

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN *BRCA1/2* TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Trung Toàn¹, Trương Thị Hoàng Lan², Nông Thị Thùy Linh²,
Vương Diệu Linh², Nguyễn Ngọc Quang², Tạ Văn Tờ²

TÓM TẮT³⁶

Mục tiêu: Xác định tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học (MBH) của ung thư biểu mô vú.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang trên các bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) từ 10/2021 đến 6/2022, tại Bệnh viện K.

Kết quả: Trong số 26 bệnh nhân của nghiên cứu, 18 (69,2%) trường hợp không có đột biến. Đột biến *BRCA* gây bệnh phát hiện ở 8 trường hợp bệnh nhân (30,8%); trong đó có 7 bệnh nhân có đột biến *BRCA1* (26,9%) và 1 bệnh nhân có đột biến *BRCA2* (3,8%), 1 bệnh nhân có biến thể ý nghĩa chưa xác định của gen *BRCA2*. Nhóm bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) chiếm 73,1% các trường hợp nghiên cứu (19 bệnh nhân), đột biến gây bệnh *BRCA* phát hiện ở 6 trường hợp bệnh nhân (31,6%), trong đó chủ yếu là đột biến gen *BRCA1*.

Kết luận: Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới có nhiều ưu điểm trong phát hiện đột biến

gen *BRCA1/2* trong ung thư vú.

Từ khóa: Ung thư vú; *BRCA1/2*; Giải trình tự gen thế hệ mới.

SUMMARY

FIRST STEP TO RESEARCH ON *BRCA1/2* MUTATIONS IN BREAST CANCER USING NEXT GENERATION SEQUENCING AT K HOSPITAL

Objectives: Determination of *BRCA1/2* gene mutation status and its association with some histopathological features of breast carcinoma.

Materials and method: Cross-sectional study on high-risk breast cancer patients tested for *BRCA1/2* mutations by next-generation gene sequencing (NGS) from 10/2021 to 6/2022, at K hospital.

Results: Of 26 patients, 18 (69,2%) had no mutation. Deleterious *BRCA* mutations were identified in 8 patients (30,8%); *BRCA1* mutations were found in 7 patients (26,9%), and *BRCA2* mutations were found in 1 patient (3,8%), 1 patient has variant uncertain significance of *BRCA2*. Triple-negative breast cancer (TNBC) accounted for 73,1% of all patients (19 patients), Deleterious *BRCA* mutations were identified in 6 patients (31,6%), *BRCA1* is most common mutations than *BRCA2*.

Conclusions: The next-generation gene sequencing technique has many advantages in detecting *BRCA1/2* gene mutations in breast cancer.

Keywords: Breast cancer; *BRCA1/2*; Next-generation sequencing

¹Nghiên cứu sinh khóa 41 - Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Trung Toàn

Email: trungtoanhmu89@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.10.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 12.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư (UT) phổ biến ở phụ nữ Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020, lần đầu tiên UTV trở thành loại UT có tỉ lệ mắc cao nhất trong các loại UT ở cả hai giới, chiếm tới 11,7% trong số các loại UT thường gặp và đứng thứ tư trong số 10 bệnh UT gây tử vong nhiều nhất. Trên toàn thế giới, có 2261419 trường hợp UTV mới được chẩn đoán năm 2020, chiếm 24,5% [5].

Bệnh sinh của UTV khá phức tạp dẫn đến việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị gặp nhiều khó khăn. Các nhà khoa học đã tiến hành rất nhiều nghiên cứu nhằm phát hiện các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây UTV với mục đích phát hiện sớm, giảm tỉ lệ tử vong. Một trong những nguyên nhân được nhắc đến nhiều nhất là người bệnh mang đột biến gen BRCA1/2 do di truyền: đây là các gen ức chế khối u chịu trách nhiệm sửa chữa DNA bị hư hỏng để ngăn ngừa sinh u. Việc xuất hiện đột biến tại các gen này sẽ có thể gây ra UT tại cả thể mang đột biến. Khoảng 5-10% UTV có đột biến di truyền liên quan đến gen *BRCA1* và *BRCA2* [2]. Đột biến *BRCA* gây bệnh hoặc các biến thể có khả năng gây bệnh (*BRCAm*) chiếm vai trò chủ yếu trong hội chứng ung thư vú - buồng trứng di truyền (Hereditary breast-ovarian cancer syndromes - *HBOC*). Ở các cá thể mang đột biến *BRCA1/2*, nguy cơ mắc UTV ở 70 tuổi là 65% đối với đột biến *BRCA1* và 45% đối với đột biến *BRCA2* [1]. Xác định đột biến dòng mầm *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) có thể đưa ra hướng dẫn về liệu pháp điều trị quan trọng chẳng hạn như liệu pháp ức chế Poly ADP- ribose polymerase (Poly ADP - ribose polymerase inhibitors - *PARPi*).

Chính vì vậy, phân tích gen *BRCA1/2* để xác định các biến thể sinh u đang dần trở

thành một vấn đề thiết yếu trong việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị UT có hiệu quả.

Ở Việt Nam kỹ thuật NGS là một kỹ thuật hiện đại và đem lại nhiều ưu điểm trong phân tích đột biến *BRCA1/2* so với các kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ thứ nhất. Hiện nay, chưa có nhiều công trình nghiên cứu tình trạng đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật này, đặc biệt trong UTV. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Xác định tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân ung thư biểu mô (UTBM) vú, được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 06/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Có thông tin hành chính đầy đủ.
- Bệnh nhân có đặc điểm mô bệnh học (MBH) khẳng định là UTBM nguyên phát tại vú trên bệnh phẩm phẫu thuật hoặc sinh thiết vú và chưa được điều trị trước đó.
- Các bệnh nhân UTV có nguy cơ cao mang đột biến gen di truyền *BRCA1/2* theo khuyến cáo của NCCN [3]:
 - + Tiền sử cá nhân mắc UTV ≤ 45 tuổi.
 - + Tiền sử cá nhân mắc UTV bộ ba âm tính (TNBC) được chẩn đoán ở tuổi ≤ 60 .
 - + Chẩn đoán UTV ở bất kì độ tuổi nào, với:

Nguồn gốc Do Thái Ashkenazi, hoặc

Có ít nhất một thành viên thân thiết trong gia đình mắc UTV ở độ tuổi ≤ 50 , hoặc ung thư buồng trứng (UTBT), tụy, tiền liệt tuyến

nhóm nguy cơ cao hoặc rất cao ở bất kì độ tuổi nào, hoặc

Bản thân và ≥ 2 thành viên thân thiết trong gia đình mắc UTV.

+ Tiền sử cá nhân bị UTV ở độ tuổi 46-50 và có ít nhất một thành viên thân thiết trong gia đình (cha mẹ, anh chị em, con, ông, bà, cháu, chú, dì, cháu trai, cháu gái hoặc anh họ) được chẩn đoán mắc bệnh UTV, UTBT, tụy hay tiền liệt tuyến ở mọi độ tuổi.

+ Tiền sử bản thân mắc bệnh UTV ở mọi độ tuổi và một thành viên trong gia đình được chẩn đoán mắc bệnh UTV ở tuổi ≤ 50 .

+ Chẩn đoán ở bất kỳ độ tuổi nào với UTV ở nam giới.

- Có đủ tiêu bản, khối nén để làm xét nghiệm MBH, hóa mô miễn dịch (HMMD).

- Được làm xét nghiệm *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS (mẫu máu hoặc mẫu mô)

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mẫu mô không đủ xét nghiệm MBH và HMMD

- Không có mẫu máu và mẫu mô không đủ chất lượng DNA để phân tích bằng kỹ thuật NGS.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

+ Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn thể không xác suất.

+ Cỡ mẫu: 26 trường hợp được chẩn đoán UTBM vú có nguy cơ cao, được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 06/2022.

Quy trình nghiên cứu:

- Lựa chọn và thu thập các thông tin lâm sàng những bệnh nhân UTV đạt tiêu chuẩn theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Lấy thông tin

về tiền sử bệnh, tiền sử gia đình bệnh nhân.

- Thu thập các mẫu mô u vú nên đạt tiêu chuẩn của những bệnh nhân UTV. Xác định típ MBH, độ mô học.

- Các chỉ số trên được đánh giá theo phân loại của TCYTTG về bệnh tuyến vú năm 2019 [9].

- Lấy 10 ml máu để ống chống đông EDTA của bệnh nhân UTV tham gia nghiên cứu.

- Tách chiết DNA từ mẫu mô hoặc mẫu máu những bệnh nhân nghiên cứu.

- Tiến hành xác định đột biến *BRCA1/2* từ các mẫu mô hoặc mẫu máu bằng kỹ thuật NGS.

- Phân tích tỉ lệ đột biến và các dạng đột biến gen *BRCA1/2* trên bệnh nhân UTV. Đồng thời lập kế hoạch vấn di truyền cho những bệnh nhân có đột biến gây hại (pathogenic).

- Đối chiếu tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* với một số đặc điểm MBH của các bệnh nhân UTV.

Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu:

* Chuyển đúc cắt nhuộm HE thường qui bằng máy.

+ Xác định típ MBH của UTV theo phân loại MBH của TCYTTG năm 2019 [9].

* Kỹ thuật nhuộm HMMD được thực hiện tự động trên máy BenchMark Ultra (Ventana).

+ Nhuộm HMMD : ER, PR, Her-2, Ki67 đối với các trường hợp UTBM vú.

+ Đánh giá kết quả HMMD theo hướng dẫn của Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology – ASCO) và hiệp hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (College of American Pathologists - CAP) năm 2018 [9].

* **Quy trình xét nghiệm đột biến**

BRCA1/2 bằng kỹ thuật NGS:

Các bước quy trình NGS sử dụng kit BRCAaccuTest™ PLUS và hệ thống Illumina MiSeqDx tuân theo quy trình của hãng NGeneBio Co., Ltd 82. Phân tích kết quả đột biến dựa trên phần mềm NGeneAnalySys™ v.1.4 (CE-IVD) của hãng NGeneBio.

- **Chuẩn bị mẫu:** Tách chiết DNA bộ gen từ máu toàn phần đựng trong chất chống đông EDTA hoặc mô u (FFPE). Định lượng và kiểm tra chất lượng của DNA bộ gen đã tách chiết bằng bộ QIAamp® DNA Blood Mini Kit đối với mẫu máu và sử dụng kit GeneRead™ DNA FFPE Kit đối với mẫu mô.

Sử dụng RNase trong quá trình tách chiết DNA. Sử dụng TapeStation 4200 (Agilent Technologies) để kiểm tra độ toàn vẹn của DNA (DIN).

Sử dụng Qubit 4.0 để xác định nồng độ DNA thu được. BRCAaccu Test™ PLUS sử dụng 10 - 30 ng DNA bộ gen chất lượng cao cho mỗi phản ứng khuếch đại gen BRCA.

- **Chuẩn bị thư viện sử dụng BRCAaccuTest™ PLUS:**

- Bước 1: PCR I – Khuếch đại *BRCA1* và *BRCA2*.

- Bước 2 : PCR I – Tinh sạch.

- Bước 3 : END REPAIR (chỉnh sửa đầu mút)

- Bước 4: Gắn adapter

- Bước 5: Tinh sạch DNA đã gắn adapter

- Bước 6: PCR II – Khuếch đại thư viện

- Bước 7: PCR II – Tinh sạch

- **Kiểm tra thư viện**

- **Biến tính và pha loãng thư viện.**

- **Giải trình tự:** Tiến hành giải trình tự thư viện đã chuẩn bị trên hệ thống MiSeqDx của Illumina.

- **Phân tích kết quả:** DNA được biến

tính và tiến hành giải trình tự đồng thời các gen mục tiêu trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NGS. Phân tích dữ liệu giải trình tự để xác định đột biến trên các gen mục tiêu.

- **Diễn giải kết quả và báo cáo:**

Phát hiện các biến thể thông qua dữ liệu NGS sử dụng NGeneAnalySys™ Software. Các đoạn đọc là kết quả của quá trình giải trình tự sẽ được so sánh với trình tự gen *BRCA1*, *BRCA2* chuẩn để tìm ra các biến thể (variants). Những điểm sai khác này sẽ được so sánh với cơ sở dữ liệu của phần mềm phân tích để đánh giá xem liệu những điểm sai khác trên vùng exon và vùng liền kề exon-intron của gen *BRCA1* và *BRCA2* có dẫn tới việc sai khác trên trình tự amino acid từ đó có thể phát hiện ra những đột biến liên quan tới việc làm tăng nguy cơ bị UT.

Phân loại biến thể đột biến *BRCA1/2* theo hướng dẫn của hiệp hội bệnh học phân tử và di truyền y học Hoa Kỳ [8]:

Các trường hợp xác định có đột biến trong nghiên cứu là các trường hợp có biến thể đột biến *BRCA1/2* gây bệnh hay gây hại (pathogenic/like pathogenic).

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi hội đồng y đức Bệnh viện K.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Trong 26 bệnh nhân UTV của nghiên cứu, tất cả đều là nữ và tất cả các bệnh nhân đều <60 tuổi. Nhóm tuổi phổ biến nhất trong nghiên cứu là 30-39 (chiếm 50%), số lượng các bệnh nhân UTV trong nghiên cứu ≤ 45 là 20 trường hợp (chiếm 76,9%). Thông tin tóm tắt đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=26)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<30	2	7,7%
30-39	13	50%
40-49	7	26,9%
50-59	4	15,4%
Tuổi ≤ 45	20	76,9%
Vị trí UTV		
1 bên vú	24	92,3%
Hai bên vú	2	7,7%
Tiền sử gia đình*		
Có	3	11,5 %
Không	23	88,5%

* Có ít nhất 1 người thân mắc UTV hoặc UTBT trong 3 thế hệ trong gia đình bệnh nhân.

Phần lớn các bệnh nhân UTV một bên chiếm 92,3%, chỉ có 2 trường hợp có UTV ở 2 bên vú (chiếm 7,7%). Về tiền sử gia đình, có 3 trường hợp (chiếm 11,5%) có tiền sử gia đình có người thân trong 3 thế hệ mắc UTV hoặc UTBT.

Đặc điểm giải phẫu bệnh

Về đặc điểm tít MBH trong nghiên cứu,

phổ biến nhất là UTBM xâm nhập tít không đặc biệt (NST) với 19 trường hợp (chiếm 73,1%), tiếp đó là UTBM dị sản (26,9%). Độ mô học phổ biến nhất trong nghiên cứu là độ 3, chiếm 69,2%. Phân loại theo đặc điểm HMMD thì nhóm TNBC là nhóm bệnh nhân phổ biến nhất trong nghiên cứu với 19 trường hợp, chiếm 73,1% (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=26)	Tỷ lệ
Tít MBH		
UTBM xâm nhập tít không đặc biệt (NST)	19	73,1%
UTBM thể dị sản	7	26,9%
Độ mô học		
2	8	30,8%
3	18	69,2%
Phân nhóm HMMD		
TNBC	19	73,1%
Her2+	2	7,7%
HR+/Her2+	1	3,8%
HR-/Her2-	4	15,4%

TNBC: Triple-negative breast cancer, HR: Hormone receptor, Her2: Human epidermal growth factor receptor 2.

Tình trạng đột biến BRCA1/2**Bảng 3. Tỷ lệ phát hiện biến thể gây bệnh của BRCA1/2 trong ung thư vú**

Loại mẫu	Đột biến		Không đột biến		Tổng
	n	%	n	%	
Mẫu mô	2	33,3%	4	66,7%	6
Mẫu máu	6	30%	14	70%	20
Tổng	8	30,8 %	18	69,2%	26

Bảng 3 cho thấy thông tin về số lượng các loại mẫu xét nghiệm trong nghiên cứu, có 6 trường hợp xét nghiệm bằng mẫu mô (phát hiện đột biến somatic) và 20 trường hợp xét nghiệm bằng mẫu máu (phát hiện đột biến germline). Tỷ lệ biến thể đột biến gây bệnh của BRCA1/2 chiếm 30,8% các trường hợp UTV trong nghiên cứu; tỷ lệ phát hiện đột biến trong mẫu máu là 30 % các trường hợp xét nghiệm, trong mẫu mô là 33,3% các trường hợp.

Bảng 4. Đặc điểm các trường hợp đột biến BRCA1/2

STT	Gen đột biến	Nucleotide thay đổi (HGVS Format)	Amino acid thay đổi	Loại đột biến: Germline (G)/ Somatic (S)	Biến thể đột biến	Phân nhóm HMMMD
1	BRCA2	c.1701_1703del	p.T568del	G	VUS	Her+
2	BRCA1	c.66dup	p.E23RfsTer18	S	Pathogenic	TNBC
3	BRCA1	c.4997dup	p.Y1666Ter	S	Pathogenic	HR+/Her2+
4	BRCA1	c.4997dup	p.Y1666Ter	G	Pathogenic	HR+/Her2-
5	BRCA1	c.5251C>T	p.R1751Ter	G	Pathogenic	TNBC
6	BRCA1	c.3461T>G	p.L1154Ter	G	Pathogenic	TNBC
7	BRCA1	c.5251C>T	p.R1751Ter	G	Pathogenic	TNBC
8	BRCA2	c.4478_4481del	p.E1493VfsTer10	G	Pathogenic	TNBC
9	BRCA1	c.1016del	p.K339RfsTer2	G	Pathogenic	TNBC

VUS: Variant of uncertain or unknown significance.

Tỷ lệ đột biến gây bệnh (pathogenic) BRCA1/2 trong nghiên cứu chiếm 30,8% (8 trường hợp), trong đó đột biến BRCA1 chiếm chủ yếu (7 trường hợp, chiếm 26,9%), đột biến BRCA2 gặp ở 1 trường hợp (chiếm 3,8%), có một trường hợp biến thể đột biến thuộc nhóm ý nghĩa chưa xác định (VUS), chiếm 3,8%. Trong các trường hợp đột biến BRCA1/2 có tới 6 trường hợp thuộc nhóm TNBC, như vậy tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong nhóm bệnh nhân TNBC của nghiên cứu (n=19 bệnh nhân) là 31,6%. Trong đó

5/6 trường hợp (chiếm 83,3%) là đột biến BRCA1, chỉ có 1 trường hợp là đột biến BRCA2.

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, kỹ thuật NGS trong xét nghiệm đột biến BRCA1/2 là một kỹ thuật mới, hiện đại, chưa được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế, nhất là các bệnh viện công lập. Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu về tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong quần thể bệnh nhân UTV Việt Nam bằng kỹ thuật NGS. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên

cứu đầu tiên về tình trạng đột biến *BRCA1/2* trong UTV bằng kỹ thuật NGS.

Về đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều < 60 tuổi, và nhóm bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất là ≤ 45 tuổi (chiếm 70,6%). Vì trong nghiên cứu tập trung vào nhóm đối tượng bệnh nhân UTV có nguy cơ cao mang đột biến *BRCA1/2* di truyền, theo khuyến cáo của NCCN [3].

Típ MBH hay gặp nhất trong nghiên cứu là UTBM xâm nhập NST (chiếm 73,1%), tương tự như nghiên cứu của Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) với nhóm UTBM xâm nhập NST chiếm 93,2% [7], nghiên cứu của Hikmat Abdel-Razeq và cộng sự (2018) với UTBM xâm nhập NST chiếm 91% [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ mô học 3 chiếm chủ yếu (69,2%), tương tự nghiên cứu của Hikmat Abdel-Razeq và cộng sự (2018) [6].

Về phân nhóm theo HMMD. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm TNBC phổ biến nhất chiếm 73,1% (19 trường hợp). Đây cũng là nhóm nguy cơ cao đối với sàng lọc đột biến *BRCA1/2* di truyền, nhất là đối với các bệnh nhân < 60 tuổi.

Về tình trạng đột biến *BRCA1/2*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến gây bệnh là 30,8%, cao hơn nghiên cứu của tác giả Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) trên quần thể các bệnh nhân UTV nguy cơ cao ở Saudi Arabia [7]. Sự khác biệt có thể do quần thể nghiên cứu khác nhau và số lượng mẫu còn hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến *BRCA1* (chiếm 87,5% các trường hợp đột biến) phổ biến hơn đột biến *BRCA2*. Tương tự nghiên cứu của Omalkhair

Abulkhair và cộng sự (2018) [7]. Trong số 7 trường hợp đột biến *BRCA1* trong nghiên cứu của chúng tôi: có 2 trường hợp cùng mang biến thể c.4997dup (Amino acid thay đổi là p.Y1666Ter), 2 trường hợp cùng mang biến thể c.5251C>T (Amino acid thay đổi là p.R1751Ter); 3 trường hợp còn lại đột biến có các biến thể là: c.66dup, c.3461T>G và c.1016del. Một trường hợp đột biến *BRCA2* gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là *BRCA2* (c.4478_4481del). Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi còn có 1 trường hợp đột biến *BRCA2* mang biến thể ý nghĩa chưa xác định (VUS) là c.1701_1703del.

Nghiên cứu của chúng tôi có 19 trường hợp thuộc nhóm TNBC, trong đó có 6 bệnh nhân có đột biến gây bệnh gen *BRCA1/2* (chiếm 31,6%), trong đó chủ yếu là đột biến gen *BRCA1* (5/6 trường hợp, chiếm 83,3%), chỉ có một trường hợp đột biến gen *BRCA2*. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Fumie Fujisawa và cộng sự (2020) trên các bệnh nhân Nhật Bản trên 65 bệnh nhân TNBC, có tỷ lệ đột biến gây bệnh gen *BRCA1/2* là 20% [4]. Tương tự như nghiên cứu của Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) với 35/126 trường hợp TNBC (chiếm 27,8%) có đột biến *BRCA1/2*, trong đó đột biến *BRCA1* chiếm chủ yếu 31/35 trường hợp (chiếm 88,6%) [7].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến gây bệnh *BRCA1/2* trong nhóm bệnh nhân UTV nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 30,8%. Nhóm TNBC là nhóm thường gặp, với tỷ lệ đột biến *BRCA1/2* là 31,6%, trong đó đột biến gen *BRCA1* phổ biến hơn gen *BRCA2*. Kỹ thuật NGS có nhiều ưu điểm trong phát hiện đột biến gen *BRCA1/2* trong UTV.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Kỹ thuật NGS là một kỹ thuật xét nghiệm mới, hiện đại, giá thành còn khá cao, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá trên số lượng bệnh nhân còn hạn chế. Cần nghiên cứu đánh giá thêm trên quần thể bệnh nhân với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-1130. doi:10.1086/375033
2. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9291):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
3. **Daly MB, Pal T, Berry MP, et al.** Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2021;19(1):77-102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
4. **Fumie Fujisawa, Yasuhiro Tamaki, Tazuko inoue et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients with triple-negative breast cancer: A single institute retrospective study. *Molecular and clinical oncology.* 14: 96, 2021
5. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN** estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Sung - - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. Accessed March 22, 2021. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
6. **Hikmat Abdel-Razeq, Amal Al-Omari, Farah Zahran et al.** Germline BRCA1/BRCA2 mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *BMC Cancer* (2018) 18:152
7. **Omalkhair Abulkhair, Mohammed Al Balwi, Ola Makram et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations Among High-Risk Saudi Patients With Breast Cancer. *J Glob Oncol* (2018), 4:1-9. doi: 10.1200/JGO.18.00066.
8. **Richards, S., Aziz, N., Bale et al** (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–423
9. **WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer; 2019. <https://publications.iarc.fr/581>.