Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 12, 312-316

CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND BRCA1/2 MUTATION CHARACTERISTICS IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Vu Dinh Giap[1*], Cao Ba Loi[2], Dương Dinh Chinh[3], Doan Thi Hong Nhat[4]

[1]*Nghe An Oncology Hospital - Km 456, National Highway 1A, Vinh Hung Ward, Nghe An Province, Vietnam*
[2]*National Institue of Malariology Parastology and Entomology - 34 Trung Van, Dai Mo Ward, Hanoi City, Vietnam*
[3]*Vinh Medical University - 161 Nguyen Phong Sac, Truong Vinh Ward, Nghe An Province, Vietnam*

Received: 29/05/2026
Revised: 25/07/2026; Accepted: 04/08/2026

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and histopathological characteristics and BRCA1/2 mutation profiles in breast cancer patients treated at Nghe An Oncology Hospital.

Methods: A cross-sectional descriptive study with analytical components was conducted among 373 breast cancer patients treated at Nghe An Oncology Hospital between 2024 and 2025. High-risk patients underwent next-generation sequencing (NGS) to identify BRCA1/2 mutations.

Results: Tumors were more frequently located in the right breast (52.55%), with the upper outer quadrant being the most common tumor location (56.3%). Stage II disease accounted for the largest proportion of cases (54.4%). Invasive ductal carcinoma was the predominant histopathological type (83.9%), and histological grade II accounted for the majority of cases (77.47%). Luminal B/HER2-negative was the most common molecular subtype. BRCA1/2 genetic analysis identified pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants in 10 high-risk patients (9.7%), including four patients (3.9%) with BRCA1 variants and six (5.8%) with BRCA2 variants. The most frequently detected mutation was NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter), located in exon 11 of BRCA2. The P/LP variants identified in BRCA1 and BRCA2 were protein-truncating variants that were expected to affect the structure or function of the BRCA1/2 proteins. These variants were supported by strong evidence of pathogenicity according to the ACMG/AMP criteria, including PVS1 and PM2, and had been reported in ClinVar with multiple submissions or previously classified as pathogenic.

Conclusions: Breast cancer patients treated at Nghe An Oncology Hospital were predominantly diagnosed with stage II disease, and invasive ductal carcinoma was the most common histopathological type. Among 103 high-risk patients who underwent genetic testing, 10 (9.7%) carried P/LP variants in BRCA1/2, including four patients with BRCA1 variants and six with BRCA2 variants.

Keywords: Breast cancer; BRCA1; BRCA2; histopathology; Nghe An Oncology Hospital.

*Corresponding author
Email: xxx **Phone**: (+84) xxx **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD12.6370

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN BRCA Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Vũ Đình Giáp[1*], Cao Bá Lợi[2], Dương Đình Chỉnh[3],Đoàn Thị Hồng Nhật[4]

[1]Bệnh viện Ung bướu Nghệ An - Km 456, Quốc lộ 1A, P. Vinh Hưng, Tỉnh Nghệ An, Việt Nam
[2]Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung ương - 34 Trung Văn, P. Đại Mỗ, Tp. Hà Nội, Việt Nam
[3]Đại học Y khoa Vinh - 161 Nguyễn Phong Sắc, P. Trường Vinh, Tỉnh Nghệ An, Việt Nam

Ngày nhận: 29/05/2026
Ngày sửa: 25/07/2026; Ngày đăng: 04/08/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đặc điểm đột biến gen BRCA1/2 ở bệnh nhân ung thư vú điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 373 bệnh nhân ung thư vú điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An giai đoạn 2024–2025. Các trường hợp nguy cơ cao được thực hiện giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để xác định đột biến BRCA1/2.

Kết quả: Khối u gặp nhiều hơn ở vú phải (52,55%), vị trí thường gặp nhất là 1/4 trên ngoài (56,3%). Giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (54,4%). Ung thư biểu mô thể ống xâm lấn là thể mô bệnh học chủ yếu (83,9%), độ mô học II chiếm đa số (77,47%). Nhóm Luminal B/HER2 âm tính là phân nhóm thường gặp nhất. Kết quả phân tích gen BRCA1/2: Có 10 biến thể gây bệnh/có thể gây bệnh (P/LP) gen BRCA1 và BRCA2 gây bệnh ở 10 bệnh nhân khác nhau (chiếm tỷ lệ 9,7%), trong đó BRCA1 là 3,9%, BRCA2 là 5,8%. Đột biến gặp nhiều nhất là NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) trên exon 11 của BRCA2. Tỷ lệ đột biến gen BRCA1/2 ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao là 9,7%. Đột biến gặp nhiều nhất là NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) trên exon 11 của BRCA2. Biến thể LP gen BRCA1 và BRCA2 đều thuộc nhóm biến thể làm cắt cụt protein, ảnh hưởng trực tiếp đến cấu trúc hoặc chức năng BRCA1/2, và thường có bằng chứng phân loại mạnh hơn (thỏa mãn PVS1 + PM2) và đã được ghi nhận trên ClinVar với nhiều bản ghi hoặc đã có phân loại gây bệnh.

Kết luận: Người bệnh ung thư vú tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn II, thường gặp là ung thư biểu mô thể ống xâm lấn. Trong 103 bệnh nhân nguy cơ cao được xét nghiệm phát hiện 10 bệnh nhân mang biến thể P/LP gen BRCA1/2 (chiếm 9,7%), trong đó 4 biến thể P/LP gen BRCA1 và 6 biến thể P/LP gen BRCA2.

Từ khóa: Ung thư vú, BRCA1, BRCA2, mô bệnh học, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

1. 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 [1]. Đây là bệnh ung thư có diễn tiến tương đối chậm, tiên lượng tốt nếu được phát hiện sớm và điều trị đúng, kịp thời. Mặc dù căn nguyên bệnh chưa được xác định hoàn toàn, nhiều yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận như tuổi, giới, yếu tố nội tiết, tiền sử sản phụ khoa, chế độ dinh dưỡng, tiền sử gia đình và các yếu tố di truyền. Nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho rằng khoảng 10 - 15% ung thư vú có yếu tố gia đình [2]. Đặc biệt, đột biến gen BRCA1 và BRCA2 được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ mắc ung thư vú.

Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An là bệnh viện chuyên khoa ung bướu tuyến cuối khu vực Bắc Trung Bộ, giai đoạn 2019–2023, bệnh viện ghi nhận 24.098 trường hợp đến khám vì bệnh lý tuyến vú, trong đó có 1.360 ca ung thư vú mới được chẩn đoán; tỷ lệ mắc mới có xu hướng gia tăng trung bình khoảng 6,0% mỗi năm. Tuy nhiên, các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đột biến gen BRCA1/2 tại khu vực vẫn còn hạn chế. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả: Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đặc điểm đột biến gen BRCA1/2 ở bệnh nhân ung thư vú điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

373 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú lần đầu tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Bệnh nhân ung thư vú được xác định bằng mô bệnh học. Đồng ý tham gia nghiên cứu. Đối với nhóm xét nghiệm BRCA1/2, bệnh nhân cần có ít nhất một yếu tố nguy cơ cao như: tiền sử gia đình mắc ung thư vú/buồng trứng, HER2 dương tính, HR âm tính có hạch nách dương tính, ung thư vú bộ ba âm tính hoặc ≥ 4 hạch nách dương tính, đồng thời đồng ý lấy mẫu máu làm xét nghiệm NGS.

- *Tiêu chuẩn loại trừ*

+ Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối u tại cơ sở y tế khác;

+ Có mắc ung thư thứ 2 kèm theo.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2025.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

*Tác giả liên hệ
Email: xxx **Điện thoại:** (+84) xxx **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD12.6370

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật khám lâm sàng, xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch được thực hiện tại bệnh viện.

- Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) các gen BRCA1/2 được tiến hành tại La bô kỹ thuật cao di truyền Y Sinh học GENLAB, Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền.

2.6. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu và được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Tuân thủ các quy định trong nghiên cứu y sinh, các quy trình nghiên cứu, giữ bí mật về thông tin người bệnh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học bệnh nhân Ung thư vú

Bảng 1. Vị trí khối ung thư vú

Vị trí	n	%
Vú trái (1)	177	47,45
Vú phải (2)	196	52,55
Trên ngoài (1)	210	56,3
Trên trong (2)	80	21,4
Dưới ngoài (3)	33	8,8
Dưới trong (4)	22	5,9
Trung tâm (5)	28	7,5

Tỷ lệ ung thư vú bên trái và bên phải gần tương đương nhau với 47,45% và 52,55%.

Khối u ở vị trí trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,3%. Các vị trí trên trong, dưới ngoài, dưới trong và trung tâm chiếm lần lượt 21,45, 8,8%, 5,9% và 7,9%, p < 0,05.

Bảng 2. Phân loại theo giai đoạn bệnh (n =373)

Đặc điểm giai đoạn bệnh	n	%
0	17	4,6
I	60	16,1
II	203	54,4
III	80	21,4
IV	13	3,5
Tổng	373	100,0

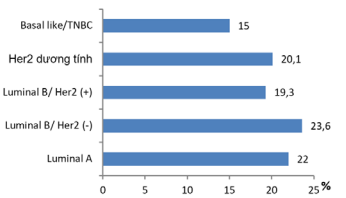
Bệnh nhân ở giai đoạn II chiếm cao nhất với tỷ lệ 54,4%.

Bảng 3. Phân loại các thể mô bệnh học và độ mô học (n =373)

Phân loại	n	%	Giá trị p
Thể mô bệnh học			
UT biểu mô thể ống xâm lấn (1)	313	83,9	(1: 2,3,4) < 0,01 (1: 5,6,7,8) < 0,01
UT biểu mô thể tiểu thùy xâm lấn (2)	7	1,89	
UT thể nội ống (3)	24	6,40	
UT biểu mô thể trội thành phần nội ống (4)	1	0,27	
UT biểu mô thể nhầy (5)	7	1,89	
UT biểu mô thể tủy (6)	7	1,89	
UT biểu mổ thể khác (7)	6	1,62	
Thể hỗn hợp (8)	8	2,14	
Tổng	373	100,0	
Độ mô học			
Độ 1 (1)	23	6,17	(2: 1, 3, 4) < 0,05
Độ 2 (2)	289	77,47	
Độ 3 (3)	13	3,49	
Không xác định (4)	48	12,87	
Tổng	373	100,0	

- Ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm tỷ lệ cao nhất, 83,9%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ UT biểu mô thể ống xâm lấn so với các thể khác, với p < 0,01.

- Độ mô học II chiếm ưu thế (p < 0,05).



Hình 1. Thể bệnh học theo phân loại mới

Thể mô bệnh học nhóm Luminal B/Her2 âm tính chiếm tỷ lệ cao nhất 23,6%. Không có sự khác biệt về thể bệnh theo phân loại mới với p > 0,05.

Bảng 4. Phân nhóm rủi ro ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St Gallen (2007)

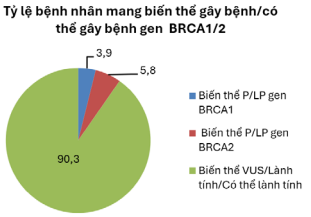
Phân nhóm rủi ro	n	%	Giá trị p
Nguy cơ thấp + trung bình (1)	170	45,58	> 0,05
Nguy cơ cao (2)	203	54,42	
Tổng	373	100,0	

Tỷ lệ người bệnh có yếu tố nguy cao (54,42%), trung bình (45,58%), sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

3.1. Đặc điểm đột biến gen BRCA1/2 trên nhóm bệnh nhân Ung thư vú nguy cơ cao

Trong 203 bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao đủ tiêu chuẩn, có 103 bệnh nhân đồng ý lấy máu xét nghiệm phân tích đột biến gen BRCA1/2 bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), kết quả như sau:

Nhận xét Hình 2: 10 bệnh nhân (9,7%) mang biến thể P/LP ở ít nhất một trong hai gen.Trong đó, 4 bệnh nhân biến thể P/LP gen BRCA1 (3,9%) và 6 bệnh nhân biến thể P/LP BRCA2 (5,8%).



Hình 2. Tỷ lệ mang đột biến gen BRCA1/2

Bảng 5. Đặc điểm và phiên giải các biến thể gây bệnh/có thể gây bệnh trên gen BRCA1

Tên biến thể						
n	Loại biến thể	Vị trí biến thể	Exon	Tần số allen	Tiêu chí ACMG	Báo cáo trên Clinvar
NM_007294.4:c.5335del (p.Gln1779Asnfs*14)						
1	Dịch khung	Vùng mã hóa (Miền BRCT)	21	0%	PVS1 + PM2	6 bản ghi
NM_007294.4:c.949C>T (p.Gln317Ter)						
1	Vô nghĩa	Vùng mã hóa	10	0%	PVS1 + PM2	5 bản ghi
NM_007294.4:c.66dup (p.Glu23Argfs*18)						
1	Dịch khung	Vùng mã hóa (miền RING)	2	< 0.001%	PVS1 + PM2	11 bản ghi
NM_007294.4:c.872_873del (p.Leu291Serfs*3)						
1	Dịch khung	Vùng mã hóa	10	0%	PVS1 + PM2	Chưa được báo cáo

Trong 4 bệnh nhân mang biến thể gây bệnh/có thể gây bệnh trên gen BRCA1, ghi nhận 4 biến thể khác nhau, gồm 3 biến thể dịch khung và 1 biến thể vô nghĩa, đều dự đoán gây cắt cụt protein. Tất cả các biến thể đều nằm trong vùng mã hóa, trong đó 2 biến thể ở exon 10, 1 biến thể thuộc miền RING và 1 biến thể thuộc miền BRCT. Các biến thể có tần số alen rất thấp trong quần thể và thỏa mãn các tiêu chí PVS1+PM2; 3 biến thể đã được ghi nhận trên ClinVar, trong khi 1 biến thể chưa được báo cáo.

Bảng 6. Đặc điểm và phiên giải các biến thể gây bệnh/có thể gây bệnh trên gen BRCA2

Tên biến thể						
n	Loại biến thể	Vị trí biến thể	Exon	Tần số allen	Tiêu chí ACMG	Báo cáo trên Clinvar
NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter)						
4	Vô nghĩa	vùng mã hóa	11	0%	PVS1 + PM2	5 bản ghi
NM_000059.4:c.5641_5644del (p.Lys1881fs*27)						
1	Dịch khung	vùng mã hóa	11	0%	PVS1 + PM2	5 bản ghi
NM_000059.4:c.5617del (p.Val1873Ter)						
1	Vô nghĩa	vùng mã hóa	11	0%	PVS1 + PM2	2 bản ghi

Trong 6 bệnh nhân mang biến thể có thể gây bệnh trên gen BRCA2, ghi nhận 3 biến thể khác nhau, gồm 2 biến thể vô nghĩa và 1 biến thể dịch khung, đều gây cắt cụt protein. Cả 3 biến thể đều thuộc exon 11; trong đó c.6490C>T gặp ở 4 bệnh nhân. Các biến thể đều có tần số alen rất thấp, thỏa mãn tiêu chí PVS1, PM2 và đã được ghi nhận trên ClinVar.

4. BÀN LUẬN

Khối u xuất hiện ở vú phải chiếm 52,55% , trong khi vú trái chiếm 47,45%, (p > 0,05). Sự phân bố khối u giữa hai vú trong nhóm nghiên cứu tương đối đồng đều. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mắc ung thư vú giữa hai bên [3]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn lại ghi nhận xu hướng ung thư vú xuất hiện ở vú trái nhiều hơn so với vú phải, chưa rõ cơ chế [3].

Trong nghiên cứu, khối u vú gặp nhiều nhất ở vị trí 1/4 trên ngoài (56,3%), (p < 0,05). Điều này khẳng định phân bố khối u trong tuyến vú không đồng đều và có xu hướng tập trung chủ yếu ở vùng trên ngoài. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Điều này được giải thích bởi mật độ mô tuyến vú tập trung nhiều ở vùng trên ngoài, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của các tổn thương ác tính [4].

Giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (54,4%) cho thấy phần lớn bệnh nhân được phát hiện khi khối u đã đạt kích thước trung bình. Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu khác, thường gặp giai đoạn II trong ung thư vú, đặc biệt tại các quốc gia đang phát triển nơi chương trình tầm soát chưa được triển khai rộng rãi [4]. Nghiên cứu ghi nhận 96,5% bệnh nhân không có di căn xa (M0). Theo nhiều nghiên cứu, tỷ lệ di căn xa tại thời điểm chẩn đoán thường dao động 3–10% tùy quần thể nghiên cứu, do đó kết quả của chúng tôi phù hợp với xu hướng chung.

Ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm tỷ lệ cao nhất 83,9% (p < 0,01). Nhiều nghiên cứu cho thấy ung thư biểu mô ống xâm lấn là thể mô bệnh học phổ biến nhất của ung thư vú, chiếm 70–80% các trường hợp [4]. Trong nghiên cứu, độ mô học độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 77,47% (p < 0,05). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu, đa số các trường hợp ung thư vú có độ mô học trung bình (grade 2), phản ánh mức độ biệt hóa trung gian của tế bào ung thư [5].

Phân nhóm phân tử phổ biến nhất là Luminal B/Her2 âm tính (23,6%), tiếp theo là Luminal A (22,0%), Her2 dương tính (20,1%), Luminal B/Her2 dương tính (19,3%) và Basal-like (15,0%). Sự khác biệt về tỷ lệ giữa các thể bệnh không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Kết quả này cho thấy sự phân bố tương đối đồng đều giữa các phân nhóm trong quần thể nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu của Somal và CS (2023) trên 1.625 bệnh nhân ung thư vú cho thấy Luminal B/Her2 âm tính chiếm 23,93%, Luminal B/Her2 dương tính 17,78%, Luminal A 15,69%, Her2 dương tính 15,26% và triple-negative 27,32% [6].

Trong nghiên cứu, nhóm nguy cơ thấp và trung bình chiếm 45,58%, nhóm nguy cơ cao chiếm nhiều hơn với 54,42% (theo phân loại của hội nghị đồng thuận ST Gellen).Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phân nhóm nguy cơ đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá tiên lượng và lựa chọn chiến lược điều trị cho bệnh nhân ung thư vú [4], [5].

Tỷ lệ phát hiện đột biến BRCA1/2 trong nhóm nguy cơ cao là 9,7%. Tỷ lệ này tương đồng với các nghiên cứu trong nước như Nguyễn Lưu Hồng Đăng và cs (2022) ghi nhận khoảng 5–10%; Phạm Hồng Khoa và cs (2022) là 9,8%, nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Trung Toàn và cs (2023) với 30,8% do lựa chọn nhóm bệnh nhân nguy cơ cao là những bệnh nhân có yếu tố gia đình liên quan đến ung thư vú [4], [5], [7].

Đặc điểm nổi bật là toàn bộ các biến thể LP gen BRCA1 và BRCA2 đều thuộc nhóm biến thể làm cắt cụt protein, gồm biến thể vô nghĩa và dịch khung. Đây là các nhóm biến tạo mã kết thúc sớm, dẫn đến protein BRCA1/2 bị cắt cụt hoặc mRNA bị thoái hóa qua cơ chế phân rã qua trung gian vô nghĩa (NMD: nonsense-mediated decay).

Biến thể c.66dup (p.Glu23Argfs18) nằm trong miền RING của BRCA1, gây dịch khung sớm và làm mất phần lớn protein, phù hợp với cơ chế mất chức năng [8]. Biến thể c.5335del (p.Gln1779Asnfs14) nằm trong miền BRCT,

vùng chức năng quan trọng trong đáp ứng và sửa chữa tổn thương DNA [9]. Hai biến thể c.949C>T (p.Gln317Ter) và c.872_873del (p.Leu291Serfs*3) nằm ở exon 10, tuy không thuộc trực tiếp miền RING hay BRCT nhưng đều gây cắt cụt sớm, làm mất các miền chức năng phía sau của BRCA1, qua đó ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng protein.

Bên cạnh đó, BRCA2 là gen tham gia sửa chữa đứt gãy DNA mạch đôi qua tái tổ hợp tương đồng, tuyển mộ RAD51 và duy trì ổn định hệ gen. Việc cả 3 biến thể có thể gây bệnh đều nằm ở exon 11 là điểm đáng chú ý. Exon 11 là exon lớn nhất của BRCA2, mã hóa vùng chứa nhiều BRC repeats, các motif có vai trò tương tác với RAD51. Các BRC repeats của BRCA2 giúp điều hòa RAD51 trong quá trình sửa chữa DNA bằng tái tổ hợp tương đồng [10]. Ngoài ra, các biến thể cắt cụt tại vùng exon 11 sẽ làm mất các miền chức năng phía sau, đặc biệt là miền gắn DNA ở đầu C của BRCA2, gồm helical domain và các OB folds, trải dài khoảng acid amin 2482-3184 [11]. Do đó, dù điểm cắt cụt nằm trước hay sau một số BRC repeats, hậu quả chung vẫn là mất phần lớn cấu trúc chức năng phía sau của protein.

Nhóm biến thể có thể gây bệnh gen BRCA1/2 thường thỏa mãn PVS1 + PM2_supporting, vì đây là các biến thể vô nghĩa/dịch khung trong gen mà mất chức năng là cơ chế gây bệnh đã biết. Theo ACMG/AMP và hướng dẫn của ClinGen/ENIGMA, PVS1 áp dụng cho biến thể null như vô nghĩa, dịch khung, vị trí splice ±1/±2 hoặc mất exon trong gen có cơ chế mất chức năng đã được xác lập [12].

Các biến thể BRCA1/2 có thể gây bệnh đa số đã được ghi nhận trên ClinVar với nhiều bản ghi. Đây là bằng chứng hỗ trợ quan trọng, đặc biệt nếu bản ghi có mức đánh giá cao như nhiều submitter đồng thuận hoặc đánh giá của chuyên gia. Tuy nhiên, số lượng bản ghi trên ClinVar không tự động quyết định biến thể là gây bệnh; nó chỉ là nguồn tham khảo tổng hợp. ClinVar là cơ sở dữ liệu công khai tổng hợp mối liên quan giữa biến thể và ý nghĩa lâm sàng, nhưng phân loại có thể thay đổi theo thời gian khi có thêm dữ liệu.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 373 bệnh nhân Ung thư vú: Bệnh chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn II 54,4%, ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm 83,9%. Tỷ lệ đột biến gen BRCA1/2 ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao là 9,7%. Đột biến gặp nhiều nhất là NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) trên exon 11 của BRCA2. Biến thể LP gen BRCA1 và BRCA2 đều thuộc nhóm biến thể làm cắt cụt protein, ảnh hưởng trực tiếp đến cấu trúc hoặc chức năng BRCA1/2, và thường có bằng chứng phân loại mạnh hơn (thỏa mãn PVS1 + PM2 và đã được ghi nhận trên ClinVar với nhiều bản ghi hoặc đã có phân loại gây bệnh. Về mặt thực hành, nhóm P/LP có thể được sử dụng trong tư vấn di truyền, xét nghiệm người thân và định hướng quản lý nguy cơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] H. Sung 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, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

[2] V. Barili et al., “Genetic Basis of Breast and Ovarian Cancer: Approaches and Lessons Learnt from Three Decades of Inherited Predisposition Testing,” Genes (Basel), vol. 15, no. 2, p. 219, Feb. 2024, doi: 10.3390/genes15020219.

[3] Y. Feng et al., “Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis,” Genes Dis, vol. 5, no. 2, pp. 77–106, May 2018, doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

[4] Phạm H. K., Mai T. Đ., and Dương M. L., “ĐÁNH GIÁ ĐỘT BIẾN GEN BRCA1, BRCA2 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN K,” VMJ, vol. 519, no. 2, Nov. 2022, doi: 10.51298/vmj.v519i2.3677.

[5] Toàn T. T., Lan T. T. H., Linh N. T. T., Linh V. D., and Quang N. N., “BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN BRCA1/2 TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN THẾ HỆ MỚI TẠI BỆNH VIỆN K, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 521, trang 255-262.,” 2022.

[6] Somal R và cs. (2023). Molecular subtypes of breast cancer and clinicopathological characteristics in breast cancer patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.

[7] Đăng N. L. H. et al., “Tần suất và phổ đột biến gen của Hội chứng ung thư vú và buồng trứng di truyền trên quần thể người Việt Nam,” 1, vol. 20, no. 3, pp. 130–135, Oct. 2022, doi: 10.46755/vjog.2022.3.1433.

[8] X. Yu, C. C. S. Chini, M. He, G. Mer, and J. Chen, “The BRCT domain is a phospho-protein binding domain,” Science, vol. 302, no. 5645, pp. 639–642, Oct. 2003, doi: 10.1126/science.1088753.

[9] M. Rodriguez, X. Yu, J. Chen, and Z. Songyang, “Phosphopeptide binding specificities of BRCA1 COOH-terminal (BRCT) domains,” J Biol Chem, vol. 278, no. 52, pp. 52914–52918, Dec. 2003, doi: 10.1074/jbc.C300407200.

[10] M. K. K. Shivji, O. R. Davies, J. M. Savill, D. L. Bates, L. Pellegrini, and A. R. Venkitaraman, “A region of human BRCA2 containing multiple BRC repeats promotes RAD51-mediated strand exchange,” Nucleic Acids Res, vol. 34, no. 14, pp. 4000–4011, 2006, doi: 10.1093/nar/gkl505.

[11] P. R. Andreassen, J. Seo, C. Wiek, and H. Hanenberg, “Understanding BRCA2 Function as a Tumor Suppressor Based on Domain-Specific Activities in DNA Damage Responses,” Genes (Basel), vol. 12, no. 7, p. 1034, Jul. 2021, doi: 10.3390/genes12071034.

[12] M. T. Parsons et al., “Evidence-based recommendations for gene-specific ACMG/AMP variant classification from the ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Variant Curation Expert Panel,” Am J Hum Genet, vol. 111, no. 9, pp. 2044–2058, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.ajhg.2024.07.013.