

# Tần suất và phổ đột biến gen của Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền trên quần thể người Việt Nam

Nguyễn Lưu Hồng Đăng<sup>1</sup>, Tăng Hùng Sang<sup>1</sup>, Phan Ngọc Minh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Dư Quyền<sup>1</sup>, Tiêu Bá Linh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Huệ Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Yến Nhi<sup>1</sup>, Trần Vũ Uyên<sup>1</sup>, Lê Minh Phong<sup>1</sup>, Nguyễn Duy Sinh<sup>2</sup>, Phan Minh Duy<sup>1</sup>, Từ Ngọc Ly Lan<sup>1</sup>, Giang Hoa<sup>1</sup>, Nguyễn Hoài Nghĩa<sup>3</sup>, Trương Đình Kiệt<sup>1</sup>, Đỗ Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Viện Di truyền Y học

<sup>2</sup> Đại học Nguyễn Tất Thành

<sup>3</sup> Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

doi: 10.46755/vjog.2022.3.1433

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Lưu Hồng Đăng, email: dangnguyen@genesolutions.vn

Nhận bài (received): 10/9/2022 - Chấp nhận đăng (accepted): 25/9/2022

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Hội chứng ung thư di truyền (HCS) chiếm khoảng 5-10% tổng số ca mắc ung thư, với Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (HBOC) là nguyên nhân thường gặp nhất. Xét nghiệm gen sàng lọc biến thể gây bệnh liên quan nguy cơ mắc ung thư chưa được thực hiện thường quy tại Việt Nam. Do đó, tần suất lưu hành và phổ đột biến HBOC tại Việt Nam vẫn chưa được ghi nhận.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 1165 người Việt Nam được sử dụng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới phân tích 2 gen liên quan HBOC có độ thâm từ trung bình đến cao.

**Kết quả:** Tần suất mang gen đột biến liên quan HBOC là 1,3% ở quần thể chung và 4,3% trên nhóm có nguy cơ cao mắc ung thư vú và/hoặc buồng trứng di truyền. Biến thể thường gặp nhất: NM\_007294.3:c.5251C>T (p.Arg1751Ter).

**Kết luận:** Đây là nghiên cứu đầu tiên và lớn nhất về tần suất và phổ đột biến HBOC ở Việt Nam, cho thấy ý nghĩa lâm sàng của xét nghiệm di truyền khảo sát đa gen sàng lọc người mang đột biến và nguy cơ ung thư liên quan để có chiến lược quản lý hiệu quả.

**Từ khóa:** ung thư di truyền, xét nghiệm gen, BRCA1.

## Prevalence and mutation spectrum of Hereditary breast and ovarian cancer gene mutations in a Vietnamese cohort

Nguyen Luu Hong Dang<sup>1</sup>, Tang Hung Sang<sup>1</sup>, Phan Ngoc Minh<sup>1</sup>, Nguyen Thi Thanh<sup>1</sup>, Nguyen Du Quyen<sup>1</sup>, Tieu Ba Linh<sup>1</sup>, Nguyen Thi Hue Hanh<sup>1</sup>, Nguyen Yen Nhi<sup>1</sup>, Tran Vu Uyen<sup>1</sup>, Le Minh Phong<sup>1</sup>, Nguyen Duy Sinh<sup>2</sup>, Phan Minh Duy<sup>1</sup>, Tu Ngoc Ly Lan<sup>1</sup>, Giang Hoa<sup>1</sup>, Nguyen Hoai Nghia<sup>3</sup>, Trương Đình Kiệt<sup>1</sup>, Đỗ Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Genetics Institute

<sup>2</sup> Nguyen Tat Thanh University

<sup>3</sup> University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

## Abstract

**Objectives:** Hereditary Cancer Syndrome (HCS) accounts for about 5-10% of all cancers, with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) being the most common cause. Genetic testing to screen for pathogenic variants associated with predisposition to cancer has not been routinely performed in Vietnam. Therefore, the prevalence and spectrum of HBOC susceptibility mutations in Vietnam have not been recorded.

**Materials and Methods:** 1165 Vietnamese used Next Generation Sequencing (NGS) technology to analyze 2 HBOC susceptibility genes with moderate to high penetrance.

**Results:** The prevalence of HBOC-related mutated genes was 1.3% in the general population and 4.3% in patients with high risk of hereditary breast and/or ovarian cancer. The most frequent variant was NM\_007294.3:c.5251C>T (p.Arg1751Ter).

**Conclusion:** This was the first and largest study on the frequency and spectrum of HBOC susceptibility mutations in Vietnam, showing the clinical significance of genetic testing to screen for mutation carriers and relevant cancer risk to devise an effective management strategy.

**Keywords:** Hereditary Cancer Syndrome, genetic testing, BRCA1

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu với 19,3 triệu ca mắc mới và gần 10 triệu ca tử vong trong năm 2020 [1]. Tại Việt Nam, ung thư có xu hướng gia tăng với tỷ lệ 188 ca mắc mới và 126 ca tử vong trên 100.000 người [1]. Khoảng 5-10% tổng số ca ung thư có nguyên nhân di truyền và liên quan đến các Hội chứng ung thư di truyền (HCS). Khuynh hướng di truyền của ung thư do các đột biến trên dòng tế bào mầm của một hoặc nhiều gen [2, 3]. Một trong số các HCS thường gặp là Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (HBOC) gây ra bởi đột biến dòng tế bào mầm, chủ yếu trên gen *BRCA1* và *BRCA2*; người mắc HBOC có khuynh hướng khởi phát sớm ung thư vú và/hoặc ung thư buồng trứng cũng như các loại ung thư khác [4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày kết quả về tần suất và phổ đột biến gây bệnh dòng tế bào mầm liên quan HBOC của 1165 tình nguyện viên người Việt Nam được thực hiện xét nghiệm di truyền trong năm 2020 dựa trên danh sách 2 gen có độ thẩm cao, được khuyến cáo bởi Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (US CDC)

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 1165 người Việt Nam được chỉ định bởi bác sĩ hoặc tự đăng ký thực hiện xét

nghiệm di truyền từ tháng 01 đến tháng 12 năm 2020. 92 người tham gia thuộc nhóm nguy cơ cao mắc HBOC theo tiêu chuẩn của US CDC [5] bao gồm: 1) Ung thư vú ở nữ giới  $\leq 45$  tuổi; 2) Ung thư vú ở nữ giới từ 46-50 tuổi hoặc sớm hơn và có ít nhất 1 người thân trực hệ mắc ung thư vú ở bất kỳ độ tuổi nào hoặc không rõ tiền căn gia đình; 3) Ung thư vú thể tam âm ở nữ giới  $\leq 60$  tuổi; 4) Ung thư vú ở nam giới bất kể tuổi mắc; 5) Ung thư buồng trứng, vòi trứng hoặc ung thư phúc mạc nguyên phát; 6) Ung thư vú 2 bên; 7) Ung thư tụy hoặc ung thư tiền liệt tuyến với điểm Gleason  $\geq 7$ ; 8) Nhiều người thân trực hệ mắc ung thư vú, buồng trứng, tụy hoặc tiền liệt tuyến; 9) Người gốc Do thái Ashkenazi (gốc Đông Âu); 10) Trong gia đình có người mang đột biến trên gen *BRCA*.

Không có tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu. Sau khi được tư vấn di truyền, tất cả người tham gia đồng ý và ký phiếu đồng thuận cho phép sử dụng ẩn danh dữ liệu di truyền cá nhân cho nghiên cứu. Thông tin chi tiết về tiền căn ung thư của bản thân và gia đình được cung cấp bởi bác sĩ chỉ định hoặc trong quá trình phỏng vấn người tham gia.

### 2.2. Bảng gen phân tích

Bảng gen được phân tích bao gồm 2 gen liên quan đến HBOC theo khuyến cáo của US CDC: *BRCA1*, *BRCA2*. Danh sách các loại ung thư liên quan đến 2 gen *BRCA1* và *BRCA2* [6, 7] được thể hiện trong Bảng 1

**Bảng 1.** Danh sách các loại ung thư liên quan đến hai gen *BRCA1* và *BRCA2*

Gene	Vú	Buồng trứng	Tụy	Da	Tiền liệt tuyến
<i>BRCA1</i>	•	•	•		•
<i>BRCA2</i>	•	•	•	•	•

### 2.3. Chuẩn bị mẫu và giải trình tự

Người tham gia được lấy 2ml máu ngoại biên hoặc một mẫu phết niêm mạc má. DNA được tách chiết từ mẫu máu bằng bộ hóa chất GeneJet (ThermoFisher, Hoa Kỳ) hoặc từ mẫu phết niêm mạc má bằng bộ hóa chất QIAamp DNA (Qiagen, Đức). Quá trình chuẩn bị thư viện và phân mảnh DNA sử dụng bộ hóa chất chuẩn bị thư viện NEBNext Ultra II FS DNA (New England Biolabs, Hoa Kỳ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các thư viện được gộp lại và tiến hành lai với các mẫu dò đã được thiết kế sẵn cho 2 gen mục tiêu (Integrated DNA Technologies, Hoa Kỳ). Tiến trình giải trình tự song song hàng loạt được thực hiện trên bộ hóa chất NextSeq 500/550 v2 (150 chu kỳ) của hệ thống Illumina NextSeq 550, Hoa Kỳ với độ phủ tối thiểu 100X.

### 2.4. Định danh biến thể và phân tích

Các biến thể được phân loại theo hướng dẫn của Hiệp hội Di truyền Y khoa Hoa Kỳ (ACMG) [8]. Cụ thể, ACMG khuyến cáo sử dụng hệ thống phân loại biến thể 5 phân lớp (biến thể gây bệnh, biến thể có khả năng gây bệnh, biến thể chưa rõ chức năng, biến thể có khả năng

lành tính, biến thể lành tính) dựa trên hệ thống dữ liệu, báo cáo y văn hiện có và thuật toán dự báo là tiêu chuẩn chính để xác định mức độ gây bệnh của một biến thể. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo biến thể được phân loại gây bệnh và có khả năng gây bệnh gọi chung là nhóm "biến thể gây bệnh".

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Từ tháng 01 đến tháng 12 năm 2020, 1165 người Việt Nam đã được đưa vào nghiên cứu theo hai chương trình tầm soát: chương trình tầm soát cho phụ nữ (Pinkcare) có 815 nữ giới tham gia và chương trình tầm soát chung có 350 người tham gia (244 nữ, 106 nam). Những người tham gia chương trình tầm soát được chỉ định bởi bác sĩ (77,0%) hoặc tự đăng ký tham gia (23,0%). Độ tuổi trung bình là 38,8 với 95,9% người tham gia trong độ tuổi từ 15 đến 64. 92 người (7,9%) có tiền căn bản thân và/hoặc tiền căn gia đình mắc ung thư thuộc nhóm nguy cơ cao mắc HBOC. 311 người (26,7%) có tiền căn bản thân và/hoặc tiền căn gia đình mắc ung thư nhưng không

thuộc nhóm nguy cơ cao mắc HBOC Trong số 762 người (65,4%) không có tiền căn bản thân và tiền căn gia đình mắc ung thư, thông tin của 595 người được cung cấp bởi bác sĩ chỉ định và của 167 người do bản thân tự cung

cấp không thể được xác minh. Phần lớn những người tham gia (96,9%) không có quan hệ huyết thống. Đặc điểm nhân khẩu học của những người tham gia được minh họa chi tiết trong Bảng 2

**Bảng 2:** Đặc điểm nhân khẩu học của quần thể nghiên cứu (n=1165)

<b>Tuổi trung bình (SD)</b>	38,8 (± 11,9)		
<b>Nhóm tuổi, N (%)</b>			
0-14	27 (2,3)		
15-64	1117 (95,9)		
≥ 65	21 (1,8)		
<b>Giới tính, N (%)</b>			
Tất cả người tham gia	Nam	106 (9,1)	
	Nữ	1059 (90,9)	
Không thuộc chương trình Pinkcare	Nam	106 (30,3)	
	Nữ	244 (69,7)	
<b>Được chỉ định bởi bác sĩ hoặc tự đăng kí, N (%)</b>			
Chỉ định bởi bác sĩ	897 (77,0)		
Tự đăng kí	268 (23,0)		
<b>Tiền căn bản thân hoặc gia đình gợi ý HBOC, N (%)</b>			
Có	92 (7,9)		
Không	Có ung thư nhưng không gợi ý HBOC	311 (26,7)	
	Không có tiền căn ung thư	Tiền căn cung cấp bởi bác sĩ	595
		Tự báo cáo	167
		Tổng	762 (65,4)
<b>Tổng</b>	<b>1073 (92,1)</b>		

### 3.2. Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (HBOC)

Tần suất mang đột biến gen *BRCA1/BRCA2* là 1,4% (15/1059) ở nữ giới và 1,3% (15/1165) ở tất cả người tham gia (Hình 1A).

92 người tham gia trong quần thể nghiên cứu có tiền căn ung thư của bản thân và/hoặc gia đình thuộc nhóm nguy cơ cao mắc HBOC. Tần suất mang biến thể *BRCA* gây bệnh trong nhóm có tiền căn gợi ý HBOC là 4,3%

(4/92). Tất cả các đột biến *BRCA* trên nhóm có nguy cơ cao với HBOC đều được xác định trên gen *BRCA1* và không xác định trên gen *BRCA2* (Hình 1B). Nhóm không có tiền căn gợi ý HBOC gồm 1073 người với tần suất mang đột biến gen *BRCA* là 1,0% (11/1073), trong nhóm này gồm những người có tiền căn ung thư nhưng không gợi ý HBOC với tần suất mang gen đột biến là 0,6% (2/311) và những người thực sự không có tiền căn ung thư với tần suất là 1,2% (9/762) (Bảng 3)

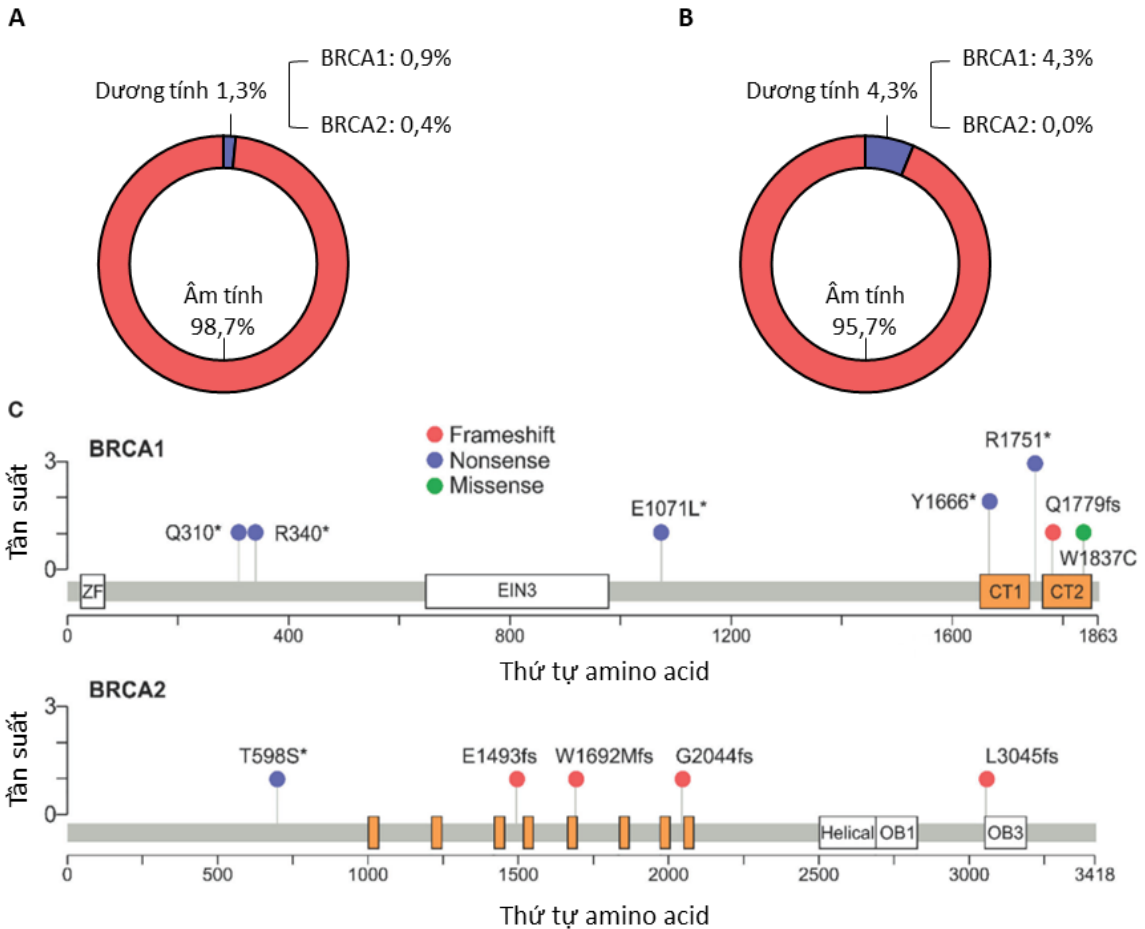
**Bảng 3.** Số lượng và tần suất người mang đột biến *BRCA* gây bệnh trong quần thể

	Tổng (n = 1165)		Tiền căn HBOC (n = 92)		Tiền căn không HBOC (n = 311)		Không tiền căn (n = 762)	
	#	%	#	%	#	%	#	%
<i>BRCA1</i>	10	0,9	4	4,3	2	0,6	4	0,5
<i>BRCA2</i>	5	0,4	0	0,0	0	0,0	5	0,7

Vì hai gen *BRCA1*, *BRCA2* là hai gen bị đột biến thường gặp nhất trong Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền, chúng tôi minh họa độ phân bố của các đột biến gây bệnh trên hai gen này cùng với hệ quả thay đổi protein đi kèm (Hình 1C). Biến thể thường gặp nhất trên gen *BRCA1* là NM\_007294.3:c5251C>T (p.Arg1751Ter) và

NM\_007294.3:c.4997dup(p.Tyr1666Ter). Phần lớn các biến thể nằm tại vùng đầu tận C 1 và 2 (BRCA C-terminus domains 1 and 2) (BRCT1 và BRCT2) của protein BRCA1.

Không có vùng nóng (hotspot) đột biến được phát hiện trên gen BRCA2



**Hình 1.** Biến thể gây bệnh liên quan Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền (HBOC). (A) Tỷ lệ phần trăm trên 1165 người tham gia mang ít nhất một biến thể gây bệnh trên gen *BRCA1/2*. (B) Tỷ lệ phần trăm trên 92 người tham gia có tiền căn gợi ý HBOC mang ít nhất một biến thể gây bệnh trên gen *BRCA1/2*. (C) Biểu đồ Lollipop báo cáo sự phân bố của tất cả các biến thể gây bệnh trên gen *BRCA1* và *BRCA2*. Vùng protein *BRCA1* trên hình bao gồm Zinc finger (ZF), Ethylene insensitive 3 (EIN3), *BRCA1* C-Terminus domain 1 (CT1) và domain 2 (CT2). Vùng protein *BRCA2* trên hình bao gồm BRC repeats (màu cam), helical domain, oligonucleotide/oligosaccharide-binding domain 1 (OB1) và domain 3 (OB3)

#### 4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) khảo sát tỷ lệ lưu hành của người mang đột biến dòng tế bào mầm liên quan đến HCS trên 1165 người Việt Nam. Đa số người tham gia là nữ giới (90,9%) do được đưa vào nghiên cứu qua chương trình tầm soát Pinkcare. Bên cạnh những người thuộc nhóm nguy cơ cao của HBOC (7,9%), phần lớn người tham gia (65,4%) không có bất kỳ tiền căn hay yếu tố nguy cơ ung thư và 26,7% người tham gia có tiền căn ung thư không liên quan đến HBOC.

*BRCA1* và *BRCA2* là hai gen bị đột biến thường gặp nhất với tỷ lệ lưu hành của người mang gen đột biến *BRCA1/BRCA2* là 1,3% hay 1 trên 78 người. Chúng tôi so sánh tỷ lệ này với một nghiên cứu giải trình tự vùng mã hóa (exome sequencing) lớn sử dụng dữ liệu sinh học đa dạng của của 30.233 người. Phân tích nhóm dân số của nghiên cứu này cho thấy nhóm có tỷ lệ mang gen đột biến cao nhất là người gốc Do Thái Ashkenazi (2,0%, 1 trên 49 người), theo sau là nhóm người Philippines và người Đông Nam Á (1,2%, 1 trên 81 người) [9]. Tần suất mang gen đột biến *BRCA1/BRCA2* là 1,3% ở người Việt

Nam tương tự với các quốc gia Đông Nam Á khác và tương tự với người gốc Hoa (1,1%, 1 trên 91 người) [10].

Trên 92 người tham gia có tiền căn ung thư gợi ý HBOC, tần suất mang gen đột biến là 4,3% (1 trên 23 người) và toàn bộ đột biến phát hiện trên gen *BRCA1*, không đột biến nào được phát hiện trên gen *BRCA2*. Tần suất mang đột biến gen *BRCA* trên nhóm đối tượng có tiền căn gợi ý HBOC tương đối thấp khi so sánh với tần suất 12,6% ở người Hy Lạp, Rumani, Thổ Nhĩ Kỳ [11] và 27,0% ở người Ấn Độ [12] nhưng tương đồng với các nhóm dân số Đông Á và Đông Nam Á khác với tần suất 6,5% ở người Nhật Bản [13], 5,5% ở người gốc Hoa [10] và 4,7% ở người Malaysia [14]. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về chủng tộc và tiêu chuẩn lựa chọn nhóm đối tượng phân tích. Tần suất mang đột biến gen *BRCA* giữa các chủng tộc và các nhóm dân tộc cùng khu vực địa lý thường cùng chia sẻ những đặc điểm phân bố gen chung. Sự khác biệt về yếu tố môi trường tác động đến độ thâm của gen *BRCA1* và *BRCA2* trên từng nhóm dân số, với nghiên cứu của Alexander Liedtke và cộng sự cho thấy độ thâm của gen *BRCA* trên các dân tộc châu Á thấp hơn khi so sánh với các dân tộc châu Âu [15]. Ngoài ra, trong khi các nghiên cứu khác khảo sát trên đối tượng có tiền căn bản thân mắc ung thư vú và/hoặc buồng trứng [10, 11] hoặc có tiền căn bản thân và/hoặc gia đình mắc ung thư vú/ buồng trứng [12, 13], nghiên cứu này phân tích trên nhóm đối tượng có tiền căn nghi ngờ HBOC dựa theo tiêu chuẩn của US CDC với nhiều tiêu chí chặt chẽ hơn.

Tần suất đột biến gen *BRCA2* được báo cáo trên tất cả các dân số trên gợi ý rằng đột biến gen *BRCA2* có thể ít phổ biến hơn trên bệnh nhân mắc ung thư vú hoặc buồng trứng di truyền ở Việt Nam. Điều đáng chú ý là, kết luận này đồng thuận với nghiên cứu quan sát của Vu và cộng sự sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS khảo sát đặc tính đột biến gen *BRCA* trên 101 bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam. Kết quả cho thấy 6,9% (7/101) bệnh nhân mang đột biến gây bệnh trên gen *BRCA1* và tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, không có đột biến nào trên gen *BRCA2* được phát hiện [16]. Một nghiên cứu khác ở Việt Nam trên 259 bệnh nhân ung thư vú báo cáo có 2 người mang đột biến gen *BRCA* (0,8%) [17].

Trên 1073 người không có tiền căn gợi ý HBOC, tần suất mang gen đột biến là 1,0% (1/100 người). Trong đó, tần suất mang gen đột biến là 0,6% trên nhóm có tiền căn ung thư nhưng không gợi ý HBOC và 1,2% trên nhóm hoàn toàn không có tiền căn ung thư của bản thân và gia đình. Tần suất 1,0% trên nhóm không có tiền căn gợi ý HBOC này tương đồng với kết quả 1,1% trong nghiên cứu của YunLiu trên 27.650 người gốc Hoa [10]. Tần suất thấp hơn giữa nhóm có tiền căn ung thư nhưng không gợi ý HBOC so với nhóm hoàn toàn không có tiền căn ung thư bản thân và gia đình trong nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu trên nhóm dân số Hy Lạp, Rumani

và Thổ Nhĩ Kỳ với tần suất mang gen đột biến lần lượt là 4,3% và 9,4% [11].

Phần lớn đột biến trên gen *BRCA1* (7/10) nằm tại vị trí quy định vùng đầu tận C của protein BRCA (BRCT) là vùng được bảo vệ cao và chịu trách nhiệm cho chức năng của protein BRCA1. Đột biến dịch khung hoặc vô nghĩa làm gián đoạn hoặc loại bỏ phần mã vùng BRCT thường được báo cáo làm tăng nguy cơ mắc ung thư [18]. Bên cạnh đó, vùng tập trung đột biến trên gen *BRCA1* dường như là duy nhất trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh với các báo cáo khác ở Hoa Kỳ [19], Hy Lạp [11], Ấn Độ [12] và Trung Quốc [20] ghi nhận đột biến gen không tập trung vào bất cứ vùng protein nào. Tuy nhiên kết luận này cần được chứng thực với số lượng các đột biến gen *BRCA1* lớn hơn trong các nghiên cứu tiếp theo. Biến thể phổ biến nhất trên gen *BRCA1* là NM\_007294.3:c5251C>T (p.Arg1751Ter) được xác định trên 3 người không có quan hệ huyết thống.

Giới hạn của nghiên cứu này là 167 người tự đăng ký tham gia vào chương trình tầm soát không thể chứng thực được tiền căn ung thư của bản thân và gia đình. Do đó, phân tích tỷ lệ mang gen đột biến trên nhóm người có và không có tiền căn ung thư có thể sẽ giảm độ chính xác. Thêm vào đó, phân tích của chúng tôi tập trung chủ yếu vào các đột biến gây bệnh đã được khuyến cáo từ các hướng dẫn lâm sàng hiện hành. Các biến thể không rõ chức năng (VUS) và biến thể mới có thể đặc trưng cho người Việt Nam hoặc có mối tương quan với lâm sàng không được báo cáo trong nghiên cứu này nên được đánh giá trong các nghiên cứu tiếp theo với phổ đột biến rộng và toàn diện hơn.

## 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp khái niệm đầu tiên về tần suất và phổ đột biến của Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền - HBOC trong quần thể người Việt Nam. Phát hiện này là nền tảng để gia tăng nhận thức cho cộng đồng và nhân viên y tế (NVYT) về HBOC và tầm quan trọng của tư vấn di truyền cũng như xét nghiệm gen bằng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới NGS ở Việt Nam. Thông tin di truyền giúp NVYT định hướng kế hoạch chăm sóc và quản lý bệnh nhân mắc HCS và có chương trình theo dõi chủ động hơn với người thân của những đối tượng này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209–49.
2. Rahner N, Steinke V. Hereditary Cancer Syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105:706–14.
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and

- Heritable Factors in the Causation of Cancer—Analyses of Cohorts of Twins From Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000; 343:78–85.
4. Yoshida R. Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC): Review of Its Molecular Characteristics, Screening, Treatment, and Prognosis. *Breast Cancer.* 2021; 28:1167–80.
  5. cdc.gov [homepage on the Internet]. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: A Guide for Patients and Their Families [updated 2016 Jan 11; cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/>
  6. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1. 2020 *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18:380–91.
  7. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2. 2019 *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17:1032–41.
  8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. *Genet Med.* 2015 May; 17(5):405-24.
  9. Abul-Husn NS, Soper ER, Odgis JA, Cullina S, Bobo D, Moscati A, et al. Exome Sequencing Reveals a High Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Founder Variants in a Diverse Population-Based Biobank. *Genome Med.* 2019; 12:2.
  10. Liu Y, Wang H, Wang X, Liu J, Li J, Wang X, et al. Prevalence and Reclassification of BRCA1 and BRCA2 Variants in a Large, Unselected Chinese Han Breast Cancer Cohort. *J Hematol Oncol.* 2021; 14:18.
  11. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of Hereditary Cancer Syndromes by Using a Panel of Genes: Novel and Multiple Pathogenic Mutations. *BMC Cancer.* 2019; 19:535.
  12. Kadri MSN, Patel KM, Bhargava PA, Shah FD, Badgujar NV, Tarapara BV, et al. Mutational Landscape for Indian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Cohort Suggests Need for Identifying Population Specific Genes and Biomarkers for Screening. *Front Oncol.* 2020; 10:568786.
  13. Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, Ohsumi S, Ohno S, Aoki D, et al. Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with *BRCA1/2*-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *NPJ Breast Cancer.* 2020 Jun 12; 6:25.
  14. Wen WX, Allen J, Lai KN, Mariapun S, Hasan SN, Ng PS, et al. Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2 in an Unselected Multiethnic Cohort of Asian Patients With Breast Cancer and Healthy Controls From Malaysia. *J Med Genet.* 2018; 55:97–103.
  15. Liede A, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Hum Mutat.* 2002 Dec; 20(6):413-24.
  16. Vu HA, Phu ND, Khuong LT, Hoa PH, Nhu BTH, Nhan VT, et al. Recurrent BRCA1 Mutation, But No BRCA2 Mutation, in Vietnamese Patients With Ovarian Carcinoma Detected With Next Generation Sequencing. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21:2331–5.
  17. Ginsburg OM, Dinh NV, To TV, Quang LH, Linh ND, Duong BT, et al. Family History, BRCA Mutations and Breast Cancer in Vietnamese Women. *Clin Genet.* 2011; 80:89–92.
  18. di Masi A, Gullotta F, Cappadonna V, Leboffe L, Ascenzi P. Cancer Predisposing Mutations in BRCT Domains. *IUBMB Life.* 2011; 63:503–12.
  19. Rosenthal SH, Sun W, Zhang K, Liu Y, Nguyen Q, Gerasimova A, et al. Development and Validation of a 34-Gene Inherited Cancer Predisposition Panel Using Next-Generation Sequencing. *BioMed Res Int.* 2020 Jan 22; 2020:3289023.
  20. Dong H, Chandratre K, Qin Y, Zhang J, Tian X, Rong C, et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variation in Chinese Han Population. *J Med Genet.* 2021; 58:565–9.