

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ THỂ TAM ÂM TẠI BỆNH VIỆN K

Vương Diệu Linh¹, Nguyễn Ngọc Quang²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư vú (UTV) thể tam âm ít lựa chọn điều trị và tiên lượng xấu. Xác định tỷ lệ đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm và sự liên quan giữa biến đổi các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 60 mẫu máu UTV thể tam âm, thu thập tại Bệnh viện K. Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên hệ thống MiseqDx và phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để xác định tỷ lệ và phân tích liên quan giữa đột biến gen và một số đặc điểm bệnh nhân.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến BRCA1, BRCA2 và BRCA1/2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3%; 8,3% và 26,7%. Đột biến BRCA1/2 ở cao hơn đáng kể ở bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 40 tuổi), với $p < 0,05$. Ngoài ra, đột biến BRCA1 có xu hướng xảy ra ở bệnh nhân UTV thể tam âm có độ mô học cao (độ III) (25,7% so với 8,0%). Tuy nhiên, đột biến BRCA1/2 không có liên quan với các đặc điểm phân tích mô bệnh học, kích thước u, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67 ($p > 0,05$).

Kết luận: Kết quả nghiên cứu xác định đặc

điểm đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam, đưa ra lựa chọn điều trị thuốc ức chế PARP cho bệnh nhân cũng như cung cấp thông tin về tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình.

Từ khóa: BRCA1/2, ung thư vú (UTV), thể tam âm, đặc điểm bệnh học lâm sàng.

SUMMARY

DETECTION OF BRCA1/2 MUTATIONS IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER OF VIETNAMESE PATIENTS AT K HOSPITAL

Background: Triple-negative breast cancer has few treatment options and a poor prognosis. This study identified the prevalence of BRCA1/2 molecular modifications; and clarified their correlation with clinicopathological parameters of Vietnamese patients with triple-negative breast cancer.

Methods: The mutational rates of BRCA1 and BRCA2 were analyzed by Next-generation sequencing (NGS) in 60 specimens of peripheral blood. SPSS 20.0 software was used to the correlation between genetic abnormalities and clinicopathological characteristics.

Results: The rate of BRCA1, BRCA2 and BRCA1/2 mutations were 18.3%; 8.3% and 26.7%, respectively. A significant association between BRCA1/2 mutations together with younger patients (≤ 40) was determined, $p < 0.05$. In addition, BRCA1 mutations tend to be common in high-grade (25.7% compared to 8.0%). However, BRCA1/2 alterations were not found to correlate with other clinicopathologic

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Hoà

SĐT: 0355029331

Email: ngohoa94@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 21/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

characteristics such as subtype histology, tumor size, Lymph node metastasis and Ki67 index ($p>0.05$).

Conclusions: Our results determine BRCA1/2 in triple-negative breast cancer of Vietnamese patients which offers treatment of PARP inhibitors, as well as provides genetic counseling to members of the breast cancer patient's family.

Keywords: BRCA1/2, breast cancer, triple-negative, clinicopathological characteristics

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới trên toàn cầu. Dữ liệu Globocall năm 2020 cho thấy tỷ lệ mắc UTV của phụ nữ ở các nước phát triển cao hơn 80% so với các nước đang phát triển [1-2]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do UTV ở nhóm nước đang phát triển lại cao hơn gần 20% so với bệnh nhân các nước phát triển. Nguyên nhân chủ yếu liên quan đến khả năng tiếp cận các chương trình sàng lọc cũng như điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. UTV thể tam âm chiếm 10-20% các trường hợp UTV, thường xuất hiện ở bệnh nhân trẻ tuổi và là phân nhóm không biểu hiện đồng thời các dấu ấn estrogen (ER), progesterone (PR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người (HER2) [1, 3]. Đặc biệt, UTV thể tam âm có xu hướng phát triển và lan rộng nhanh hơn, ít lựa chọn điều trị hơn và tiên lượng xấu hơn [3]. Khoảng 10% các trường hợp UTV liên quan đến yếu tố di truyền, trong đó đa số đột biến gen ức chế ung thư BRCA1 và BRCA2 dẫn tới làm giảm khả năng sửa chữa DNA [4]. BRCA1 là gen ức chế khối u nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể 17 (17q21), chứa 24 exon, trong đó 22 exon mã hóa dài khoảng 100kb [5]. Gen BRCA2 nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể 13, vị trí 13q12.3 và

chứa 27 exon [5]. Các protein được mã hóa bởi gen BRCA1 và BRCA2 đều có cùng một số chức năng như cùng điều hòa phiên mã, sửa chữa những tổn thương nội sinh hay ngoại sinh của DNA làm ổn định cấu trúc bộ gen [5]. Khi một trong hai gen này bị đột biến, DNA bị tổn thương có thể không được sửa chữa đúng cách, tế bào có thể phát triển bất thường, tăng nguy cơ hình thành tế bào ung thư [1, 5].

UTV thể tam âm là nhóm không đồng nhất, chủ yếu được điều trị dựa hóa trị gây độc tế bào. Do đó, việc xác định các dấu ấn phân tử bổ sung dự đoán đáp ứng và đưa ra chiến lược điều trị mới được đặc biệt quan tâm. Tùy thuộc vào độ tuổi chẩn đoán và tiền sử gia đình, phụ nữ có thể được tư vấn, xét nghiệm di truyền, trong đó UTV thể tam âm thường được khuyến cáo. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng có tới 20% phụ nữ UTV thể tam âm có thể mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 [3]. Đột biến gây bệnh ở cả hai gen dẫn đến nguy cơ cao mắc UTV và ung thư buồng trứng [1-3]. Nguy cơ mắc ung thư vú và/hoặc ung thư buồng trứng của phụ nữ tăng lên rõ rệt nếu người đó thừa hưởng đột biến gen BRCA1 hoặc BRCA2 và nguy cơ tiến triển thành ung thư sẽ nhanh hơn so với nhóm không có đột biến [3]. Cụ thể, tỷ lệ mắc UTV ở phụ nữ do mang đột biến BRCA1 và BRCA2 lần lượt là 57-65% và 45-49% [1]. Vì vậy, xác định các đột biến gây bệnh đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân nguy cơ cao giúp hạn chế các biện pháp can thiệp như phẫu thuật cắt bỏ vú/buồng trứng ở bệnh nhân trẻ tuổi, đồng thời đưa ra hướng điều trị đích tích cực cho bệnh nhân. Dữ liệu lâm sàng cho thấy những bệnh nhân UTV thể tam âm giai đoạn tiến triển liên quan đến đột biến BRCA1/2 có thể được hưởng lợi từ các loại thuốc ức chế PARP

(poly ADP ribose polymerase), như Olaparib và Talazoparib [1, 4]. Ngoài ra, các trường hợp mang đột biến BRCA1/2 có xu hướng đáp ứng tốt hơn với hóa trị liệu hỗ trợ (hóa trị trước phẫu thuật) so với những phụ nữ không có đột biến này [3]. Nhiều nghiên cứu khảo sát tần suất đột biến BRCA1/2 trên bệnh nhân UTV nói chung và bệnh nhân UTV thể tam âm nói riêng đã được thực hiện trên thế giới; nhưng dữ liệu trên bệnh nhân người Việt Nam còn hạn chế, chưa được triển khai rộng rãi. Do đó, nhóm nghiên cứu bước đầu thực hiện đề tài với mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm; (2) Phân tích mối liên quan giữa biến đổi BRCA1/2 với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân người Việt Nam mắc UTV thể tam âm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Mẫu máu của 60 bệnh nhân UTV thể tam âm được chẩn đoán và thu thập tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 12 năm 2023.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân nữ UTV ≤ 40 tuổi hoặc trên 40 tuổi thuộc phân típ thể tam âm; Có đủ tiêu bản, khối nén để làm xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch; Được làm xét nghiệm BRCA1/2 và có đủ hồ sơ bệnh án.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh phẩm không đủ chất lượng cho nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang với phương pháp chọn mẫu thuận tiện được tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2023 đến hết năm 2023.

- Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ 2 ml máu ngoại vi (được thu và bảo quản trong ống nghiệm EDTA), sử dụng

kit tách chiết QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany). Chất lượng và nồng độ DNA sau tách chiết được đánh giá thông qua phương pháp đo quang phổ Biodrop uLite (Spectrophotometer, England) và Qubit dsDNA BR Assay Kits (ThermoFisher Scientific).

- Xác định đột biến BRCA1/2: Đột biến BRCA1/2 được xác định bằng phương pháp NGS sử dụng BRCAaccuTest™ Plus (NGeneBio, Korea) trên hệ thống Illumina MiseqDx. Các bước thực hiện theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả được phân tích và đánh giá trên phần mềm NgeneAnalySys™ (CE-IVD) theo hướng dẫn của Hiệp hội bệnh học phân tử và di truyền y học Hoa Kỳ.

- Xử lý số liệu: Phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0 nhằm xác định tỷ lệ đột biến BRCA1, BRCA2 và BRCA1/2 trên mẫu máu; đồng thời đánh giá tương quan giữa đột biến các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm thông qua kiểm định Chi-square và Fisher.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tại Bệnh viện K tuân theo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Các đặc điểm bệnh học lâm sàng của 60 bệnh nhân UTV thể tam âm bao gồm độ tuổi, phân típ mô bệnh học, kích thước khối u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và đặc điểm chỉ số Ki67. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 51,1 tuổi (27 đến 89 tuổi). Tỷ lệ khối u có kích thước $>1\text{cm}$ (38 trường hợp) gấp 1,7 lần khối u có kích thước nhỏ $\leq 1\text{cm}$ (22 trường hợp). Phân típ UTBM xâm nhập típ không đặc biệt (NST) chiếm ưu thế

(81,7%) với 49/60 bệnh nhân. Trong nghiên cứu, bệnh nhân có độ mô học II và III lần lượt là 25/60 (41,7%) và 35/60 (58,3%) trường hợp. Đa số các trường hợp không có

tình trạng di căn hạch Lymph (63,3%) và chỉ số Ki67 biểu hiện cao ($\geq 20\%$) (81,7%).

3.2. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 và liên quan với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân UTV thể tam âm

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2; và liên quan giữa đột biến với một số đặc điểm bệnh nhân UTV thể tam âm

Đặc điểm	Số lượng	Gen BRCA1		Gen BRCA2		Gen BRCA1/2	
		Đột biến (%)	Giá trị p	Đột biến (%)	Giá trị p	Đột biến (%)	Giá trị p
	60	11 (18,3)		5 (8,3)		16 (26,7)	
Tuổi							
≤ 40	17	5 (29,4)	0,163	3 (17,6)	0,132	8 (47,1)	0,025
> 40	43	6 (14,0)		2 (4,7)		8 (18,6)	
Phân típ							
UTBM xâm nhập NST	49	10 (20,4)	0,670	4 (8,2)	1,000	14 (28,6)	0,481
Loại khác	11	1 (9,1)		1 (9,1)		2 (18,2)	
Kích thước u (cm)							
≤ 1	22	6 (27,3)	0,173	2 (9,1)	1,000	8 (36,4)	0,196
> 1	38	5 (13,2)		3 (7,9)		8 (21,1)	
Độ mô học							
Độ II	25	2 (8,0)	0,101	2 (8,0)	1,000	4 (16,0)	0,114
Độ III	35	9 (25,7)		3 (8,6)		12 (34,3)	
Di căn hạch Lymph							
Có	22	5 (22,7)	0,511	1 (4,5)	0,643	6 (27,3)	0,936
Không	38	6 (15,8)		4 (10,5)		10 (26,3)	
Chỉ số Ki67							
< 20%	11	0 (0)	0,189	1 (9,1)	1,000	1 (9,1)	0,259
≥ 20%	49	11 (22,4)		4 (8,2)		15 (30,6)	

Đột biến BRCA1 và BRCA2 được xác định ở 11/60 (18,3%) và 5/60 (8,3%) trường hợp. Như vậy, 16/60 (26,7%) trường hợp mang biến đổi gây bệnh BRCA1/2 (Bảng 1). Kết quả phân tích liên quan giữa đột biến BRCA1/2 với đặc điểm bệnh nhân UTV thể tam âm cho thấy không có mối liên hệ giữa biến đổi độc lập hai gen này với độ tuổi, phân típ, kích thước u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67. Tuy

nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến BRCA1/2 (có mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2) với độ tuổi bệnh nhân ($p=0,025$). Ngoài ra, đột biến BRCA1/2 có xu hướng xảy ra trên bệnh nhân có độ mô học cao (độ III) so với độ mô học thấp hơn (độ II) (34,3% so với 16,0%), tuy nhiên nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê do số lượng mẫu còn tương đối nhỏ.

Đột biến BRCA1 được phát hiện trên các exon 1, 11, 15 và 18 với tỷ lệ lần lượt là 3/11, 4/11, 1/11 và 3/11 bệnh nhân. Đột biến BRCA2 được xác định ở các exon 10, 11 và 14, trong đó vị trí đột biến trên exon 10

chiếm ưu thế với 3/5 trường hợp, chiếm 60% các đột biến BRCA2 phát hiện được. Danh sách các đột biến BRCA1/2 trong nghiên cứu được liệt kê chi tiết trong Bảng 2.

Bảng 2. Các đột biến BRCA1 và BRCA2 phát hiện được trong nghiên cứu

STT	Gen	Exon	Đột biến	Số lượng
1	BRCA1	1	c.66dup (p.E23RfsTer18)	3
2	BRCA1	11	c.1673-1674delAA (p.K558FS)	1
3	BRCA1	11	c.1953dup (p.K652EfsTer21)	1
4	BRCA1	11	c.3181del (p.I1061fs)	1
5	BRCA1	11	c.4088C>G (p.Ser1363Ter)	1
6	BRCA1	15	c.4997dup (p.Tyr1666Ter)	1
7	BRCA1	18	c.5251C>T (p.R1751Ter)	3
8	BRCA2	10	c.2590C>T (p.Glu864Ter)	1
9	BRCA2	10	c.3445A>G (p.M1149V)	1
10	BRCA2	10	c.5453C>A (p.Ser1818Ter)	1
11	BRCA2	11	c.4867C>T (p.Gln1623Ter)	1
12	BRCA2	14	c.7558C>T (p.Arg2520Ter)	1

IV. BÀN LUẬN

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trên toàn cầu, trong đó UTV thể tam âm là phân típ có tiên lượng xấu và chiếm khoảng 10-20% các trường hợp UTV [1-3, 5]. BRCA1/2 là hai gen ức chế khối u, đóng vai trò quan trọng trong con đường sửa chữa đứt gãy mạch đôi DNA. Các trường hợp mang đột biến dòng mầm ở 2 gen này thường có nguy cơ cao mắc UTV và một số loại ung thư khác, có ý nghĩa về mặt sàng lọc đối với người thân của các bệnh nhân UTV [2, 5]. Đặc biệt, bệnh nhân UTV trong đó có UTV thể tam âm mang đột biến BRCA1/2 cho thấy đáp ứng hiệu quả khi điều trị với liệu pháp nhắm đích PARPi [2-4].

Nghiên cứu sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS xác định tỷ lệ đột biến

BRCA1/2 trên 60 bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam. Phân tích phát hiện 16 trường hợp mang đột biến BRCA1/2, đạt tỷ lệ 26,7%. Trong số 16 bệnh nhân mang đột biến, 11 bệnh nhân có đột biến BRCA1 (chiếm 68,8% tổng số đột biến) và 6 bệnh nhân có đột biến BRCA2 (31,2%). Như vậy, tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3% và 8,3%. Theo dữ liệu y văn, tỷ lệ đột biến gây bệnh BRCA1/2 thay đổi tùy theo chủng tộc [2-3, 5]. Trong đó, nghiên cứu tổng hợp về biến đổi BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm cho thấy tỷ lệ đột biến cao nhất ở người Do Thái có thể lên đến 50%, tuy nhiên ở người Châu Á, cụ thể trên bệnh nhân người Hàn Quốc chỉ đạt khoảng 13,1% [3]. Tương tự các nước có thu nhập thấp và trung bình, độ

tuổi trung bình khi chẩn đoán UTV ở Việt Nam trong nghiên cứu của chúng tôi là xấp xỉ 51 tuổi, trẻ hơn hầu hết các nước phương Tây [4]. Do đó, tầm soát UTV bước đầu trên BRCA1/2, sau đó mở rộng trên các gen có nguy cơ cao hoặc trung bình đối với UTV có vai trò thiết yếu và ngày càng được quan tâm [4]. Ở Việt Nam, nghiên cứu về đột biến gen BRCA được báo cáo từ trước năm 2010 với tỷ lệ dao động rộng. Hoàng Anh Vũ và cs. (2010) phát hiện 2/50 (4%) trường hợp UTV nguy cơ cao có biến đổi gây bệnh BRCA1, trong khi đó Phạm Duy Hiền và cs. (2010) nghiên cứu 150 bệnh nhân UTV ngẫu nhiên cho thấy 3 trường hợp mang đột biến BRCA1/2, đạt tỷ lệ 1,3% [6-7]. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Khoa và cs. (2022) trên 41 bệnh nhân UTV nguy cơ cao, phát hiện 4 trường hợp có đột biến BRCA1/2, đạt 9,8% trong đó đột biến BRCA1 chiếm ưu thế [8]. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong nghiên cứu của chúng tôi (26,7%) khác biệt so với các báo cáo trước đây ở bệnh nhân Việt Nam có thể giải thích do loại mẫu và kỹ thuật sử dụng để phát hiện các thay đổi này, tuy vậy kết quả hoàn toàn tương đồng với tỷ lệ đột biến trên phân nhóm UTV thể tam âm nói chung (30-40%) [3, 6-8]. Đột biến phát hiện ở BRCA1 cao hơn đáng kể so với BRCA2 (11/16 so với 5/16 trường hợp), tương đồng với hầu hết nghiên cứu [2, 6-8], khác biệt so với báo cáo tổng hợp trên bệnh nhân UTV nguy cơ cao người Hồng Kông (11/28 bệnh nhân có đột biến BRCA1 và 17/28 bệnh nhân mang đột biến BRCA2) [1].

Phân tích mối liên quan giữa đột biến BRCA1/2 với một số đặc điểm bệnh học lâm

sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm, cho thấy không có mối liên quan giữa đột biến BRCA1 và BRCA2 với các đặc điểm độ tuổi, phân típ mô bệnh học, kích thước u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67 ($p>0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến BRCA1/2 với yếu tố độ tuổi. Cụ thể, đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 40 tuổi) cao hơn đáng kể ở bệnh nhân lớn tuổi (trên 40 tuổi) (41,7% so với 18,6%, $p=0,025$). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các công bố trong nước và quốc tế [1, 8]

Hiện nay, theo hướng dẫn của các tổ chức y tế uy tín trong nước cũng như quốc tế, những bệnh nhân có đột biến BRCA1/2 dòng mầm, thuộc nhóm bộ ba âm tính đã tiến triển sau điều trị nội tiết, đã hóa trị anthracycline có hoặc không taxane (bổ trợ hoặc cho bệnh di căn) có thể ưu tiên sử dụng các thuốc ức chế PARP (Olaparib, Talazoparib) [2-4, 8]. Do đó, xét nghiệm phát hiện đột biến BRCA1/2 được chỉ định đối với các trường hợp UTV thể tam âm có dự định sử dụng thuốc ức chế PARP, đặt nền tảng cho việc điều trị nhắm đích ung thư theo hướng cá thể hóa, mang lại hiệu quả về chất lượng cũng như thời gian sống cho bệnh nhân. Các trường hợp khác cũng có thể làm xét nghiệm này, đặc biệt những người có tiền sử gia đình bị UTV, có vai trò sàng lọc đánh giá nguy cơ UTV cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3% và 8,3%. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 nói chung trong nhóm

bệnh nhân UTV thể tam âm là 26,7%. Đột biến BRCA1/2 ở cao hơn đáng kể ở bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 40 tuổi), với $p < 0,05$. Nghiên cứu trạng thái phân tử gen BRCA1/2 cung cấp định hướng điều trị nhắm đích cho bệnh nhân UTV thể tam âm Việt Nam, đồng thời có vai trò đánh giá nguy cơ UTV cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân UTV. Tuy nhiên, cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, cần bổ sung thêm các nghiên cứu tiếp theo để thể hiện tính đại diện cho bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim EK, Park SY, Kim SW. Clinicopathological characteristics of BRCA-associated breast cancer in Asian patients. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2020, 54: 265-275
2. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clinical Epidemiology* 2019,11: 543–561
3. Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Edaily S, Abunasser M, Bater R, Salama O. Patterns and Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. *Cancer Management and Research* 2021, 13: 4597–4604
4. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Abunasser M, Edaily S & Bater R. Prevalence and predictors of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Scientific Report* 2021, 11: 14906
5. Sadeghi F, Asgari M, Matloubi M, Ranjbar M, Yousefi NK, Azari T and Zaki-Dizaji M. Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: review of radiosensitivity assays. *Biological Procedures Online* 2020, 22: 23
6. 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
7. Phạm Duy Hiên, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Văn Định. 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; 2010*
8. Phạm Hồng Khoa, Mai Tiến Đạt, Dương Minh Long. Đánh giá đột biến gen BRCA1, BRCA2 trên bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022, 2(519): 320-325