

ĐÁNH GIÁ ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Hồng Khoa¹, Mai Tiến Đạt¹, Dương Minh Long¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm khảo sát tần suất đột biến gen BRCA1, BRCA2 và một số gen hay gặp ở phụ nữ ung thư vú (UTV) thuộc nhóm nguy cơ cao trong gia đình có tiền sử UTV và hoặc tuổi trẻ dưới 40 hoặc những bệnh nhân (BN) thuộc nhóm có xét nghiệm hóa mô miễn dịch không thuận lợi.

Đối tượng nghiên cứu và đặc điểm lâm sàng: Với 41 phụ nữ trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: Tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương 1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Thở giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%.

Kết quả xét nghiệm đột biến gen (DBG): Có 4 ca bị đột biến trong tổng số 41 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị DBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến gây bệnh ung thư vú PALB2. Trong 4 trường hợp có DBG đều xảy ra trên bệnh nhân có Ki-67 cao (40%-80%), đột

biến gen BRCA1/2 gặp ở nhóm có xét nghiệm ER(-), PR(-) và Her-2/neu (-) (bộ ba âm tính).

Từ khóa: Đột biến gen, ung thư vú có nguy cơ cao.

SUMMARY

EVALUATION MUTATIONS IN HIGH-RISK BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

Object: This study is to survey the BRCA1/BRCA2 mutation rate and some popular gens among the women with breast cancer in a high risk group with a family history of breast cancer or at young age below 40 or groups with unfavorable IHC results breast cancer

Subject and clinical features: The study was conducted on 41 breast cancer women with features above. There was 27 women age below 40 (65.8%), average age was 41.5 (range 33 - 62), multifocal/ multicentric breast lesions are accounted for 14.7%. The most common pathology type is ductal invasive cancer (78%) and major pathology grade II accounts for 83%. Hormon receptor is negative for 36.6%, Her-2/neu positive accounts for 29.3%.

Results: There were 3 of 41 patients (7.3%) found mutations in BRCA genes, two for BRCA1 gene and one for BRCA2 gene. Beside the BRCA gene mutations we have found one another case of mutation in PALB2 gene. All these BRCA mutations case have been found with high Ki67 score (40 - 80%) and in tripple negative breast cancer.

Keywords: Mutation, High - Risk Breast Cancer.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khoa

Email: phamhongkhoa1974@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/9/2022

Ngày phản biện: 30/9/2022

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Bệnh chiếm 25% tỉ lệ chết do ung thư ở các nước phát triển. Theo GLOBOCAL 2020, UTV ở nữ đã vượt qua ung thư phổi, trở thành bệnh ung thư hàng đầu trong số ca mắc mới năm 2020, với gần 2.300.000 ca, chiếm 11,7% tổng số ca mới mắc. Tại Việt Nam, năm 2020 nữ giới UTV đứng hàng thứ 3 trong số các ca mới mắc với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 34,2/100.000 dân, độ tuổi hay gặp 40 – 49[1].

Căn nguyên bệnh sinh ung thư vú rất phức tạp, việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Ngày nay các nhà nghiên cứu đang tập trung nghiên cứu các yếu tố nguy cơ ung thư vú để tìm ra những yếu tố chính với mục đích giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ung thư vú. Nhiều nghiên cứu ở Mỹ và châu Âu cho rằng khoảng 10 - 15% ung thư vú có yếu tố gia đình, nghĩa là người bệnh mang gen đột biến từ gen di truyền của mẹ. Những ung thư này là kết quả của sự đột biến một số gen trong đó có 2 gen quan trọng được nghiên cứu nhiều nhất đó là gen BRCA1 và BRCA2[2].

Đối với ung thư có tính di truyền theo phả hệ, đột biến gen BRCA1 và BRCA2 chiếm 5 - 10% tổng số ca ung thư vú và 10 - 15% ung thư buồng trứng. Dựa trên các kĩ thuật sinh học phân tử hiện đại ngày nay như giải trình tự thế hệ mới cho phép xác định chính xác các đột biến gen làm tăng nguy cơ gây ung thư, giúp cho việc chẩn đoán và điều trị lâm sàng hiệu quả hơn[2,3,4].

Ở Việt Nam, ung thư vú và ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nữ giới. Đột biến gen BRCA1, BRCA2 được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến ung thư vú, buồng trứng di truyền, đối với những đối tượng có yếu tố nguy cơ cao cần được tư vấn và làm các xét nghiệm gen để dự đoán, dự phòng và phát hiện sớm cũng như điều trị khi có ĐBG xuất hiện. Vì lý do đó chúng tôi tiến hành khảo sát đột biến gen BRCA1 và BRCA2 nhằm khảo sát một số đặc điểm lâm sàng và tần suất đột biến gen ở phụ nữ UTV thuộc nhóm nguy cơ cao trong gia đình có tiền sử UTV và hoặc tuổi trẻ dưới 40 hoặc những bệnh nhân (BN) thuộc nhóm có xét nghiệm hóa mô miễn dịch không thuận lợi tại bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu (NC) được tiến hành tại Bệnh viện K.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm tất cả các bệnh nhân UTV có nguy cơ cao, được điều trị theo phác đồ tại Bệnh viện K cơ sở Phan Chu Trinh

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Ung thư vú nữ ≤ 40 tuổi hoặc trên 40 tuổi nếu thuộc nhóm TNBC hoặc Her-2/neu dương tính.
- Nhiều tổn thương ung thư vú nguyên phát ở một hoặc cả 2 bên vú.
- Chẩn đoán có sự kết hợp giữa ung thư vú với ung thư buồng trứng.
- Có người thân trong gia đình bị ung thư vú ở mọi lứa tuổi.

• Đã có người thân trong gia đình được xác định mang đột biến gen BRCA1/2.

• Được làm xét nghiệm đột biến gen BRCA1-BRCA2 và có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Cỡ mẫu thuận tiện.

- Lấy 2 ml máu tĩnh mạch bảo quản trong ống xét nghiệm EDTA.

2.4 Nội dung thực hiện tại Khoa GPB – TB và Sinh học phân tử

2.4.1. Chuẩn bị

Kiểm tra đối chiếu thông tin hành chính trên tờ chỉ định và thông tin trên bệnh phẩm.

2.4.2. Các bước thực hiện

a. Tách chiết DNA từ mẫu máu toàn phần.

b. Giải trình tự gen và phân tích dữ liệu

-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 NextSeq

550 với bộ kit Nextseq Mid Output Kit (150 cycles).

-Phân tích dữ liệu giải trình tự để xác định đột biến trên các gen mục tiêu. Kết quả được đối chiếu với trình tự nucleotid trên DNA bình thường trong hệ thống dữ liệu ngân hàng gen để xác định chính xác nucleotid đột biến Clinvar và hệ thống phân tích Base Space của Illumina.

2.5. Diễn giải và báo cáo kết quả

Các đoạn đọc là kết quả của quá trình giải trình tự sẽ được so sánh với trình tự gen BRCA1, BRCA2 của bộ gen người phiên bản số 19 (human genome version 19) bằng phần mềm BWA để tìm ra các điểm khác biệt (variants). Những cặp trình tự sắp xếp duy nhất lên một vị trí trên bộ gen (uniquely mapped pair-end reads) sẽ được sử dụng để xác định đột biến di truyền của gen đang khảo sát 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 ung thư.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

Tính chất		N	%
Độ tuổi	≤ 40	27	65.8
	≥ 41	14	34.2
Tình trạng kinh nguyệt	Còn kinh nguyệt	33	80.5
	Đã mãn kinh	8	19.5
	Tổng số	41	100%
Đặc điểm U		N	%
Vị trí khối u	¼ trên ngoài	15	36.5
	¼ trên trong	10	24.5
	¼ dưới ngoài	9	21.9
	¼ dưới trong	7	17.1

Đường kính u	0 - 1cm	9	21.9
	1 - 2cm	25	61.0
	2 - 3cm	7	17.1
Số lượng u	1 u	35	85.3
	>1 u	6	14.7
Tiền sử gia đình UTV	Có	0	0
	Không	41	100

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả chụp và siêu âm vú			
Không vôi hóa		24	58.5
Vôi hóa khu trú		12	29.3
Vôi hóa lan rộng		5	12.2
Tổng		41	100%
Đặc điểm mô bệnh học			
Thể mô bệnh học	Thể nội ống	1	2.4
	Thể ống xâm nhập	24	58.5
	Thể tiểu thùy xâm nhập	6	14.7
	Thể ống xâm nhập trội nội ống	8	19.5
	Thể khác	2	4.9
Độ mô học	Độ I	3	7.3
	Độ II	34	83.0
	Độ III	4	9.7
Thụ thể nội tiết	ER/ và hoặcPR(+)	26	63.4
	ER(-);PR(-)	15	36.6
Yếu tố phát triển biểu mô	Her-2/ Neu (-)	29	70.7
	Her-2/ Neu (+)	12	29.3

3.3. Kết quả xét nghiệm đột biến gen

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm đột biến gen

Đột biến gen	Có	4	9.8%
	Không	37	90.2%
Gen đột biến	BRCA1	2	58.5%
	BRCA2	1	29.3%
	PALB2	1	12.2%
ĐBG với tình trạng HMMD	Tình trạng ĐBG	Có	Không
	HR (-)	3	12
	HR(+)	1	25
	Her-2/neu (-)	3	26

	Her-2/neu (+)	1	11
	Ki 67 < 14%	0	18
	Ki 67 >14%	4	19
GEN đột biến với tình trạng HMMD	Thụ thể nội tiết	HR(-)	HR(+)
	BRCA1	2	0
	BRCA2	1	0
	PALB2	0	1
	Her-2/neu	Her-2/neu (-)	Her-2/neu (+)
	BRCA1	2	0
	BRCA2	1	0
	PALB2	0	1
	Ki67	Ki 67 <14%	Ki 67>14%
	BRCA1	0	2
	BRCA2	0	1
	PALB2	0	1

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

Trong 41 bệnh nhân NC)của chúng tôi, tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương 1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Không có trường hợp nào có đột biến gen mắc ung thư vú có quan hệ bậc I (có mẹ đẻ, chị em gái ruột, con đẻ bị ung thư) hoặc bậc II (bà nội/ ngoại, cô/ dì, cháu nội/ ngoại).

Thể giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%. Trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn được đa phần là các phụ nữ trẻ và có các yếu tố nguy cơ cao như nhóm bộ ba âm tính hoặc HR (-), Her-2/neu (+).

4.2. Kết quả xét nghiệm đột biến gen trên nhóm NC

BRCA1/2 là hai gen ức chế khối u, đóng vai trò quan trọng trong con đường sửa chữa đứt gãy mạch đôi DNA. Người mang đột biến một trong hai gen này ở trạng thái dị hợp tử thường có nguy cơ cao mắc ung thư buồng trứng cùng các loại ung thư khác do dễ phát sinh đột biến mất chức năng trên gen còn lại. Một điều đáng lưu ý là bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng với đột biến BRCA1/2 có lợi khi điều trị với thuốc PARPi. Bên cạnh tình trạng hiện chưa có cơ sở dữ liệu nào đáng tin cậy để hướng dẫn cho điều trị với thuốc PARPi, nhiều nền tảng công nghệ giải trình tự gần đây liên tục được đưa ra thị trường với nhiều tính năng ưu việt về tốc độ, độ chính xác, giá thành, thông lượng giải trình tự, cũng như độ phân giải đến từng base làm cho nó ngày càng trở nên phù hợp hơn với những ứng dụng cho chẩn đoán và điều trị. Ngoài ý nghĩa về mặt điều trị, việc phát hiện đột biến dòng mầm ở người bệnh còn có ý nghĩa về mặt phòng ngừa đối với các thân nhân của họ. Xuất phát

từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành khảo sát tỉ lệ đột biến BRCA1/2 trong quần thể UTV có nguy cơ cao.

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao, phát hiện 4 ca bị đột biến, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị ĐBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến trong ung thư vú PALB2.

Nghiên cứu về ĐBG BRCA1/2 bắt đầu trong vài năm gần đây, chủ yếu chỉ trên các bệnh nhân UTV. Lê Thị Minh Chính (2004) nghiên cứu ĐB BRCA1/2 ở 24 bệnh nhân UTV ngẫu nhiên tại bệnh viện K Hà Nội, không phát hiện ĐB 185delAG và 6174delT.3 Ginsburg (2010) nghiên cứu 259 ca UTV ngẫu nhiên người Việt Nam, chỉ phát hiện 2 trong 259 người có ĐB: 1 ĐB BRCA1 và 1 ĐB BRCA2. 2 trường hợp này không có tiền sử gia đình mắc UT hay UTBT4. Hoàng Anh Vũ (2010) nghiên cứu 50 trường hợp, trong đó 26 bệnh nhân hoặc mắc UTV sớm (trước 40 tuổi) hoặc có tiền sử gia đình (có ít nhất 1 người bị UTV); 24 người chưa mắc UT thuộc 2 gia đình UTV. Kết quả phát hiện 18 kiểu thay đổi kiểu gen của BRCA1, trong đó có 2 ĐB gây UT vú là R1751X và 1792X5. Phạm Duy Hiền (2010) nghiên cứu 150 bệnh nhân UT vú không phát hiện ĐB BRCA1:185delAG và BRCA2:6174delT, tuy nhiên có 3 trong số 150 bệnh nhân UT vú mang ĐB BRCA1:5382insC, chiếm 2%. Và phát hiện 2 ĐB mới là 93957T > A và 160920C > G trên BRCA2. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012) nghiên cứu trên 10 bệnh nhân UTBT với hội

chứng HBOC phát hiện 1 ĐB mới, chưa công bố trên BIC là BRCA1: c.3042delA. Ngoài ra xác định được các ĐB P871L, E1038G, S694 = của gen BRCA1 đều làm tăng nguy cơ UT vú, UTBT, riêng ĐB K1183R làm giảm nguy cơ UT[6]. Nghiên cứu của Đỗ Thị Phượng (2015) khảo sát trên ung thư vú có tính chất gia đình, nhằm xác định tần xuất đột biến 185delAG, 5382insC trên gen BRCA1 ở phụ nữ ung thư vú (UTV) và người chưa mắc bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao trong 10 gia đình có tiền sử UTV với 40 phụ nữ gồm: 25 bệnh nhân UTV và 15 người chưa mắc bệnh. Kết quả cho thấy, tần suất đột biến 185delAG và 5382insC trên gen BRCA1 lần lượt là 0/40 (chiếm 0,0%) và 3/40 (chiếm 7,5%). Đột biến 5382insC xuất hiện ở bệnh nhân ung thư vú trong gia đình có 2 chị em gái cùng mắc UTV7.

Những đột biến nguyên khởi trên gen BRCA1 liên quan đến UTV được nghiên cứu ở các tộc người khác nhau và có liên quan mật thiết với UTV là đột biến 185delAG, 5382insC. Một số nghiên cứu gần đây cũng chứng minh rằng tần suất đột biến 185delAG, 5382insC trên gen BRCA1 là khá cao ở những phụ nữ có tiền sử ung thư vú gia đình.

Theo thống kê của Dewajani et al. (2007), tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC dao động trong khoảng 0,13-23,4% ở tộc người Do Thái. Nhưng với dân số châu Á, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC tương đối thấp. Philippin, Malaysia, Nhật Bản, Hàn Quốc, Thái Lan, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến 5382insC dao động trong khoảng 0 - 0,13%, còn ở dân số châu Âu, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến này xuất hiện

cao nhất ở một số đại diện như Ba Lan - Upper Silesia 23,4%, Đông Âu 1,95%. Tác giả cũng nhận thấy kết quả NC thấp hơn nhiều so với người Ashkenazi, châu Âu nhưng lại cao hơn so với dân số các nước châu Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Thái Lan, Singapore, Malaysia[7]. Điều này có thể được giải thích là do yếu tố chủng tộc hoặc

do các yếu tố ngoại sinh như điều kiện môi trường sống, tập quán ăn uống, hoặc do chiến tranh để lại chất độc hóa học. Đây mới chỉ là một đột biến điểm trên gen BRCA1, còn nếu tính chung trên cả gen thì không loại trừ khả năng bệnh nhân UTV có đột biến điểm hoặc các đột biến khác trên gen BRCA1 chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với các nước khác[7,8].

Bảng 4. Tổng hợp kết quả NC của các tác giả

Tác giả	Năm	UTV		ĐBG		
		Ngẫu nhiên	Nguy cơ cao	BRCA1	BRCA2	KHÁC
L.T.M.Chính[3]	2004	24	0	0	0	0
P.D. Hiền[2]	2010	150	0	3	0	0
Ginsburg. O[4]	2010	259	0	1	1	0
H.A. Vũ[5]	2010	0	50	2	0	0
N.T.N. Lan[6]	2012	10 HBOC	UTBT	3	0	0
Đ.T. Phụng[7]	2015	0	40	3	0	0
P.H. Khoa	2022	0	41	2	1	1

Bảng 5. Nguy cơ mắc UT ở những người mang đột biến gen BRCA1/29

Vị trí UT	Nguy cơ mắc UT		
	Cộng đồng	Đột biến BRCA1	Đột biến BRCA2
UT vú	12%	46% - 87%	38% - 84%
UT vú bên còn lại	2% trong 5 năm	21,1% trong 10 năm	10,8% trong 10 năm
UTBT	1% - 2%	37% - 63%	16,5% - 27%
UT vú ở nam	0,1%	1,2%	Đến 8,9%
UT tuyến tiền liệt	6% đến 69 tuổi	8,6% đến 65 tuổi	15% đến 65 tuổi
UT tụy	0,5%	1% - 3%	2% - 7%
Melanoma	1,6%		Tăng

UTV là bệnh ác tính phổ biến nhất ở những người mang ĐB dòng mầm gen BRCA1 và BRCA2 với nguy cơ trọn đời đến 87%. Nguy cơ UT vú đến 70 tuổi của các ĐB BRCA1 lần đầu được nghiên cứu trên 33 gia đình là 87%. Đối với BRCA2, nguy cơ ước tính đến 70 tuổi là 84%. Các nghiên cứu sau đó đều ước tính được nguy cơ thấp hơn.

Nghiên cứu trên 676 gia đình người Do thái Ashkenazi và 1272 gia đình các dân tộc khác, Chen (2006) ước tính được nguy cơ tích lũy UT vú ở phụ nữ mang ĐB BRCA1 là 46%. Satagopan (2001) báo cáo nguy cơ UT vú đến 80 tuổi ở phụ nữ Do thái Ashkenazi mang ĐB BRCA1 đến 59% và trong ĐB BRCA2 là 38%[7,8].

Ung thư vú bên còn lại ở những phụ nữ điều trị bảo tồn có tỉ lệ khá cao. Nguy cơ giảm ở những phụ nữ thực hiện phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng dự phòng. Một nghiên cứu thuần tập báo cáo về nguy cơ UT vú sau 10 năm ở những người mang ĐB BRCA1 là 21,1% và BRCA2 là 10,8%[7].

Việc phát hiện người bệnh mang đột biến trong các gia đình bệnh nhân UTV rất có ý nghĩa trong việc tiên lượng và điều trị dự phòng. Mặt khác, việc phát hiện người lành mang gen đột biến cũng giúp các nhà tư vấn di truyền đưa ra lời khuyên hoặc lời cảnh báo về một nguy cơ UTV cho những thành viên trong gia đình họ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi muốn nhấn mạnh vai trò của việc xét nghiệm phân tử, đặc biệt đột biến gen BRCA đối với bệnh nhân ung thư vú và tầm soát gen sớm đối với các thành viên khác trong gia đình khi có nghi ngờ về tính di truyền của gen. Việc xác định đúng loại đột biến gen BRCA1/2 còn giúp cho quá trình điều trị đích được hiệu quả hơn, đặc biệt đối với các chất ức chế enzyme Poly ADP ribose polymerase (thuốc ức chế PARP) cũng như phẫu thuật dự phòng khi có các nguy cơ mắc UTV cao.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao một trong các yếu tố sau đây như: Tuổi trẻ, bộ ba âm tính, hoặc thụ thể nội tiết âm tính mà Her-2/neu dương tính... tại Bệnh viện K chúng tôi có một vài nhận xét sau:

5.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm NC: Tuổi trẻ dưới 40 có 27 trường hợp (65,8%), tuổi trung bình 41,5 (33 - 62), hay gặp tổn thương

1 ổ chiếm 85,3%, tổn thương đa ổ chiếm 14,7%. Không có trường hợp nào có đột biến gen mắc ung thư vú có quan hệ bậc I (có mẹ đẻ, chị em gái ruột, con đẻ bị ung thư) hoặc bậc II (bà nội/ ngoại, cô/ dì, cháu nội/ ngoại).

Thể giải phẫu bệnh hay gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (78%) với độ mô học II (83%). Phân nhóm thụ thể nội tiết (HR) âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%, yếu tố phát triển biểu mô (Her-2/neu) dương tính chiếm tỷ lệ 29,3%.

5.2. Kết quả xét nghiệm DBG: Có 4 ca bị đột biến trong tổng số 41 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 9,8%. Trong số 4 BN bị DBG, có 2 trường hợp có đột biến BRCA1, 1 trường hợp phát hiện có đột biến BRCA2 và 1 trường hợp không phải đột biến gen BRCA mà là 1 trong 7 gen hay gặp đột biến trong ung thư vú PALB2.

Trong 4 trường hợp có DBG đều xảy ra trên bệnh nhân có Ki-67 cao (40% - 80%), đột biến gen BRCA1/2 gặp ở nhóm có bộ ba âm tính và đột biến gen PALB2 gặp nhóm có HR(+) và Her-2/neu (+).

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nữa để phân tích xem có mối liên quan tình trạng DBG với tình trạng HR, Her-2/neu, Ki-67 trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao. Nghiên cứu, xét nghiệm xác định thêm các thành viên của những bệnh nhân có DBG để từ đó lập phả hệ nghiên cứu và tư vấn di truyền được tốt hơn trong việc tầm soát một số bệnh liên quan đến gen đột biến (ung thư buồng trứng...) và điều trị dự phòng một số bệnh liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021; 71(3):209-249.102.
2. **Phạm Duy Hiên, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Văn Định** (2010). Nghiên cứu xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 trong ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam. Đề tài khoa học cấp nhà nước KC10.06. 67.
3. **Lê Thị Minh Chính, Đái Duy Ban, Hoàng Minh Châu và CS** (2004). Kết quả nghiên cứu đột biến gen BRCA1 và BRCA2 ở 24 bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam. Những vấn đề nghiên cứu cơ bản trong khoa học sự sống 2004.
4. **Ginsburg OM, Dinh NV, To TV, et al.** Family history, BRCA mutations and breast cancer in Vietnamese women. Clinical genetics. 2011; 80(1):89-92.
5. **Hoàng Anh Vũ, Lê Phương Thảo, Phan Thị Xinh, Đoàn Thị Phương Thảo.** Phát hiện đột biến gen BRCA1 trên phụ nữ Việt Nam thuộc nhóm nguy cơ cao bị ung thư vú. Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh. 2010; 4(14):674-681.
6. **Xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 ở bệnh nhân nữ ung thư vú tại VN:** Y học thực hành, tập 741, số 11, 2010 / Lê Thị Phương, Nguyễn Thu Thúy, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Diệu Thúy. Bộ Y tế: 107-111.
7. **Nguyễn Thị Ngọc Lan.** Xác định đột biến gen BRCA1, BRCA2 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng có hội chứng ung thư vú-buồng trứng di truyền. Luận văn Thạc sĩ. Hóa sinh. Đại học Y Hà Nội.
8. **Lê Thị Phương** (2015): xác định tần suất đột biến 185DELAG, 5382INSC trên gen BRCA1 trong 10 gia đình ung thư vú tại tỉnh Hải Dương. Tạp chí Sinh Học, 37(1se): 158-164.
9. **Detection of the 5382insC mutation in the Human BRCA1 gene using fluorescent labeled oligonucleotides.** Molecular Biology. Vol. 43, No. 6, pp. 930-936.
10. **Lê Nguyễn Trọng Nhân** (2022); Nghiên cứu tính đa hình thái đơn nucleotid (SNP) và đột biến một số gen trong ung thư buồng trứng. Luận án Tiến sỹ Y học.