

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ ĐỘT BIẾN *PIK3CA* VÀ *ESR1* TRONG HUYẾT TƯƠNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI TIẾN TRIỂN BỆNH Ở 82 BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ER+ GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN

Đinh Thị Thảo^{1*}
Nguyễn Phú Thành¹, Nguyễn Thị Lan Hương¹
Nguyễn Cẩm Thạch¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ đột biến gen *PIK3CA* và *ESR1* trong huyết tương ở bệnh nhân ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính (ER+) giai đoạn tiến triển; phân tích mối liên quan với nguy cơ tái phát, đặc điểm di căn và tình trạng tiến triển bệnh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực hiện trên 82 bệnh nhân ung thư vú ER+ giai đoạn tiến triển, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 6/2021-6/2024. Phân tích mẫu huyết tương bằng kỹ thuật real-time PCR nhằm phát hiện các đột biến điểm nóng của gen *PIK3CA* và *ESR1*.

Kết quả: Có 80,5% bệnh nhân mang ít nhất 1 đột biến ở gen *PIK3CA* và/hoặc *ESR1*. Trong đó, gen *PIK3CA* được phát hiện đột biến (H1047R, E545K) ở 54,9% bệnh nhân, trong khi đột biến *ESR1* (E380Q, D538G, Y537S, Y537N) xuất hiện ở 59,8% bệnh nhân. Nhóm bệnh nhân mang đột biến có tỉ lệ tái phát và giai đoạn tiến triển cao hơn so với nhóm không có đột biến. Các đột biến D538G, Y537S và Y537N có liên quan với tiến triển bệnh ($p < 0,05$); riêng D538G được ghi nhận nhiều hơn ở bệnh nhân có di căn xương ($p = 0,03$).

Kết luận: Các đột biến *PIK3CA* và *ESR1* phát hiện trong huyết tương với tần suất cao và liên quan với tiến triển bệnh ở bệnh nhân ung thư vú ER+ giai đoạn di căn.

Từ khóa: Ung thư vú, đột biến *PIK3CA*, đột biến *ESR1*, huyết tương, kháng nội tiết.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the frequency of *PIK3CA* and *ESR1* mutations detected in plasma from patients with estrogen receptor-positive (ER+) advanced breast cancer (BC), and to analyze their associations with risk of relapse, metastatic patterns, and disease progression.

Subjects and methods: This study included 82 patients with ER+ advanced BC treated at the 108 Military Central Hospital between June 2021 and June 2024. Plasma samples were analyzed using real-time PCR to detect hotspot mutations in the *PIK3CA* and *ESR1* genes.

Results: Overall, 80.5% of patients carried at least one mutation in *PIK3CA* and/or *ESR1*. Among these, *PIK3CA* chiếm 54.9% (H1047R, E545K), còn *ESR1* (E380Q, D538G, Y537S, Y537N) xuất hiện ở 59.8%. Patients harboring mutations exhibited significantly higher rates of relapse and advanced-stage disease. D538G, Y537S, and Y537N mutations were significantly associated with disease progression ($p < 0.05$), and D538G was more frequent in patients with bone metastases ($p = 0.03$).

Conclusions: Plasma-detected *PIK3CA* and *ESR1* mutations were found at a high frequency and showed significant associations with disease progression in patients with ER+ metastatic BC.

Keywords: Breast cancer, *PIK3CA* mutation, *ESR1* mutation, plasma, endocrine resistance.

Chịu trách nhiệm nội dung: Đinh Thị Thảo, Email: thaodinh3883@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/10/2025; mời phản biện khoa học: 10/2025; chấp nhận đăng: 26/11/2025.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ và là một trong các bệnh lí ung thư hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu [1].

Khoảng 75% các trường hợp UTV biểu hiện thụ thể estrogen α (ER+) và được điều trị nội tiết hỗ trợ (endocrine therapy - ET), giúp giảm nguy cơ tái phát gần 50% và giảm tử vong tới 30% [2]. Tuy

nhiên, kháng điều trị nội tiết tiên phát và mắc phải vẫn xảy ra ở khoảng 30% bệnh nhân (BN) UTV ER+, hạn chế hiệu quả lâu dài của liệu pháp này, làm tăng nguy cơ tái phát, tiến triển bệnh [3]. Cơ chế gây kháng điều trị nội tiết ở BN UTV ER+ có liên quan chủ yếu đến các đột biến trên hai gen *PIK3CA* và *ESR1*.

Các đột biến hoạt hóa tại vùng gắn ligand (ligand-binding domain - LBD) của gen *ESR1* - đặc biệt là D538G, Y537S/N/C và E380Q- có khả năng hoạt hóa tín hiệu ER độc lập với estrogen, và được phát hiện ở 20-40% BN UTV di căn đã điều trị aromatase inhibitors (AI) [4, 5]. Những đột biến này có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển ngắn hơn; đồng thời, trong các nghiên cứu tiền cứu, đột biến *ESR1* lưu hành trong huyết tương đã được chứng minh dự đoán sớm tiến triển bệnh chính xác hơn CA-15.3 hoặc ADN lưu hành tự do trong huyết tương (cfDNA) ở BN UTV di căn điều trị AI trước đó [6].

Bên cạnh đó, bất thường trong con đường PI3K/AKT/mTOR, đặc biệt là đột biến gen *PIK3CA* tại các vị trí E545K, H1047R, được ghi nhận ở 20-40% trường hợp UTV [7]. Ở BN UTV ER+/HER2- giai đoạn sớm, sự hiện diện của đột biến có thể liên quan với tiên lượng thuận lợi hơn; tuy nhiên, trong UTV di căn, các đột biến này lại gắn liền với tiên lượng xấu và tình trạng kháng điều trị [8]. Đáng chú ý, sự đồng xuất hiện của đột biến *PIK3CA* và *ESR1* có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và rút ngắn thời gian đáp ứng với liệu pháp nội tiết [9].

Mối liên quan giữa đột biến hai gen này với tiên lượng bệnh hiện còn chưa nhất quán giữa các nghiên cứu; đặc biệt, tác động cộng gộp của sự đồng xuất hiện đột biến *PIK3CA* và *ESR1* vẫn còn hạn chế dữ liệu.

Góp phần làm rõ thêm vai trò tiên lượng của các đột biến gen *PIK3CA* và *ESR1* ở BN UTV ER+, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỉ lệ đột biến gen *PIK3CA* và *ESR1* trong huyết tương ở BN UTV ER+; đồng thời phân tích mối liên quan giữa tỉ lệ đột biến gen *PIK3CA*, *ESR1* với điều trị trước đó và kết cục lâm sàng trên các BN UTV ER+.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 82 BN UTV giai đoạn tiến triển, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 6/2021 đến tháng 6/2024.

- Lựa chọn các BN ≥ 18 tuổi, có chẩn đoán mô bệnh học xác định UTV ER+, đã điều trị nội tiết tố.

- Loại trừ BN có mắc các bệnh ung thư khác, BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu.

- Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

- Thu thập mẫu: mẫu máu lấy tại thời điểm BN tham gia nghiên cứu, huyết tương tách trong 6 giờ từ khi lấy máu, cfDNA tách và lưu ở -80°C đến khi phân tích.

- Xác định tình trạng ER bằng hóa mô miễn dịch (IHC) theo hướng dẫn ASCO/CAP, HER2 được xác định bằng IHC (3+ được coi là dương tính), hoặc xác nhận bằng lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) ở các trường hợp 2+.

- Phương pháp xác định đột biến gen: các đột biến điểm nóng của gen *PIK3CA* (H1047R, E545K) và *ESR1* (D538G, E380Q, Y537S, Y537N) được phát hiện bằng kĩ thuật real-time PCR bất đối xứng đặc hiệu alen trên hệ thống LightCycler® 96 (Roche, Đức).

- Chỉ tiêu nghiên cứu: tuổi, giới tính, tình trạng ER, HER2, giai đoạn bệnh, tình trạng tái phát, tình trạng tiến triển bệnh, đặc điểm di căn, phác đồ điều trị trước đó, tình trạng đột biến gen *PIK3CA* và *ESR1*.

- Vấn đề đạo đức: nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y học của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (Quyết định số 2527/CN-HĐĐĐ ngày 21/5/2021). Mọi thông tin cá nhân BN được bảo mật và chỉ phục vụ mục tiêu nghiên cứu.

- Xử lí số liệu: theo thuật toán thống kê y học (kiểm định Chi-square hoặc Fisher's exact test) trên phần mềm SPSS.20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đột biến *PIK3CA/ESR1* và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng của BN UTV ER+ giai đoạn tiến triển

BN nghiên cứu có tuổi trung bình là $52,29 \pm 14,37$. BN UTV giai đoạn IV có tỉ lệ đột biến gen (54,5%) cao hơn ở giai đoạn III (45,5%). Có 66 BN (80,5%) mang đột biến *PIK3CA* và/hoặc *ESR1*, trong đó 17 BN chỉ có đột biến *PIK3CA*, 21 BN chỉ có đột biến *ESR1* và 28 BN đồng thời mang cả hai đột biến. Phần lớn BN đã được điều trị nội tiết (83,3%), hóa trị (84,8%) hoặc xạ trị (39,4%). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đột biến và loại hình điều trị ($p > 0,05$). Ngược lại, tần suất đột biến cao hơn có ý nghĩa ở nhóm BN tái phát, có di căn nhiều cơ quan hoặc di căn phổi ($p < 0,05$, bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm của BN UTV ER+ giai đoạn tiến triển phân bố theo tình trạng đột biến gen *PIK3CA* và/hoặc *ESR1*

Đặc điểm		Kết quả ($\bar{X} \pm SD$ hoặc n, %)	Đột biến gen <i>PIK3CA</i> và/hoặc <i>ESR1</i>		p-value
			Dương tính	Âm tính	
Tuổi, $\pm SD$ (năm)		52,29 $\pm$ 14,37	53,26 $\pm$ 14,64	56,38 $\pm$ 11,68	0,431
Giai đoạn bệnh	III	42 (51,2)	30 (45,5)	12 (75,0)	0,034*
	IV	40 (48,8)	36 (54,5)	4 (25,0)	
Tình trạng HER2	Dương tính	40 (48,8)	36 (54,5)	6 (37,5)	0,221
	Âm tính	42 (51,2)	30 (45,5)	10 (62,5)	
Tái phát		28 (34,1)	27 (40,9)	1 (6,2)	0,009*
Số vị trí di căn	< 2	50 (61,0)	35 (53%)	15 (93,8)	0,003*
	≥ 2	32 (39,0)	31 (47,0)	1 (6,2)	
Vị trí di căn	Hạch	71 (86,6)	59 (89,4)	12 (75)	0,130
	Xương	24 (29,3)	21 (31,8)	3 (18,8)	0,303
	Phổi	16 (19,5)	16 (24,2)	0	0,028*
	Não	4 (4,9)	4 (6,1)	0	0,581
Phác đồ điều trị	Nội tiết	66 (80,5)	55 (83,3)	11 (68,8)	0,187
	Tamoxifen	26 (31,7)	21 (31,8)	5 (31,2)	0,965
	Fulvestrant	21 (25,6)	19 (28,8)	2 (12,5)	0,181
	Aromatase inhibitor	31 (37,8)	26 (39,4)	5 (31,2)	0,547
Hóa trị		68 (82,9)	56 (84,8)	12 (75,0)	0,348
Xạ trị		33 (40,2)	26 (39,4)	7 (43,8)	0,750
Kháng HER2		19 (23,2)	14 (21,2)	5 (31,2)	0,393
Tổng (n, %)		82 (100)	66 (80,5)	16 (19,5)	

Sự hiện diện của các đột biến có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tái phát bệnh, di căn nhiều cơ quan và di căn phổi ($p < 0,05$).

Bảng 2. Phân bố đột biến *PIK3CA* và *ESR1* trong huyết tương ở 82 BN UTV ER+ giai đoạn tiến triển

Phân bố (n, %)	<i>PIK3CA</i> âm tính	<i>PIK3CA</i> dương tính	Tổng
<i>ESR1</i> âm tính	16 (19,5)	17 (20,7)	33 (40,2)
<i>ESR1</i> dương tính	21 (25,6)	28 (34,1)	49 (59,8)
Tổng	37 (45,1)	45 (54,9)	82 (100)
Đột biến dương tính (<i>PIK3CA</i> và/hoặc <i>ESR1</i>)	—	—	66 (80,5)

Có 80,5% BN mang ít nhất một trong hai đột biến (*PIK3CA* và/hoặc *ESR1*), và 34,1% BN đồng thời mang cả hai đột biến. Tỷ lệ đột biến *ESR1* cao hơn so với *PIK3CA*.

3.2. Đặc điểm đột biến *PIK3CA/ESR1* ở BN UTV ER+ di căn

Đặc điểm của 40 BN UTV ER+ di căn được nêu trong bảng 3 cho thấy tuổi trung bình của BN là 53 tuổi, trong đó 67,5% có từ hai vị trí di căn trở lên. Hạch và xương là hai vị trí di căn thường gặp nhất. Đáng chú ý, 90% BN mang ít nhất một đột biến, trong đó 65% có đột biến *PIK3CA*, 62,5% có đột biến *ESR1*, và 37,5% đồng thời mang cả hai đột biến.

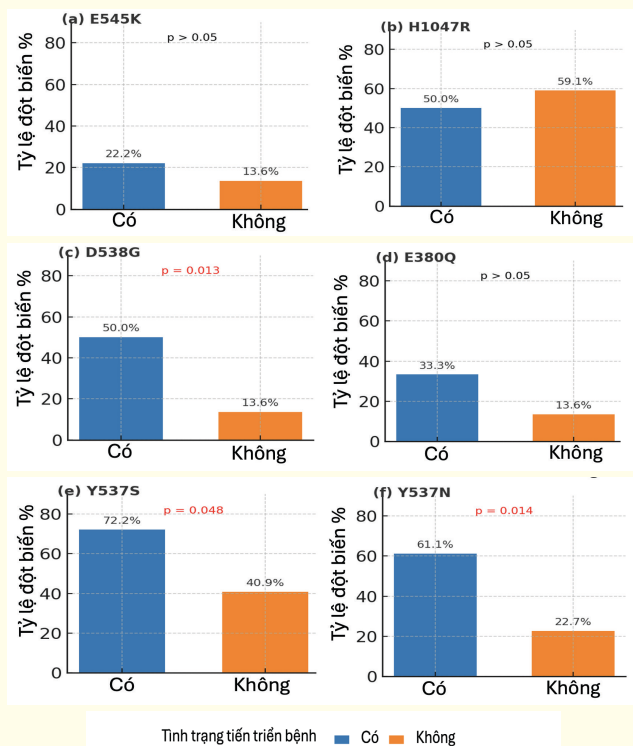
Tần suất đột biến theo codon của *PIK3CA* và *ESR1* giữa các BN có và không có tiến triển bệnh (thể hiện trong hình 1) cho thấy một số đột biến có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở nhóm tiến triển, song chỉ phát hiện các đột biến D538G, Y537S và Y537N liên quan có ý nghĩa thống kê với tiến triển bệnh ($p < 0,05$).

Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận phân bố biến thể của hai gen theo vị trí di căn không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến giữa BN có và BN không có di căn (dữ liệu không trình bày); ngoại trừ đột biến D538G xuất hiện với tần suất cao hơn có ý nghĩa ở nhóm BN có di căn xương ($p = 0,03$; hình 2).

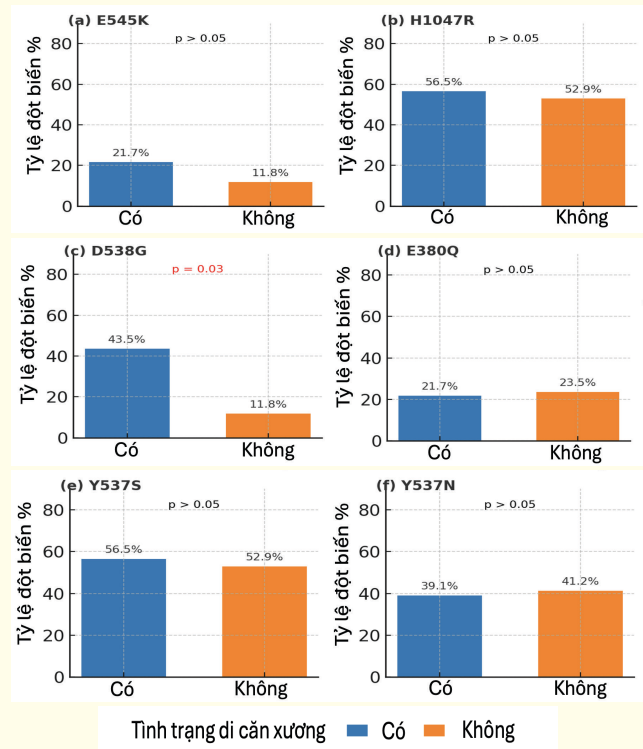
Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng và đột biến gen ở nhóm UTV di căn

Đặc điểm		Số BN (n, %)
Tuổi ($\pm$ SD, năm)		53,23 $\pm$ 16
Di căn nhiều vị trí		27 (67,5)
Vị trí di căn	Hạch	35 (87,5)
	Xương	23 (57,5)
	Phổi	16 (40,0)
	Não	4 (10,0)
Đột biến gen	Bất kì (<i>PIK3CA</i> và/hoặc <i>ESR1</i>)	36 (90,0)
	<i>PIK3CA</i>	26 (65,0)
	<i>ESR1</i>	25 (62,5)
	Cả hai gen	15 (37,5)
Tổng		40 (100)

Tuổi trung bình của BN là 53 tuổi, trong đó 67,5% có từ hai vị trí di căn trở lên, thường gặp nhất là hạch và xương. Có 90% BN mang ít nhất một đột biến, bao gồm 65% có đột biến *PIK3CA*, 62,5% có đột biến *ESR1*, và 37,5% đồng thời mang cả hai đột biến.



Hình 1. Mối liên quan giữa các biến thể đột biến của gen *PIK3CA* và/hoặc *ESR1* với tình trạng tiến triển bệnh ở BN UTV ER+ di căn. Có tiến triển bệnh (màu xanh) và không tiến triển (màu cam); $p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê (màu đỏ).



Hình 2. Mối liên quan giữa các biến thể đột biến gen *PIK3CA* và/hoặc *ESR1* với tình trạng di căn xương ở BN UTV ER+ di căn. Có di căn xương (màu xanh) và không có di căn xương (màu cam); $p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê (màu đỏ).

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến *PIK3CA* và *ESR1* cao ở BN UTV ER+ giai đoạn di căn, với gần 90% BN mang ít nhất một đột biến và hơn một phần ba mang đồng thời cả hai đột biến. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó, cho thấy tỉ lệ mang đồng thời đột biến hai gen dao động từ 10-50% ở BN UTV ER+ di căn và liên quan đến kháng điều trị nội tiết cũng như kết cục lâm sàng xấu hơn [6, 9].

Đáng chú ý, chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các biến thể đột biến *ESR1* (D538G, Y537S, Y537N) với tình trạng tiến triển bệnh, đồng thời đột biến D538G liên quan đến di căn xương. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước, trong đó D538G và Y537S/N duy trì hoạt tính của thụ thể ER ngay cả khi thiếu estrogen, đồng thời kích hoạt các tín hiệu tăng trưởng liên quan như PI3K/AKT/mTOR gây kháng với thuốc AI, giảm đáp ứng với các thuốc nội tiết như tamoxifen và fulvestrant, thúc đẩy sự tăng sinh và góp phần vào khả năng di căn của khối u [10].

Mặc dù đột biến *PIK3CA* là cơ chế hoạt hóa điển hình của trục tín hiệu PI3K/AKT/mTOR, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý

nghĩa giữa các biến thể E545K và H1047R với tình trạng tiến triển bệnh hoặc gánh nặng di căn. Điều này có thể phản ánh sự khác biệt về đặc điểm sinh học hoặc phương pháp chọn mẫu của quần thể nghiên cứu.

Kết quả trong nghiên cứu này gợi ý rằng phát hiện đột biến *PIK3CA* và *ESR1* trong cfDNA có thể là một công cụ tiên lượng hữu ích, giúp xác định nhóm BN có nguy cơ tiến triển cao và còn cung cấp thông tin định hướng lựa chọn thuốc điều trị đích thích hợp, bao gồm thuốc ức chế PI3K (alpelisib, inavolisib), thuốc phân hủy thụ thể estrogen chọn lọc thế hệ mới như elacestrant, hoặc các chiến lược điều trị phối hợp [6].

Nghiên cứu này cũng chứng minh tính khả thi của phân tích cfDNA trong huyết tương ở BN UTV ER+ tiến triển/di căn tại Việt Nam. Các nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng mẫu máu và mô khối u ghép cặp, là cần thiết để xác nhận các kết quả hiện tại và đánh giá giá trị tiên lượng của đột biến trong quá trình điều trị.

5. KẾT LUẬN

Các đột biến *PIK3CA* và *ESR1* trong huyết tương được phát hiện với tỉ lệ cao và có mối liên quan đáng kể với tiến triển bệnh ở BN UTV ER+ di căn. Giá trị tiên lượng độc lập của các đột biến này cần được xác nhận trong các nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, et al. (2011), "Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials", *Lancet*, 2011; 378(9793): 771-84.
2. Pan H, Gray R, et al. (2017), "20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years", *N Engl J Med*, 2017;377(19).
3. Rossi V, Berchialla P, et al. (2019), "Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis", *Cancers (Basel)*, 2019;11(11):1661.
4. Najim O, Heemers M, et al. (2019), "The prevalence of estrogen receptor-1 mutation in advanced breast cancer: The estrogen receptor one study (EROS1)", *Cancer Treat Res Commun*, 2019;19:100123.
5. Bidard F.C, Kaklamani V, et al. (2022), "Elacestrant Versus Standard Endocrine Therapy for ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: EMERALD Trial", *J Clin Oncol*, 2022; 40(28): 3246-56.
6. Sim S.H, Yoon H, Jeon S.Y, et al. (2021), "Mutation analysis using cell-free DNA for endocrine therapy in HR+ MBC patients", *Sci Rep*, 2021;11:5566.
7. Miller T.W, Rexer B.N, et al. (2011), "Mutations in the PI3K pathway: role in tumor progression and therapeutic implications", *Breast Cancer Res*, 2011;13(6):R224.
8. Huang D, Tao L, et al. (2019), "PIK3CA mutations contribute to fulvestrant resistance in ER-positive breast cancer", *Am J Transl Res*, 2019;11(9):6055-65.
9. Dempsey N, Chamorro Y, et al. (2023), "Incidence and outcomes among patients with HR+/HER2-metastatic breast cancer with co-occurring ESR1 and PIK3CA mutations detected by ctDNA", *J Clin Oncol*, 2023;41(16).
10. Toy W, Shen Y, et al. (2013), "ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer", *Nat Genet*, 2013;45(12): 1439-45. □