Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 13, 263-268

IDENTIFY *BRCA1/BRCA2* GENE MUTATIONS ASSOCIATED WITH BREAST CANCER IN INDIVIDUALS AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

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

[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: 18/07/2026; Accepted: 16/09/2026

ABSTRACT

Objective: To identify *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations and analyze their associated factors among high-risk breast cancer patients at Nghe An Oncology Hospital.

Methods: An analytical cross-sectional study was conducted on 103 high-risk breast cancer patients. Study period: from January 2024 to December 2025. Laboratory technique: Peripheral blood samples were utilized, and next-generation sequencing (NGS) was applied to investigate the *BRCA1/2* genes. Data analysis: Variants were classified according to their clinical significance; the associations between mutation status and disease stage, as well as receptor expression (ER, PR, HER2), were analyzed using odds ratios (OR), 95% confidence intervals (95% CI), and p-values.

Results: Among high-risk breast cancer patients evaluated at Nghe An Oncology Hospital, the detection rate of likely pathogenic (LP) *BRCA1/2* variants was 9.7%. The identified variants were mainly nonsense and frameshift variants, all predicted to result in truncated proteins. The most frequent variant was *BRCA2*:c.6490C>T(p.Gln2164Ter), detected in 4 of 10 patients carrying LP variants. Most variants had previously been reported in ClinVar; notably, *BRCA1*:c.872_873del (p.Leu291Serfs*3) had not been documented in this database at the time of analysis. Patients carrying LP *BRCA1/2* variants were more likely to have HER2-negative and triple-negative breast cancer phenotypes than non-carriers, with odds ratios of 4.86 and 5.47, respectively; the corresponding p-values were 0.048 and 0.015.

Conclusions: In this cohort of high-risk breast cancer patients, the prevalence of LP *BRCA1/2* variants was 9.7%, with truncating variants predominating. *BRCA2* c.6490C>T (p.Gln2164Ter) was the most frequent variant, while *BRCA1* c.872_873del (p.Leu291Serfs*3) had not been reported in ClinVar at the time of analysis. LP *BRCA1/2* variant carriers were more likely to present with HER2-negative and triple-negative phenotypes.

Keywords: Breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, next-generation sequencing, high-risk patients.

*Corresponding author
Email: xxx **Phone**: (+84) xxx **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD13.6508

XÁC ĐỊNH CÁC ĐỘT BIẾN GEN BRCA1, BRCA2 LIÊN QUAN VỚI CÁC TÌNH TRẠNG UNG THƯ VÚ Ở ĐỐI TƯỢNG NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

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

[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]Trường Đại học Y khoa Vinh - 161 Nguyễn Phong Sắc, P. Trường Vinh, Tỉnh Nghệ An, Việt Nam

Ngày nhận: 29/05/2026
Ngày sửa: 18/07/2026; Ngày đăng: 16/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các đột biến gen *BRCA1*, *BRCA2* và phân tích một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, tiến hành trên 103 bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2025. Kỹ thuật xét nghiệm: dùng mẫu máu ngoại vi và áp dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để khảo sát các gen *BRCA1/2*. Phân tích số liệu: các biến thể được phân loại theo ý nghĩa lâm sàng; mối liên quan giữa tình trạng đột biến với ung thư vú thể tam âm và tình trạng HER2 được phân tích bằng tỷ suất chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (95%CI) và giá trị p.

Kết quả: Trong nhóm bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao được khảo sát tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, tỷ lệ phát hiện biến thể *BRCA1/2* có thể gây bệnh là 9,7%. Các biến thể ghi nhận chủ yếu thuộc nhóm biến thể vô nghĩa và dịch khung, đều được dự đoán gây cắt cụt protein. Trong đó, biến thể *BRCA2*:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) là biến thể gặp nhiều nhất, được phát hiện ở 4/10 bệnh nhân mang biến thể có thể gây bệnh. Phần lớn các biến thể đã được ghi nhận trên ClinVar; riêng biến thể *BRCA1*:c.872_873del (p.Leu291Serfs*3) chưa được báo cáo trong cơ sở dữ liệu này tại thời điểm phân tích. Đáng chú ý, bệnh nhân mang biến thể *BRCA1/2* có thể gây bệnh có khả năng thuộc nhóm HER2 âm tính và ung thư vú thể tam âm cao hơn so với nhóm không mang biến thể, với OR lần lượt là 4,86 và 5,47; p tương ứng là 0,048 và 0,015.

Kết luận: Tỷ lệ phát hiện biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh trên gen *BRCA1/2* ở nhóm bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An là 9,7%. Các biến thể ghi nhận chủ yếu là biến thể gây cắt cụt protein, gồm biến thể vô nghĩa và dịch khung; trong đó *BRCA2*:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) là biến thể gặp nhiều nhất. Bệnh nhân mang biến thể *BRCA1/2* gây bệnh/có khả năng gây bệnh có xu hướng liên quan với kiểu hình HER2 âm tính và ung thư vú thể tam âm.

Từ khóa: Ung thư vú, *BRCA1*, *BRCA2*, giải trình tự gen thế hệ mới, yếu tố nguy cơ cao.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là gánh nặng bệnh tật hàng đầu ở nữ giới trên toàn cầu cũng như ở Việt Nam [1]. Trong đó, yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng, đặc biệt là các đột biến trên hai gen sửa chữa đứt gãy sợi đôi *BRCA1* và *BRCA2*. Đây là những gen quan trọng trong cơ chế sửa chữa DNA qua tái tổ hợp tương đồng. Khi bị đột biến, chúng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc ung thư vú và buồng trứng, đồng thời liên quan đến các thể bệnh có tiên lượng xấu như ung thư vú bộ ba âm tính.

Xác định đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS có ý nghĩa trong tư vấn di truyền, dự phòng và cá thể hóa điều trị. Tuy nhiên, dữ liệu về đặc điểm đột biến gen này tại khu vực Bắc Trung Bộ vẫn còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ đột biến *BRCA1/2* và phân tích các yếu tố liên quan trên nhóm bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát cắt ngang trên mẫu chọn.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Khám lâm sàng, thu thập thông tin bệnh nhân tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An. Xét nghiệm giải trình tự gen *BRCA1/BRCA2* tại labo kỹ thuật cao di truyền y sinh học GENLAB, Viện Công nghệ ADN và Phân tích di truyền.

Thời gian: từ 01/01/2024 đến 31/12/2025.

2.3. Đối tượng nghiên cứu, cỡ mẫu

Bệnh nhân khám và điều trị Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú và có một trong các tiêu chuẩn sau:

+ Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc buồng trứng.

+ Hạch nách dương tính (1-3 hạch) và HR âm tính.

+ Ung thư vú có bộ 3 âm tính (ER, PR và Her 2).

+ Hạch nách dương tính (≥ 4 hạch).

Trong 373 bệnh nhân ung thư vú được sàng lọc, chúng tôi chọn được 103 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí lựa chọn và đồng ý tham gia nghiên cứu và làm xét nghiệm đột biến gen BRCA.

2.4. Kỹ thuật xét nghiệm

DNA được tách chiết từ mẫu máu tĩnh mạch bằng DNA

*Tác giả liên hệ
Email: xxx **Điện thoại**: (+84) xxx **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD13.6508

GeneJET Whole Blood Genomic. Thư viện DNA được chuẩn bị bằng NEBNext® Ultra™ II FS DNA Library Prep Kit và gắn barcode bằng NEBNext® Multiplex Oligos for Illumina® Dual Index Primers Set 1. Thư viện được làm sạch/chọn kích thước bằng KAPA Pure Beads và định lượng bằng Quantus Fluorometer với QuantiFluor® dsDNA System. Khóa các trình tự không đặc hiệu bằng xGen Lockdown Reagents. Các vùng gen mục tiêu được làm giàu bằng phương pháp lai bắt sử dụng xGen® Universal Blockers-TS Mix và xGen Predesigned Gene Capture Pools. Sau đó 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).

Dữ liệu giải trình tự được kiểm soát chất lượng bằng FastQC, sau đó căn chỉnh với bộ gen tham chiếu người GRCh38 bằng BWA, phát hiện và chú giải biến thể trên các gen mục tiêu. Chỉ các mẫu đạt tiêu chuẩn chất lượng, gồm tỷ lệ base đạt Q30, độ phủ trung bình tối thiểu 200×, mới được đưa vào phân tích. Các biến thể được chú giải, đối chiếu với cơ sở dữ liệu tham chiếu như ClinVar và phân tích ảnh hưởng lên trình tự protein nhằm xác định các biến thể có ý nghĩa lâm sàng.

Các biến thể phần mềm gọi được chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng gây bệnh của biến thể dựa trên "Các khuyến nghị dựa trên bằng chứng về phân loại biến thể ACMG/AMP cụ thể cho từng gen từ Hội đồng chuyên gia về phân loại biến thể ClinGen ENIGMA *BRCA1* và *BRCA2*"[2]. Chỉ những biến thể được phân loại gây bệnh, có thể gây bệnh, chưa rõ chức năng được báo cáo trong nghiên cứu của chúng tôi, các biến thể lành tính, có khả năng lành tính không được báo cáo trong nghiên cứu.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Thông tin bệnh nhân, kết quả xét nghiệm được mã hoá, nhập liệu, xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Bệnh nhân được giải thích về mục đích nghiên cứu, quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu, tự nguyện tham gia và có quyền không tham gia nghiên cứu bất kì lúc nào, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị tiếp theo của bệnh nhân.

- Bảo mật thông tin riêng liên quan tới đối tượng nghiên cứu. Đề tài nghiên cứu thực hiện vì mục đích khoa học, không vì mục đích khác.

- Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phát hiện đột biến gen BRCA được xây dựng chiến lược điều trị cá thể hóa bằng các thuốc miễn dịch, ngoài ra theo dõi dự phòng ung thư vú đối bên, ung thư buồng trứng và được tư vấn di truyền ung thư vú cho người thân trong gia đình.

- Đề tài đã thông qua Hội đồng y đức của Bệnh viện.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ các biến thể trên gen *BRCA1/2*

Bảng 1. Tỷ lệ các biến thể trên gen *BRCA1* và *BRCA2*

Nhóm bệnh nhân	Số BN	Tỷ lệ
Có biến thể có thể gây bệnh (LP)	10	9,7%
Chỉ có VUS	32	31,1%
Chỉ có biến thể lành tính/có khả năng lành tính (B/LB)	61	59,2%
Tổng	103	100%

Trong số 103 bệnh nhân được xét nghiệm đồng thời *BRCA1* và *BRCA2*, có 10 bệnh nhân (9,7%) mang biến thể có thể gây bệnh ở ít nhất một trong hai gen.

3.2. Đặc điểm các biến thể gây bệnh/ có thể gây bệnh gen *BRCA1/2*

Bảng 2. Đặc điểm biến thể gen *BRCA1*

STT	Tên biến thể	n	Loại biến thể	Vị trí biến thể	Exon
1	NM_007294.4:c.5335del (p.Gln1779Asnfs*14)	1	Dịch khung	Vùng mã hóa (Miền BRCT)	21
2	NM_007294.4:c.949C>T (p.Gln317Ter)	1	Vô nghĩa	Vùng mã hóa	10
3	NM_007294.4:c.66dup (p.Glu23Argfs*18)	1	Dịch khung	Vùng mã hóa (miền RING)	2
4	NM_007294.4:c.872_873del (p.Leu291Serfs*3)	1	Dịch khung	Vùng mã hóa	10

n: số bệnh nhân mang biến thể

Trong số 4 bệnh nhân mang biến thể có thể gây bệnh gen *BRCA1*, có 4 biến thể khác nhau được phát hiện. Trong đó có 3 biến thể dịch khung và 1 biến thể vô nghĩa, đều được dự đoán gây cắt cụt protein. Cả 4 biến thể thuộc vùng mã hóa, trong đó 2 biến thể nằm trên exon 10; 1 biến thể thuộc miền RING, thuộc exon 2, 1 biến thể thuộc miền BRCT thuộc exon 21.

Bảng 3. Phiên giải các biến thể gen *BRCA1*

STT	Tên biến thể	Tần số allen	Phân loại	Tiêu chí ACMG	Báo cáo trên Clinvar	Công cụ dự đoán
1	NM_007294.4:c.5335del (p.Gln1779Asnfs*14)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	6 bản ghi	-
2	NM_007294.4:c.949C>T (p.Gln317Ter)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	5 bản ghi	Bayesdel: 0.57 DAN: 1
3	NM_007294.4:c.66dup (p.Glu23Argfs*18)	< 0.001%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	11 bản ghi	-
4	NM_007294.4:c.872_873del (p.Leu291Serfs*3)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	Chưa được báo cáo	-

4 biến thể gây bệnh đều có tần số allen trong quần thể thấp, thỏa mãn các tiêu chí PVS1 và PM2, có 3 biến thể đã được ghi nhận với nhiều bản ghi được báo cáo trên Clinvar, 1 biến thể chưa được báo cáo. Biến thể NM_007294.4:c.949C>T có các công cụ dự đoán tin sinh dự báo ảnh hưởng chức năng protein.

Bảng 4. Đặc điểm biến thể trên gen *BRCA2*

STT	Tên biến thể	n	Loại biến thể	Vị trí biến thể	Exon
1	NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter)	4	Vô nghĩa	vùng mã hóa	11
2	NM_000059.4:c.5641_5644del (p.Lys1881fs*27)	1	Dịch khung	vùng mã hóa	11
3	NM_000059.4:c.5617del (p.Val1873Ter)	1	Vô nghĩa	vùng mã hóa	11
	Tổng	6			

Trong số 6 bệnh nhân mang biến thể *BRCA2* phân loại có thể gây bệnh, chúng tôi quát sát thấy 3 biến thể khác nhau. Trong đó có 2 biến thể vô nghĩa, 1 biến thể dịch khung, đều được dự đoán gây cắt cụt protein. Cả 3 biến thể này đều nằm trong vùng coding và thuộc exon 11. Biến thể c.6490C>T xuất hiện ở 4 bệnh nhân khác nhau.

Bảng 5. Phiên giải biến thể gen *BRCA1/2*

STT	Tên biến thể	Tần số alen	Phân loại	Tiêu chí ACMG	Báo cáo trên Clinvar	Công cụ dự đoán
1	NM_000059.4:c.6490C>T (p.Gln2164Ter)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	5 bản ghi	BayesDel: 0,28 (moderate) DANN: 0,99 MT: 1
2	NM_000059.4:c.5641_5644del (p.Lys1881Glnfs*27)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	5 bản ghi	
3	NM_000059.4:c.5617del (p.Val1873*)	0%	Có khả năng gây bệnh	PVS1+PM2_supporting	2 bản ghi	-

Các biến thể phân loại có khả năng gây bệnh trên gen *BRCA2* đều có tần số alen thấp (0%), thỏa mãn các tiêu chí PVS1 và PM2 theo ACMG, và đều đã được báo cáo trên clinvar. Biến thể NM_000059.4:c.6490C>T có các công cụ tin sinh dự đoán có khả năng gây ảnh hưởng có hại lên protein, các biến thể khác không áp dụng.

3.3. Mối liên quan giữa đột biến *BRCA1*,2 và thể tam âm, tình trạng HER2

Bảng 6. Đột biến gen *BRCA1/2* và tình trạng HER2

Kiểu hình (Her2/neu)	Mang biến thể LP *BRCA1/2* n(%)	Không mang biến thể LP *BRCA1/2* n(%)	Tổng n(%)	OR p
Âm tính	8(7,8)	42(40,8)	50(48,5)	OR=4,86 (CI 95%: 0,98-24,12) p=0.048
Dương tính	2(1,9)	51(49,5)	53(51,5)	
Tổng	10(9,7)	93(90,3)	103(100)	

Bệnh nhân UTV HER2 âm tính có khả năng mang biến thể LP gen *BRCA1/2* cao gấp 4,86 lần so với bệnh nhân UTV Her 2 dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,05

Bảng 7. Đột biến gen *BRCA1/2* và ung thư vú thể tam âm

Kiểu hình	Mang biến thể LP *BRCA1/2* n(%)	Không mang biến thể LP *BRCA1/2* n(%)	Tổng n(%)	OR p
UTV thể tam âm	6 (5,8)	20 (19,4)	26 (25,2)	OR=5,475 (CI: 1,407 – 21,298) 0.015
UTV không phải thể tam âm	4 (3,9)	73 (70,9)	77 (74.8)	
Tổng	10(9,7)	93(90,3)	103(100)	

Bệnh nhân UTV thể tam âm có khả năng mang biến thể LP gen *BRCA1/2* cao gấp 5,47 lần so với những bệnh nhân UTV không phải thể tam âm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ các biến thể trên gen *BRCA1/2*

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 103 bệnh nhân, phát hiện 10 bệnh nhân mang biến thể có thể gây bệnh gen *BRCA1/2*, với 7 loại biến thể khác nhau. Kết quả cho thấy tỷ lệ mang đột biến gen *BRCA1/2* ở nhóm đối tượng nghiên cứu là 9,7%, tương đồng với các nghiên cứu trong nước trước đó của Nguyễn Lưu Hồng Đăng (khoảng 5-10%) và Phạm Hồng Khoa (9,8%), đồng thời cũng nằm trong phổ tỷ lệ được y văn quốc tế ghi nhận (4,4-8,1%) [3],[4]. Trong tổng số 10 ca đột biến được ghi nhận, có 4 mẫu mang đột biến *BRCA1* (chiếm 3,87%) và 6 mẫu mang đột biến *BRCA2* (chiếm 5,83%).

4.2. Đặc điểm các biến thể gen *BRCA1/2*

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.Glu23Argfs*18) gen *BRCA1* nằm rất sớm ở đầu N của protein, thuộc vùng RING domain. Theo đặc tả của ClinGen/ENIGMA *BRCA1/2* VCEP, miền RING của *BRCA1* nằm trong khoảng acid amin 2-101, trong khi miền BRCT nằm ở vùng acid amin 1650-1857. Miền RING có vai trò quan trọng trong tương tác *BRCA1*-BARD1 và hoạt tính E3 ubiquitin ligase, liên quan đến chức năng sửa chữa DNA và duy trì ổn định nhiễm sắc thể [5]. Vì vậy, biến thể dịch khung tại vị trí p.Glu23 làm mất gần như toàn bộ miền RING và phần còn lại của protein, phù hợp với cơ chế mất chức năng.

Biến thể c.5335del (p.Gln1779Asnfs*14) nằm ở vùng C tận cùng của *BRCA1*, thuộc miền BRCT. Miền BRCT là vùng chức năng quan trọng giúp *BRCA1* tương tác với các phosphoprotein trong đáp ứng tổn thương DNA, điều hòa checkpoint chu kỳ tế bào và sửa chữa DNA. Các biến thể làm mất hoặc phá vỡ miền BRCT có thể làm suy giảm chức năng ức chế khối u của *BRCA1* [6].

Hai biến thể c.949C>T (p.Gln317Ter) và c.872_873del (p.Leu291Serfs*3) nằm ở exon 10 - exon lớn nhất của *BRCA1*. Đây là vùng mã hóa phía trước các miền chức năng lớn ở đầu C, không thuộc trực tiếp miền RING hay BRCT theo phân vùng acid amin. Tuy nhiên, điều này không làm giảm ý nghĩa bệnh học, vì cả hai đều là biến thể cắt cụt sớm, dự kiến làm mất các vùng chức năng phía sau của *BRCA1*, bao gồm miền coiled-coil và miền BRCT.

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 [7]. 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 [8]. 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 [2].

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.

3. Mối liên quan giữa đột biến gen *BRCA1/2* với UTV thể tam âm và tình trạng HER2

Kết quả nghiên cứu ghi nhận đột biến *BRCA1/2* thường có tỷ lệ xuất hiện cao hơn ở nhóm ung thư vú thể tam âm cũng như biểu hiện HER2 âm tính.

Ở thụ thể HER2, người mang biến thể *BRCA1/2* có tỷ lệ HER2 âm tính cao gấp 4,86 lần so với nhóm HER2 dương tính (p=0,048). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Tomasello và cộng sự, tỷ lệ HER2 dương tính trong ung thư vú ở người mang biến thể gây bệnh *BRCA1/2* nhìn chung thấp, chỉ khoảng 9,1%; trong loạt đơn trung tâm của nghiên cứu này, HER2 dương tính gặp ở 5,4% bệnh nhân mang *BRCA1* và 9,5% bệnh nhân mang *BRCA2* [9].

Mối liên quan rõ nhất khi xét đến ung thư vú thể tam âm (TNBC). Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận khả năng TNBC ở những người mang biến thể LP gen *BRCA1/2* cao gấp 5,47 lần so với những người không mang biến thể LP gen *BRCA1/2* (p=0,015). Nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với phân tích gộp của Chen và cộng sự trên 16 nghiên cứu, gồm 46.870 bệnh nhân ung thư vú, cho thấy bệnh nhân mang biến thể *BRCA1* có khả năng mắc TNBC cao hơn rõ rệt so với người mang *BRCA2*, với OR = 3,292; 95%CI: 2,773–3,909, và cao hơn so với người không mang biến thể, với OR = 4,011; 95%CI: 3,362–4,786 [10]. Với cỡ mẫu nhỏ và chỉ có 10 bệnh nhân mang biến thể *BRCA1/2* LP, kết quả nghiên cứu của chúng tôi gợi ý mối liên quan giữa sự có mặt của đột biến *BRCA1/2* và tình trạng TNBC và HER2 âm tính. Trong tương lai, cần tiến hành các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, phân tích riêng *BRCA1/2* và phân tầng theo các phân nhóm miễn dịch mô bệnh học để làm rõ hơn mối liên quan này.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện biến thể có khả năng gây bệnh trên gen *BRCA1/2* ở nhóm bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An là 9,7%. Các biến thể ghi nhận chủ yếu là biến thể gây cắt cụt protein, gồm biến thể vô nghĩa và dịch khung; trong đó *BRCA2*:c.6490C>T (p.Gln2164Ter) là biến thể gặp nhiều nhất. Bệnh nhân mang biến thể *BRCA1/2* gây bệnh/có khả năng gây bệnh có xu hướng liên quan với kiểu hình HER2 âm tính và ung thư vú thể tam âm.

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] 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.

[3] 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.

[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] 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.

[6] M. Rodriguez, X. Yu, J. Chen, and Z. Songyang, "Phospho-peptide 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] G. Tomasello et al., "Characterization of the HER2 status in BRCA-mutated breast cancer: a single institutional series and systematic review with pooled analysis," ESMO Open, vol. 7, no. 4, p. 100531, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100531.

[10] H. Chen et al., "Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis," Front Pharmacol, vol. 9, p. 909, Aug. 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00909.