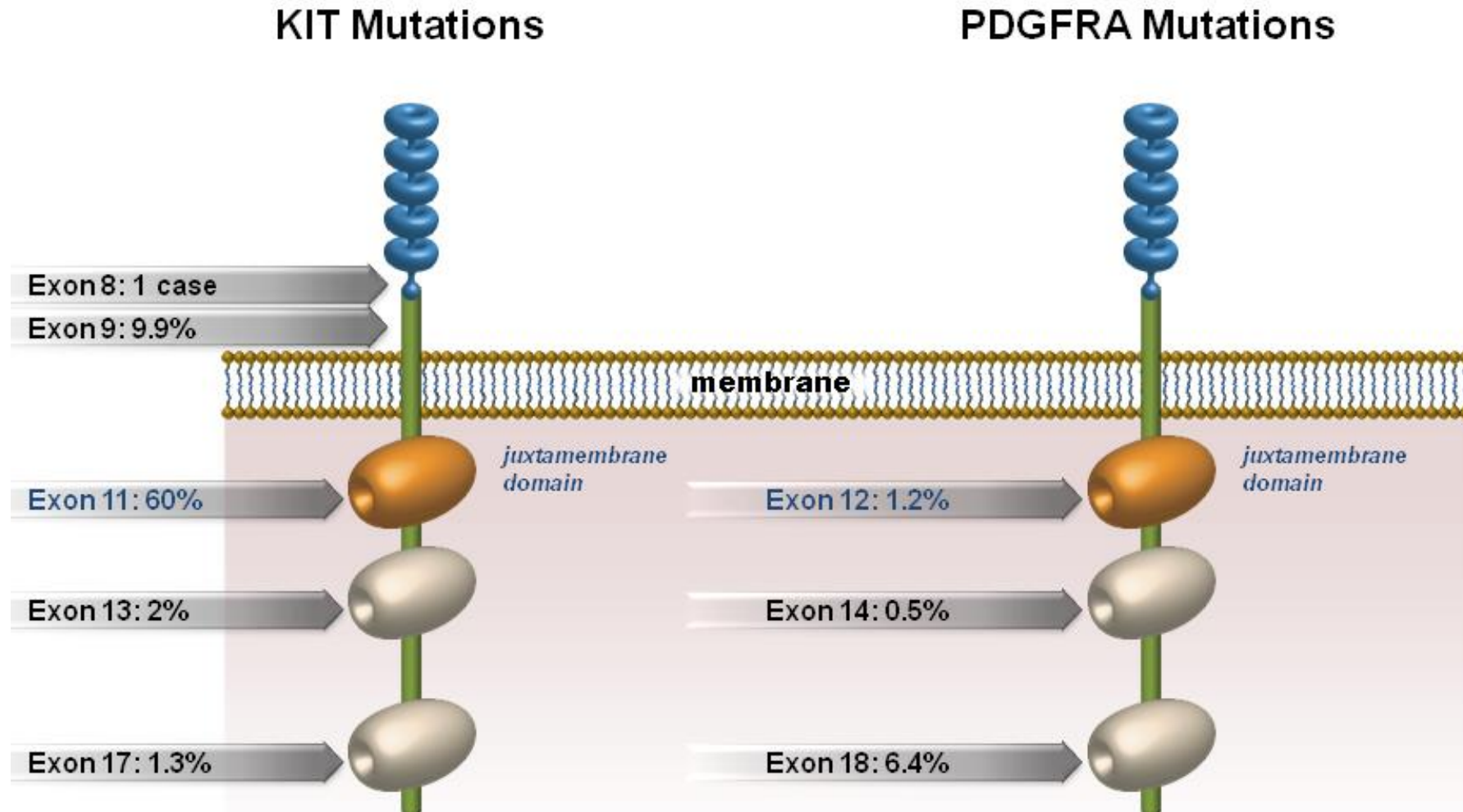
**Figure 2: Frequency of KRAS and NRAS Mutations Beyond KRAS Exon 2 in the Updated Analysis of the PRIME Study**—PRIME = Panitumumab Randomized Trial In Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy. Data from Douillard et al. N Engl J Med. 2013.[36] NT = not tested.



**Figure 3: Treatment Algorithm for the Practical Medical Management of mCRC Based on Clinically Relevant Molecular Testing**—BSC = best supportive care; CT = chemotherapy; EGFR = epidermal growth factor receptor; mCRC = metastatic colorectal cancer; mut = mutated; PD = progressive disease; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGF inhibitor = bevacizumab or aflibercept; wt = wild-type.

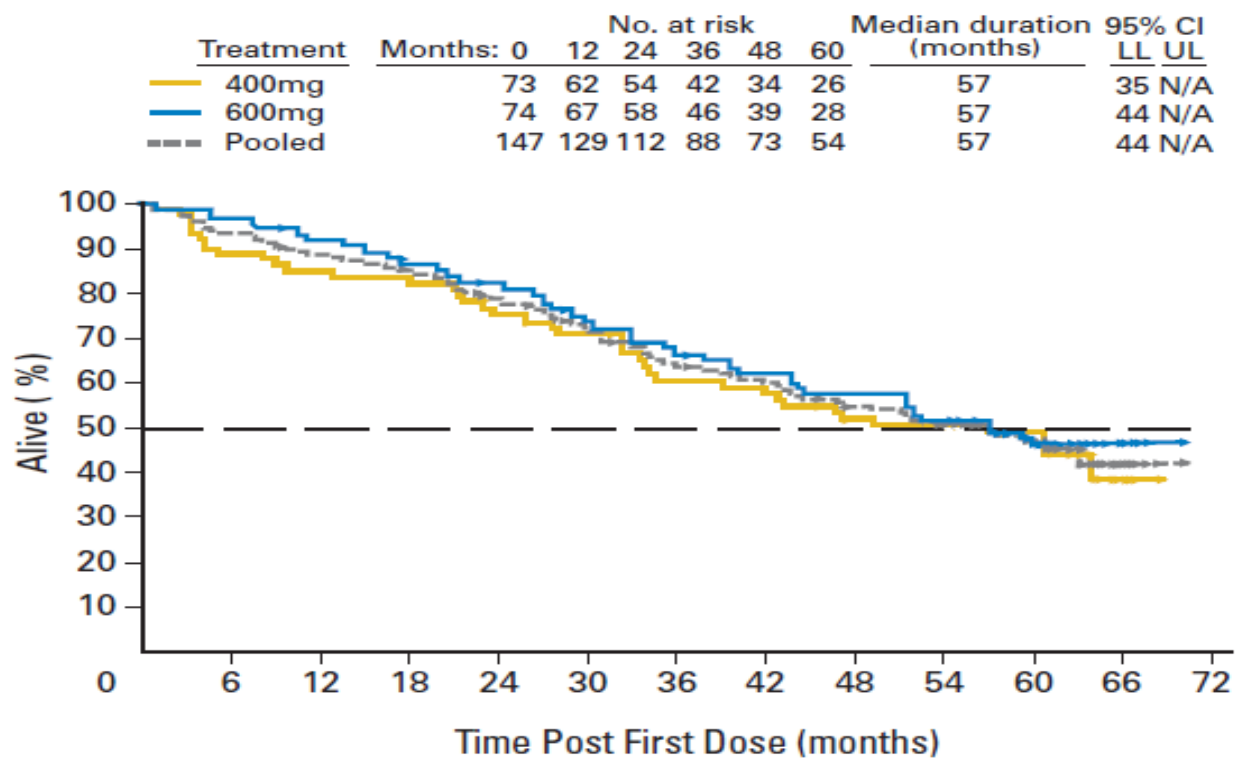
# ĐỘT BIẾN GEN TRONG GIST

(Gastrointestinal Stromal Tumor: U mô đệm đường tiêu hóa)

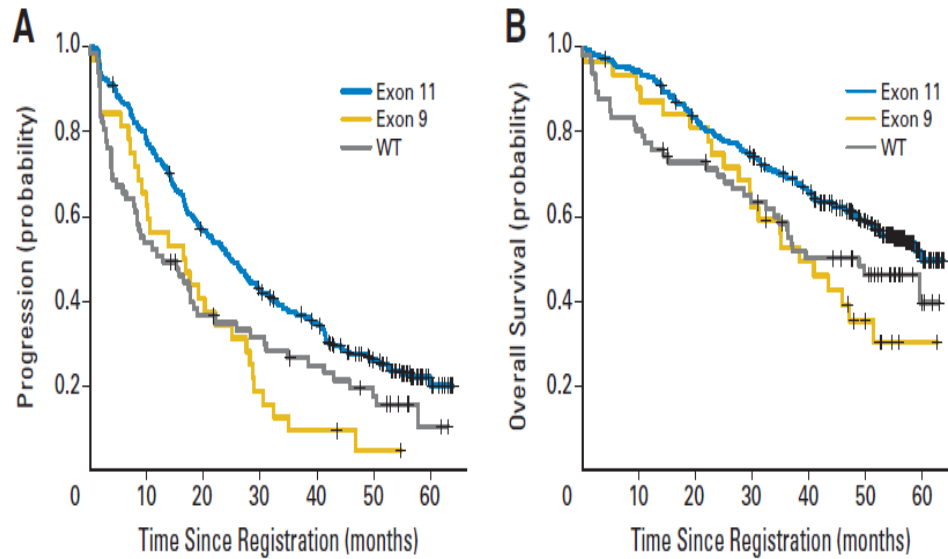


## ***Patients and Study Design***

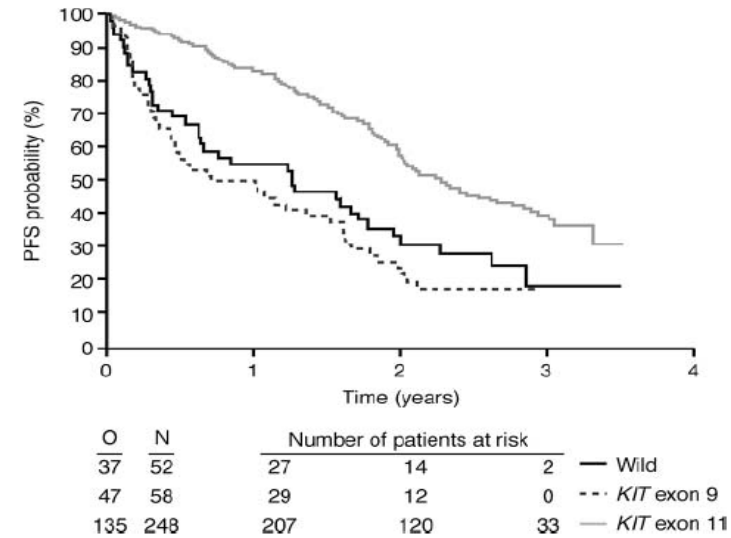
The core study, denoted study B2222, was a phase II, prospective, open-label, multicenter, randomized trial conducted at three study centers in the United States and at one in Finland. Adult patients with histologically confirmed, unresectable or metastatic GIST that expressed the CD117 antigen (as a marker of the KIT receptor) and with measurable disease based on South-



# ĐÁP ỨNG BAN ĐẦU VỚI IMATINIB TÙY THUỘC KIỂU ĐỘT BIẾN *KIT*



(Heinrich, *J Clin Oncol* 2008)



(Wozniak, *Cancer Investigation* 2010)

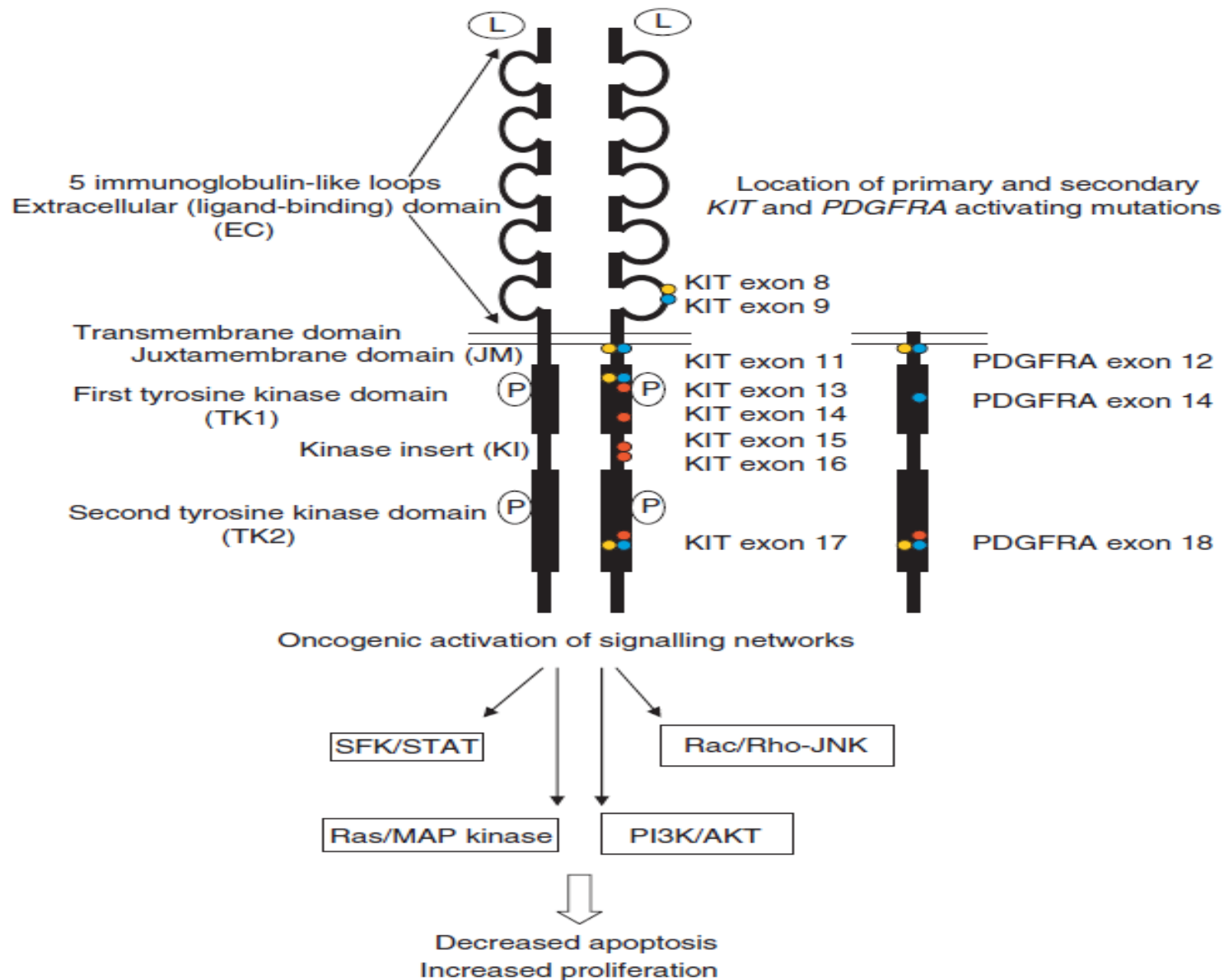
The ESMO, NCCN, and Canadian guidelines all recognize that imatinib is the standard of care for patients with recurrent, unresectable, and metastatic GISTs. The ESMO recommends using imatinib at a dose of 400 mg daily except in patients who have *KIT* exon 9 mutations, for whom the recommended starting dose is 800 mg daily. Patients who have tumor progression on 400 mg daily should have their imatinib dose increased to 800 mg daily, which may be particularly useful in patients who have exon 9 mutations.<sup>13</sup>

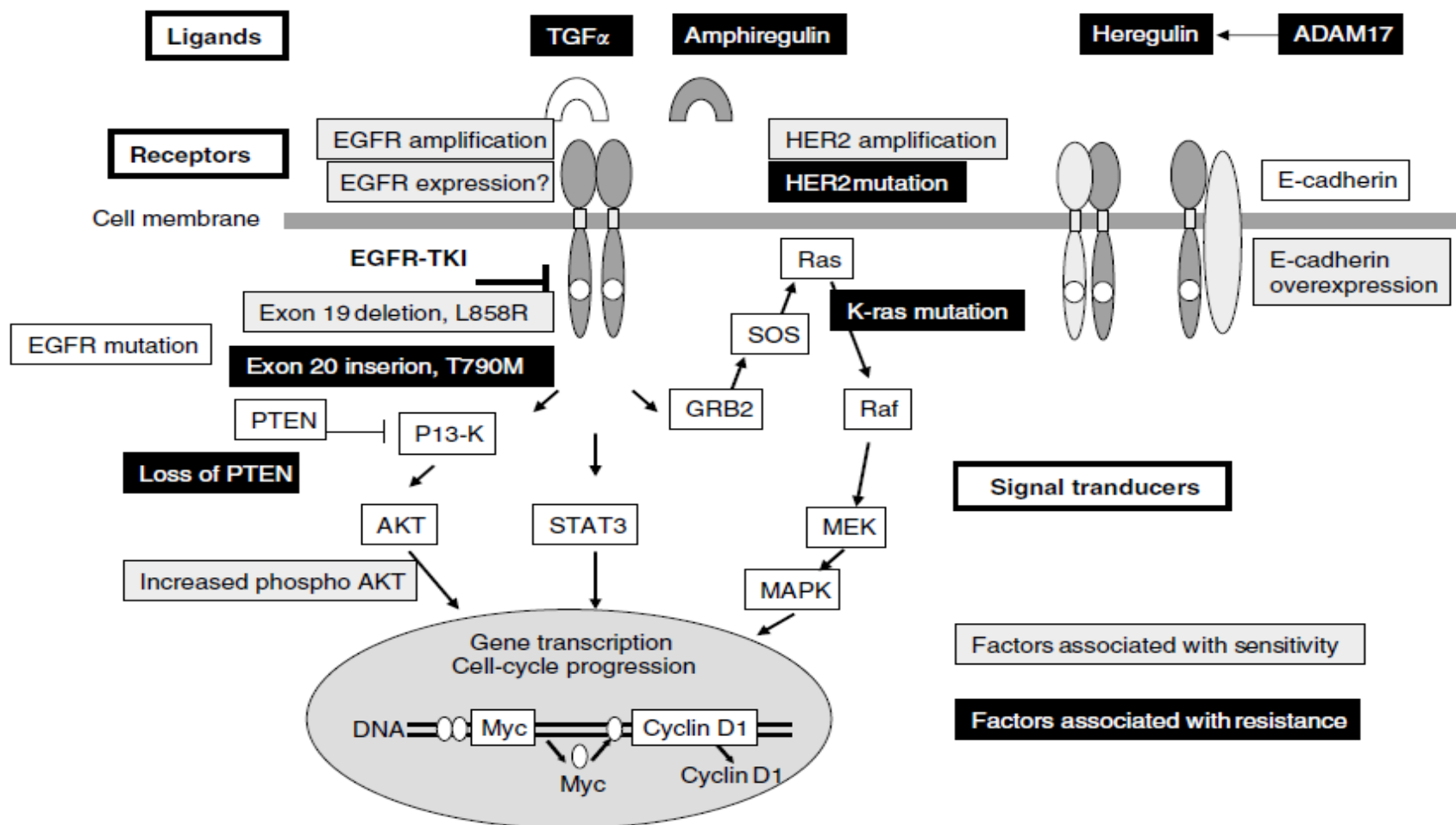
(Blay, *Cancer* 2010)

of the protein for the inhibitor.<sup>33</sup> Notably, the clinical response for primary *KIT* exon 9 mutant and wild-type GISTs was higher in patients treated with sunitinib than in those treated with imatinib.<sup>34</sup> Molecular modeling studies are ongoing to shed light on these findings.

(Pierotti, *Nat Rev Clin Oncol* 2011)

- **Xanh:** đột biến nguyên phát/ GIST mắc phải
- **Vàng:** đột biến nguyên phát/ GIST di truyền
- **Đỏ:** đột biến kháng thuốc





(Uramoto H, British Journal of Cancer 2007;96,857 – 863)

**Đã có thuốc cho đột biến KRAS và T790M của EGFR**



# TÓM TẮT

---

1. Ung thư là “bệnh của gen”, nhưng > 90% không phải do đột biến di truyền qua các thế hệ.
2. Đột biến gen trong ung thư thường gây mất chức năng gen đè nén khối u hoặc gen sửa lỗi bắt cặp sai DNA (*APC*, *P53*, *BRCA1*, *RB1*, *MLH1*, *MSH2*,...) và thêm chức năng gen sinh ung thư (*KRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *KIT*, *PDGFRA*,...)
3. Đột biến một gen nhất định có thể gặp trong các dạng ung thư khác nhau; một loại ung thư thường có đột biến của nhiều gen cùng lúc.
4. Có nhiều gen đột biến gây tăng tính miễn cảm với ung thư vú, trong đó quan trọng nhất là đột biến *BRCA1* và *BRCA2*.
5. Trong ung thư vú, khuếch đại gen *HER2* là một chỉ định của điều trị kháng thể đơn dòng trastuzumab.

6. U mô đệm đường tiêu hóa có thể được điều trị bằng imatinib do có mang đột biến gen *KIT* hoặc *PDGFRA*. Đột biến gen *KIT* gặp chủ yếu ở exon 11.
7. Đột biến gen *EGFR* gây ung thư phổi thường gặp ở exon 18 đến 21. Mỗi kiểu đột biến có tính nhạy cảm với thuốc đặc hiệu erlotinib hoặc gefitinib khác nhau. Đột biến exon 19 và 21 thường cho đáp ứng với thuốc tốt nhất. Đột biến T790M của exon 20 gây kháng thuốc thế hệ đầu, nhưng nhạy với osimertinib.
8. Gen tổ hợp *EML4/ALK* là do đảo đoạn của nhiễm sắc thể số 2 tạo nên. Tuy chỉ gặp không quá 10% trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng *EML4/ALK* là đích điều trị hiệu quả của thuốc nhắm trúng đích.
9. Đột biến các gen *RAS* trong ung thư gây kháng thuốc khi đích điều trị là các thụ thể xuyên màng. Đột biến thường gặp nhất ở codon 12 và 13 của gen *KRAS*.