NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GENE *TP53* BẰNG HOÁ MÔ MIỄN DỊCH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP

***Nguyễn Thuỳ Linh*[1*]**

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đột biến gene *TP53* bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) và mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú xâm nhập. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, lấy mẫu có chủ đích trên 50 bệnh nhân (BN) UTBM tuyến vú xâm nhập, thực hiện xét nghiệm mô bệnh học và HMMD trên mô đúc nến. ***Kết quả:*** Đột biến *TP53* chiếm 70% UTBM tuyến vú xâm nhập. Tỷ lệ đột biến *TP53* tăng lên khi chỉ số tiên lượng NPI tăng ($p < 0,05$). Những BN có ER (-), PR (-), chỉ số Ki67 cao, HER2 (3+) có tỷ lệ đột biến gene *TP53* cao hơn những BN khác ($p < 0,05$). Đột biến gene *TP53* ở nhóm bộ ba âm tính và nhóm HER2 cao hơn phân nhóm lòng ống ($p < 0,05$). ***Kết luận:*** Đột biến gene *TP53* trong UTBM tuyến vú xâm nhập có thể xác định bằng kiểu hình HMMD. Đột biến gene *TP53* có liên quan với chỉ số tiên lượng NPI, tình trạng nội tiết, biểu lộ thụ thể HER2, chỉ số tăng sinh Ki67 và phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú xâm nhập.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến vú; Đột biến gene *TP53*; Hoá mô miễn dịch.

STUDY ON *TP53* GENE MUTATION STATUS BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND ITS RELATIONSHIP WITH HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INVASIVE BREAST CARCINOMA

Abstract

Objectives: To evaluate *TP53* gene status by IHC and its association with histopathological features of invasive breast carcinoma. ***Methods:*** A cross-sectional descriptive study, purposive sampling of 50 patients with invasive breast carcinoma, and use of histopathological and IHC techniques on patients' tissue samples.

[1]Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103

[*]Tác giả liên hệ: Nguyễn Thuỳ Linh (bsnguyenthuylinhc6@gmail.com)

Ngày nhận bài: 21/3/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/5/2024

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i6.774

Results: *TP53* mutations account for 70% of invasive breast carcinoma. The *TP53* mutation rate increased as the NPI prognostic index increased ($p < 0.05$). Patients with ER negative, PR negative, high Ki67 index, and HER2/neu protein overexpression have a higher *TP53* mutation rate than other patients ($p < 0.05$). *TP53* mutations were found in triple-negative, and the HER2 group was higher than in the luminal group ($p < 0.05$). ***Conclusion:*** *TP53* gene mutation status can be determined by IHC phenotype in invasive breast carcinoma. Among histopathological features, it is associated with NPI prognostic index, hormone receptor status, HER2 expression, Ki67 proliferation index, and molecular subtype of invasive breast carcinoma.

Keywords: Breast carcinoma; *TP53* gene mutation; Immunohistochemistry.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới và ở Việt Nam có xu hướng tăng theo thời gian nhưng tỷ lệ tử vong giảm nhờ các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị ung thư [1]. Nhiều nghiên cứu về gene ung thư đã góp phần vào những tiến bộ trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị ung thư vú [2]. Gene đè nén u *TP53* là một trong các gene thường xuyên bị đột biến trong các bệnh ung thư ở người vì có liên quan đến tăng cường sự mất ổn định của nhiễm sắc thể, bao gồm tăng cường sự khuếch đại các gene sinh ung thư và mất hoạt động của các gene ức chế khối u. Đột biến *TP53* có ảnh hưởng lớn đến cấu trúc bộ gene, biểu hiện và tiến triển lâm sàng của khối u và có mối tương quan đáng kể với việc giảm khả năng sống toàn bộ ở 11 loại ung thư, trong đó có ung thư vú [3]. Những phát hiện mới đây trong đáp ứng điều trị liên quan đến tình trạng đột biến *TP53* làm cho các nhà khoa học phải xem xét lại vai trò của đột biến này trong bệnh ung thư vú [4]. Mặc dù xác định trình tự nucleotide là tiêu chuẩn vàng để xác định đột biến *TP53*, nhưng phương pháp nhuộm HMMD đánh giá biểu lộ protein p53 có các ưu điểm là nhanh, đơn giản và kinh tế, nên từ lâu đã được sử dụng như một phương pháp thay thế để phân tích đột biến trong thực hành chẩn đoán mô bệnh học. Do vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Đánh giá tình trạng gene TP53 bằng hoá mô miễn dịch và mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

50 BN được sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt u vú có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTBM tuyến vú xâm nhập.

* *Tiêu chẩn lựa chọn:* BN chưa hóa xạ trị trước phẫu thuật hoặc trước sinh thiết; có đầy đủ dữ liệu hồ sơ bệnh án và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chẩn loại trừ:* BN ung thư vú tái phát hoặc không phải loại biểu mô. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 7/2020 - 5/2022.

2. Phương pháp nghiên cứu:

* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang, lấy mẫu có chủ đích.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* 50 BN UTBM tuyến vú xâm nhập có đủ thông tin lâm sàng và kết quả giải phẫu bệnh trong thời gian nghiên cứu.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu và chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Đánh giá tình trạng đột biến *TP53* trên nhuộm HMMD:

+ Nhuộm HMMD với dấu ấn p53 (clone: DO-7 của Leica) các mẫu mô đúc nến cùng mô chứng âm và chứng dương.

+ Xác định đột biến *TP53* bằng sự biểu lộ protein p53 trên nhuộm HMMD theo tiêu chuẩn của Kobel (2019) [5]. *TP53* hoang dã khi có < 80% tế bào u bắt màu nâu ở nhân tế bào với cường độ không đều nhau. Đột biến *TP53* xác định với 3 kiểu hình là p53 (-); biểu lộ quá mức p53 khi p53 (+) mạnh ≥ 80% tế bào u và p53 (+) bào tương.

- Đánh giá mối liên quan của đột biến *TP53* với các đặc điểm mô bệnh học.

+ Phân bố ung thư vú theo vị trí: Vú phải, vú trái, hai bên; theo số lượng u: 1 u và > 1 u; theo kích thước u: ≤ 2cm; 2cm < u ≤ 5cm; > 5cm.

+ Phân giai đoạn TNM khối u theo AJCC (2018) dựa theo kích thước và sự xâm lấn của khối u nguyên phát, tình trạng hạch di căn và tình trạng di căn xa.

+ Các đặc điểm hoại tử u, xâm nhập mạch, tình trạng di căn hạch nách và di căn xa.

+ Phân độ mô học theo Hệ thống tính điểm mô học Scarff-Bloom-Richardson, chia làm ba độ: Độ 1 (độ thấp), độ 2 (độ trung gian), độ 3 (độ cao).

+ Tính chỉ số tiên lượng NPI theo Nottingham:

Công thức tính: NPI = 0,2 x kích thước u (cm) + giai đoạn hạch (I, II, III) + độ mô học (I, II, III).

Trong đó: NPI < 3,4 (nhóm có tiên lượng tốt); NPI 3,4 - 5,4 (nhóm có tiên lượng trung bình); NPI > 5,4 (nhóm có tiên lượng xấu).

+ Phân loại mô bệnh học ung thư vú theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019.

- Đánh giá mối liên quan của đột biến *TP53* với biểu lộ các dấu ấn miễn dịch và phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú xâm nhập:

+ Đánh giá quả nhuộm HMMD các dấu ấn HER2, ER, PR dưới kính hiển vi quang học theo ASCO/CAP (2007).

+ Phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú xâm nhập theo St. Gallen (2011): Phân nhóm lòng ống A: ER (+) và/hoặc PR (+); HER2 (-) và tỷ lệ Ki67 thấp (< 14%); phân nhóm lòng ống B: ER (+) và/hoặc PR (+) và HER2 (+); ER (+) và/hoặc PR (+); HER2 (-) và tỷ lệ Ki67 cao (≥ 14%); phân nhóm HER2: ER (-); PR (-) và HER2 (+); phân nhóm giống đáy: ER (-); PR (-); HER2 (-)

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

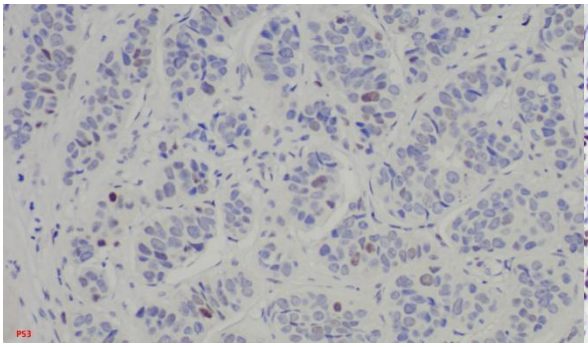
Nghiên cứu được sự chấp thuận của BN, chỉ huy Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y và danh sách BN được xác nhận bởi Bệnh viện Quân y 103. Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

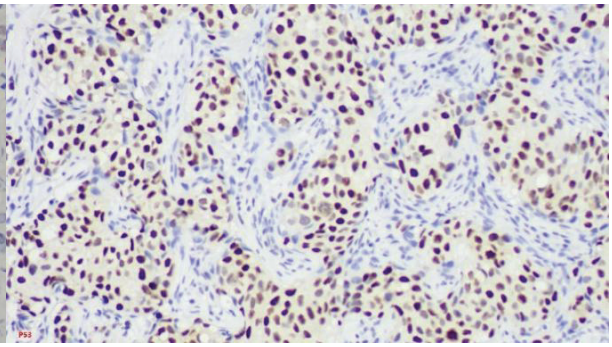
Bảng 1. Tình trạng gene *TP53* biểu lộ bằng kiểu hình HMMD trong UTBM tuyến vú xâm nhập.

Tình trạng gene *TP53*		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
TP53 hoang dã		15	30,0
Đột biến *TP53*	p53 âm tính	22	44,0
	Biểu lộ quá mức p53	13	26,0
	p53 dương tính bào tương	0	0

TP53 hoang dã chiếm 30% khi các tế bào u dương tính không đồng đều ở nhân tế bào với tỷ lệ < 80%. Có 70% khối u có đột biến *TP53* với hai kiểu hình là p53 âm tính và biểu lộ quá mức p53.



Hình 1. Mã tiêu bản 212789 nhuộm HMMD, 20X: *TP53* hoang dã khi rải rác có tế bào u (+) từ yếu đến trung bình với p53.



Hình 2. Mã tiêu bản 212652 nhuộm HMMD, 20X: Biểu lộ quá mức p53 với ≥ 80% tế bào u (+) mạnh với p53.

Bảng 2. Mối liên quan tình trạng gene *TP53* với các đặc điểm mô bệnh học của UTBM tuyến vú xâm nhập.

Đặc điểm		Tình trạng gene *TP53*				p
		TP53 hoang dã		*TP53* đột biến		
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Số lượng u	1 u	14	93,3	32	91,4	0,82
	2 u	1	6,7	3	8,6	
Kích thước u	≤ 2cm	6	40,0	15	42,9	0,69
	2cm < u ≤ 5cm	7	46,6	13	37,1	
	> 5cm	1	6,7	6	17,1	
Giai đoạn TNM	I	5	33,4	9	25,7	0,35
	II	5	33,3	14	40,0	
	III	5	33,3	7	20,0	
	IV	0	0,0	5	14,3	
Xâm nhập mạch	Không	14	93,3	34	97,1	0,53
	Có	1	6,7	1	2,9	

Đặc điểm		Tình trạng gene *TP53*				P
		TP53 hoang dã		*TP53* đột biến		
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Hoại tử u	Không	9	60,0	20	57,14	0,85
	Có	6	40,0	15	42,86	
Di căn hạch	Không	9	60,0	19	54,3	0,71
	Có	6	40,0	16	45,7	
Di căn xa	Không	15	100	30	85,7	0,12
	Có	0	0	5	14,3	
Độ mô học	Độ 1	1	6,7	4	11,4	0,62
	Độ 2	12	86,7	26	74,3	
	Độ 3	1	6,7	5	14,3	
Chỉ số tiên lượng NPI	Tốt	6	40	5	14,3	0,04
	Trung bình	7	46,6	14	40,0	
	Xấu	2	13,4	16	45,7	
Típ mô học	UTBM ống xâm nhập, NOS	10	66,6	27	77,1	0,86
	Hỗn hợp UTBM ống xâm nhập, NOS với một loại UT khác	3	20,0	5	14,3	
	UTBM tuyến nhày	1	6,7	1	2,9	
	UTBM típ nhú đặc, xâm nhập	1	6,7	2	5,7	

Tình trạng gene *TP53* không có mối liên quan với hầu hết các đặc điểm mô bệnh học. Tỷ lệ biểu hiện đột biến gene *TP53* tăng lên khi chỉ số NPI tăng và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan của tình trạng gene *TP53* với các dấu ấn miễn dịch và phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú xâm nhập.

Đặc điểm		Tình trạng gene *TP53*				p
		TP53 hoang dã		*TP53* đột biến		
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
ER	Âm tính	3	20,0	19	54,29	0,03
	Dương tính	12	80,0	16	45,71	
PR	Âm tính	6	40,0	25	71,43	0,04
	Dương tính	9	60,0	10	28,57	
Ki67	< 14%	8	53,33	8	22,86	0,03
	≥ 14%	7	46,67	27	77,14	
HER2	Âm tính	5	33,33	23	65,71	0,03
	(3+)	10	66,67	12	34,29	
Phân nhóm phân tử	Lòng ống A	7	46,67	5	14,29	0,01
	Lòng ống B	5	33,33	4	11,42	
	HER2	1	6,67	11	31,43	
	Bộ ba âm tính	2	13,33	15	42,86	

Những BN có ER (-), PR (-), chỉ số Ki67 cao, HER2 (3+) có tỷ lệ biểu hiện đột biến *TP53* cao hơn những BN khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đột biến *TP53* ở nhóm bộ ba âm tính và nhóm HER2 cao hơn phân nhóm lòng ống, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Các nghiên cứu trước đây về kiểu hình miễn dịch của p53 trong UTBM buồng trứng đã xác nhận HMMD là phương pháp tối ưu hóa và phù hợp (độ đặc hiệu 100%) với tình trạng đột biến *TP53*. Nếu kiểu biểu lộ p53 bất thường thì gần như chắc chắn là có đột biến *TP53* tiềm ẩn. Có 4 kiểu biểu lộ p53 trên HMMD liên quan đến tình trạng gene *TP53* là: *TP53* hoang dã (*TP53* wild type) tương ứng với không có đột biến *TP53*, khi *TP53* hoang dã biểu hiện ra protein p53 không ổn định với thời gian bán hủy ngắn nên trên HMMD p53 (+) ở nhân tế bào với cường độ bắt màu không đồng đều; biểu hiện quá mức p53 tương ứng với đột biến không đồng nghĩa (codon mã hóa cho một acid amin bị thay đổi thành codon mã hóa cho một acid amin khác), do *TP53* đột biến được tích tụ trong các tế bào khối u tạo ra sự ổn định của protein p53 và dễ phát hiện bằng HMMD khi p53 (+) mạnh ở nhân và dương tính ≥ 80% tế bào u; mất bộc lộ hoàn toàn protein p53 hay p53 (-) trên hóa mô miễn dịch tương ứng với đột biến mất chức năng gene *TP53*, nguyên nhân phổ biến nhất của mất chức năng gene *TP53* là đột biến sai lệch bất hoạt ở một alen, đồng thời mất đoạn ở các vùng của nhiễm sắc thể 17 bao gồm locus *TP53*, đột biến mất chức năng *TP53* có xu hướng phát triển khối u ở giai đoạn tuổi trung niên trở đi; biểu lộ ở bào tương tế bào u tương ứng đột biến mất chức năng gene *TP53* do đứt gãy những vùng gene mã hóa chính trong nhân tế bào [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, xác định đột biến gene *TP53* bằng HMMD cho thấy có 70% khối u có đột biến *TP53* với hai kiểu biểu hiện là âm tính hoàn toàn và biểu lộ quá mức protein p53. *TP53* hoang dã chiếm 30% khi các tế bào u dương tính không đồng đều ở nhân tế bào với tỷ lệ < 80%. Đây là điểm mới so với các nghiên cứu trước đây khi chỉ đánh giá p53 âm tính và dương tính trên nhuộm HMMD. Các nghiên cứu trước đây cho rằng protein p53 hoang dã bị phân hủy nhanh chóng nên trên HMMD là âm tính và *TP53* đột biến thì protein p53 ổn định và có thể được phát hiện bằng HMMD, nhưng đánh giá này chưa tương đồng với đột biến *TP53* khi xác định trên kiểu hình gene. Đa số các tác giải lấy giá trị giới hạn để xác định p53 (+) là ≥ 10%, theo cách đánh giá này, nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ và CS (2020) cho kết quả p53 (+) chiếm 44,1% và theo Sirvent và CS (1995), tỷ lệ p53 (+) chiếm 43,79% [7, 8].

Kết quả về tỷ lệ đột biến *TP53* trong UTBM tuyến vú xâm nhập của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác trên thế giới do có sự khác nhau về quần thể nghiên cứu và phương pháp xác định

tình trạng gene *TP53*. Theo Dumay và CS (2013) tiến hành giải trình tự gene của 572 BN ung thư vú cho thấy tỷ lệ đột biến *TP53* là 51%. Theo Desmedt và CS (2012), bằng giải trình tự gene thế hệ mới, đột biến gene *TP53* chiếm 30% các trường hợp ung thư vú [9, 10].

Tình trạng gene *TP53* đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng ung thư vú và có liên quan với sự biểu lộ của các dấu ấn miễn dịch khác. Các khối u vú biểu hiện quá mức p53 trên HMMD thường là âm tính với ER, PR và có liên quan đến tỷ lệ tăng sinh tế bào, độ mô học, thể dị bội và BN có tỷ lệ sống thêm thấp hơn. Biểu lộ quá mức p53 thường thấy ở các khối u có biểu hiện quá mức protein Her2/neu. Sự phân bố của đột biến *TP53* có mối liên hệ chặt chẽ với các phân nhóm phân tử khi các khối u thuộc phân nhóm lòng ống thường gặp là loại đột biến thay thế cặp base, trong khi các khối u dạng apocrine và phân nhóm giống đáy có tần suất những đột biến phức tạp như mất đoạn hay chèn thêm đoạn cao hơn nhiều. Thời gian đột biến *TP53* cũng phụ thuộc vào phân nhóm phân tử khối u, *TP53* là đột biến đầu tiên quan trọng trong các khối u phân nhóm lòng ống, nhưng lại là đột biến xảy ra sau khi mất *PTEN* ở các khối u giống đáy. Ngoài ra, trong các khối u vú có ER (+) sẽ ức chế phản ứng chết theo chu trình qua trung gian p53 do tổn thương DNA gây ra, dẫn đến sự già đi của tế bào khối u và sau đó đề kháng với điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến gene *TP53* không có mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học như số lượng u, kích thước u, hoại tử u, xâm nhập mạch trong u, độ mô học, tình trạng di căn, giai đoạn TNM và phân loại mô bệnh học nhưng có liên quan đến chỉ số tiên lượng NPI khi tỷ lệ đột biến gene *TP53* ở nhóm có chỉ số tiên lượng NPI xấu (45,7%) cao hơn hai nhóm NPI tốt và trung bình (tương ứng 14,3% và 40%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Biểu hiện đột biến *TP53* liên quan có ý nghĩa với phân nhóm phân tử ung thư vú khi tỷ lệ biểu hiện đột biến *TP53* gặp ở nhóm BN có bộ ba âm tính (42,86%) và nhóm HER2 (25,71%) cao hơn phân nhóm lòng ống. Kết quả này khác nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ và CS (2020), p53 (+) có liên quan đến nhóm tuổi, kích thước u, độ mô học, týp mô bệnh học, chỉ số NPI, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, giai đoạn TNM và biểu hiện các thụ thể nội tiết, chỉ số ki67, thụ thể HER2 và phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú [7]. Theo tác giả Sirvent và CS (1995), p53 (+) có liên quan độ mô học, không liên quan tình trạng di căn hạch, típ mô bệnh học và chỉ số Ki67 [8]. Theo Yang và CS (2013), p53 liên quan đến giai đoạn

TNM của khối u khi tỷ lệ p53 (+) ở giai đoạn I-II (53,4%) cao hơn giai đoạn III (46,6%); p53 không liên quan đến tình trạng nội tiết, HER2, độ mô học, típ mô bệnh học; tình trạng di căn và kích thước u [11]. Theo nghiên cứu của Dumay (2013) trên 572 BN ung thư vú cho thấy đột biến *TP53* (xác định bằng giải trình tự gene) gặp trong 17% phân nhóm lòng ống A, 41% phân nhóm lòng ống B, 50% khối u có khuếch đại HER2, 69% nhóm ung thư vú dạng apocrine và 88% UTBM tuyến vú dạng đáy [9]. Theo tác giả Hashmi và CS (2021), 101 BN bộ ba âm tính có đột biến *TP53* trên nhuộm HMMD chiếm 52,5%. Biểu hiện quá mức p53 liên quan có ý nghĩa với độ mô học, chỉ số Ki67 và thời gian sống thêm không bệnh [12]. Những khối u biểu hiện đột biến *TP53* có độ mô học cao, chỉ số phân bào cao và thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn nhóm *TP53* hoang dã.

KẾT LUẬN

Tình trạng gene *TP53* có thể được xác định bằng kiểu hình HMMD trong UTBM tuyến vú xâm nhập. Về mối liên quan tình trạng đột biến gene *TP53* với các đặc điểm mô bệnh học UTBM tuyến vú xâm nhập cho thấy, tỷ lệ biểu hiện đột biến gene *TP53* tăng lên khi chỉ số NPI tăng; những BN âm tính với thụ thể nội tiết, chỉ số Ki67 cao, HER2 (3+) có tỷ lệ đột biến *TP53* cao hơn những BN khác ($p < 0,05$); tỷ lệ đột biến *TP53* ở nhóm bộ ba âm tính và nhóm HER2 cao hơn phân nhóm lòng ống ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn: Chúng tôi cảm ơn lãnh đạo, chỉ huy Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y đã giúp đỡ tác giả trong nghiên cứu này. Cảm ơn đối tượng nghiên cứu đã tham gia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. Apr 2009; 20(4):628-635. DOI:10.1093/annonc/mdn675

2. Kern R, Correa SC, Scandolara TB, Carla da Silva J, Pires BR, Panis C. Current advances in the diagnosis and personalized treatment of breast cancer: Lessons from tumor biology. *Personalized Medicine*. 2020; 17(05): 399-420.

3. Donehower LA, Soussi T, Korkut A, et al. Integrated analysis of *TP53* gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell reports*. Jul 30 2019; 28(5):1370-1384.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.07.001

4. Bertheau P, et al. P53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *The Breast*. 2013; 22:27-29.

5. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. *International Journal of Gynecological Pathology: Official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. Jan 2019; 38(1):123-131. DOI:10.1097/pgp. 0000000000000488.

6. Murnyák B, Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. *Oncotarget*. Oct 4 2016; 7(40):64910-64920. DOI:10.18632/oncotarget.11912

7. Nguyễn Văn Chủ, Nguyễn Quang Tiến, Vũ Thị Ngọc Hà, Phùng Thị Huyền, Phạm Khoa Hồng, Lê Đình Roanh. Combined p53 and Bcl2 immunophenotypes in prognosis of Vietnamese invasive breast carcinoma: A single institutional retrospective analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020; 19:1-12.

8. Sirvent J, et al. P53 in breast cancer. Its relation to histological grade lymph node status hormone receptors cell proliferation fraction ki67 and cerbB2. Immunohistochemical study of 153 cases. *Histology and Histopathology*. 1995; 10:531-539.

9. Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *International journal of cancer*. Mar 1, 2013; 132(5):1227-1231. DOI:10.1002/ ijc.27767

10. Desmedt C, Voet T, Sotiriou C, Campbell PJ. Next-generation sequencing in breast cancer: First take home messages. *Current Opinion in Oncology*. 2012; 24:597-604.

11. Yang P, et al. The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis. *Scientific Reports*. 2013; 3(1):1-6.

12. Hashmi AA, Sajid A, Hussain M, et al. Mutant phenotype p53 immunohistochemical expression Is associated with poor prognostic parameters and disease-free survival in triple-negative metaplastic breast carcinoma. *Cureus.* 2021; 13(5): e15244.