

# KHẢO SÁT TỶ LỆ PHÂN BỐ CỦA HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TRÊN UNG THƯ VÚ BỘ BA ÂM TÍNH

Nguyễn Kim Đồng, Hoàng Thị Hoài, Nguyễn Hữu Quốc,  
Nguyễn Thị Mỹ Lệ và Nguyễn Hoàng Việt✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) là thể bệnh có tiên lượng xấu nhất, mức độ ác tính cao, tiến triển nhanh và đáp ứng điều trị kém do thiếu vắng cả ba thụ thể bề mặt có vai trò đáp ứng với các liệu pháp điều trị hiện có. Tác nhân truyền nhiễm từ bên ngoài có thể là một trong những yếu tố liên quan tới TNBC. Nghiên cứu khảo sát tỷ lệ phân bố của Human papillomavirus (HPV) trong mẫu mô u ác tính của 95 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) bằng khuếch đại vùng gen L1 của HPV. Kết quả cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV là 23/95 ca (24,2%), tập trung ở nhóm 50-70 tuổi. Mức độ mô học III có tỷ lệ dương tính với HPV cao hơn so với độ mô học II (32,1% so với 14,3%;  $p < 0,05$ ). Điều này cho thấy HPV có thể liên quan đến sự biệt hóa kém của mô u trong các trường hợp TNBC. Đây là nghiên cứu đầu tiên chỉ ra mối liên quan giữa HPV và TNBC tại Việt Nam, cho thấy các yếu tố truyền nhiễm như HPV là điều cần lưu ý trong các chiến lược tầm soát của ung thư vú nói chung.

**Từ khóa:** Ung thư vú bộ ba âm tính, HPV, gen L1.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Năm 2022, có gần 2,3 triệu ca mắc mới và hơn 670.000 ca tử vong liên quan đến ung thư vú trên toàn cầu. Tại Việt Nam, loại ung thư này đứng đầu về tỷ lệ mắc mới và tử vong do ung thư ở nữ giới.<sup>1</sup>

Trong số các phân nhóm ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính (Triple negative breast cancer - TNBC) chiếm khoảng 15 - 20% tổng số ca mắc, thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi và có xu hướng xâm lấn mạnh, tăng sinh nhanh hơn so với các thể khác.<sup>2</sup> TNBC được xác định là các khối u không biểu hiện thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR), và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER2). Do đó, TNBC có tiên lượng xấu hơn rõ rệt, với tỷ lệ tái phát cao, di căn sớm, và thời gian sống thêm

toàn bộ ngắn hơn đáng kể so với các thể ung thư vú khác.<sup>3</sup> Việc thiếu vắng cả ba thụ thể này khiến TNBC không đáp ứng với các liệu pháp hiện có, vốn là các chiến lược điều trị ung thư vú phổ biến và hiệu quả.

Mặc dù đã xác định được nhiều yếu tố nguy cơ như tuổi tác, tiền sử gia đình, lối sống... nhưng nguyên nhân chính xác gây ung thư vú vẫn chưa được hiểu rõ. Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều nghiên cứu đặt ra giả thuyết về vai trò tiềm ẩn của nhiễm virus, đặc biệt là Human papillomavirus (HPV) trong cơ chế bệnh sinh và quá trình phát triển của ung thư vú.<sup>4</sup>

HPV là virus lây truyền chủ yếu qua đường tình dục và đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công nhận là nguyên nhân chính gây ung thư cổ tử cung ở nữ giới.<sup>5</sup> Tuy nhiên, bằng chứng về sự hiện diện của HPV DNA trong mô và dịch tiết vùng vú đã đặt ra nhiều câu hỏi về khả năng lây lan của virus này đến tuyến vú thông qua các con đường chưa được xác định

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Việt

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoangviet@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 23/07/2025

Ngày được chấp nhận: 23/09/2025

ri<sup>6</sup>. Các nghiên cứu gần đây đã báo cáo tỷ lệ hiện diện của HPV DNA trong mô ung thư vú dao động trong một phạm vi rất lớn từ 1,6 đến 86,2%.<sup>7</sup> Sự chênh lệch này đặt ra nhiều nghi vấn về tính nhất quán và độ tin cậy của các kết quả hiện có, đồng thời nhấn mạnh tính cần thiết của những khảo sát sâu hơn để làm rõ mối liên hệ giữa nhiễm HPV và loại ung thư này.

Tại Việt Nam, việc nghiên cứu về nhiễm HPV trong mô ung thư vú nói chung là vô cùng cần thiết, và kết quả của nghiên cứu này có thể mở ra một hướng đi mới trong chiến lược phòng ngừa và điều trị ung thư vú. Chính vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu **“Khảo sát tỷ lệ phân bố của Human papillomavirus (HPV) trên ung thư vú bộ ba âm tính”** với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ phân bố của Human papillomavirus (HPV) trong mẫu mô u đúc nén của bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư vú bộ ba âm tính bằng kỹ thuật Nested-PCR.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

95 mẫu mô u đúc nén của bệnh nhân được chẩn đoán TNBC nguyên phát tại Bệnh viện K Tân Triều, Hà Nội trong năm 2023.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

Mẫu bệnh phẩm mô u đúc nén của bệnh nhân được chẩn đoán TNBC nguyên phát đã phẫu thuật, chưa từng được điều trị hỗ trợ tiền phẫu.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Các trường hợp mắc đồng thời nhiều loại ung thư.

- Các trường hợp mẫu nén bị mòn, hao hụt, không tìm thấy vùng mô u.

### 2. Phương pháp

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Mô tả cắt ngang.

#### **Địa điểm nghiên cứu**

Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

#### **Phương pháp chọn mẫu**

Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu n = 95 mẫu.

#### **Phương pháp nghiên cứu:**

- Tách chiết DNA: Mẫu mô đúc nén được cắt thành các lát mỏng 5 - 8  $\mu$ m và được thu thập trong ống Eppendorf 1,5mL. DNA tổng số được tách chiết bằng QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, #56404), bảo quản ở nhiệt độ -20°C.

- Xác định tỷ lệ nhiễm HPV trong mẫu mô bằng kỹ thuật Nested-PCR: Khuếch đại một đoạn trong vùng gen L1 có kích thước 140~150 bp sử dụng cặp mồi có trình tự như sau:<sup>8</sup>

GP5+: 5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3'

GP6+: 5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3'

Chu trình nhiệt:

+ Nested PCR vòng 1: Giai đoạn biến tính 95°C trong 10 phút; giai đoạn gắn mồi lặp lại 40 chu kỳ ở 95°C trong 1 phút, 45°C trong 1 phút 30 giây, 72°C trong 1 phút; giai đoạn kéo dài ở 72°C trong 10 phút.

+ Nested PCR vòng 2: Giai đoạn biến tính 95°C trong 10 phút; giai đoạn gắn mồi lặp lại 40 chu kỳ ở 95°C trong 45 giây, 58°C trong 1 phút 30 giây, 72°C trong 1 phút; giai đoạn kéo dài ở 72°C trong 10 phút.

- Giải trình tự gen Sanger: Lựa chọn ngẫu nhiên mẫu dương tính phát hiện được bằng phương pháp PCR để tiến hành giải trình tự gen Sanger nhằm khẳng định vùng khuếch đại PCR chính xác là vùng gen L1. Sản phẩm khuếch đại PCR dương tính bằng cặp mồi GP5+/6+ được cắt bỏ khỏi bản gel Agarose sau khi điện di. Sử dụng MEGAquick -spin™ plus kit (Intron Biotechnology, Korea) nhằm tinh sạch sản phẩm PCR từ gel Agarose và tiến hành giải

trình tự bằng phương pháp BigDye terminator sequencing (Applied Biosystems) trên thiết bị thế hệ 3500 Genetic Analyzer. Trình tự gen thu được đối chiếu và so sánh với trình tự chuẩn của vùng gen L1 trên Genebank.

### ***Phân tích và xử lý số liệu***

Phân tích thống kê bằng phần mềm GraphPrism 10. Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

## **III. KẾT QUẢ**

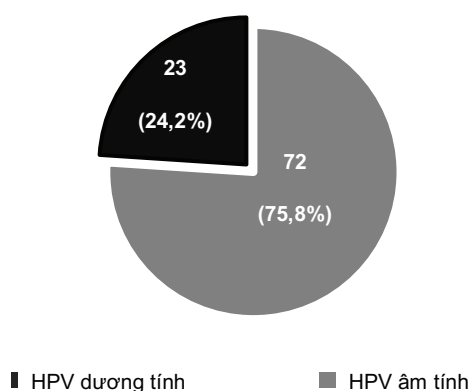
**Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

|                                        | <b>Số lượng</b> | <b>(%)</b> |
|----------------------------------------|-----------------|------------|
| <b>Độ tuổi</b>                         |                 |            |
| ≤ 50 tuổi                              | 32              | (33,7)     |
| > 50 tuổi                              | 63              | (66,3)     |
| Tuổi nhỏ nhất                          | 29              |            |
| Tuổi lớn nhất                          | 79              |            |
| Tuổi trung bình ± SD                   | 53,80 ± 10,99   |            |
| <b>Phân loại giải phẫu bệnh</b>        |                 |            |
| UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt | 81              | (85,3)     |
| UTBM dạng nhầy                         | 1               | (1,1)      |
| UTBM có đặc điểm tủy                   | 4               | (4,2)      |
| UTBM tiểu thùy xâm nhập                | 1               | (1,1)      |
| UTBM dị sản                            | 7               | (7,4)      |
| UTBM tuyến nhú trong ống có xâm nhập   | 1               | (1,1)      |
| <b>Độ mô học</b>                       |                 |            |
| Độ II                                  | 42              | (44,2)     |
| Độ III                                 | 53              | (55,8)     |
| <b>Chỉ số Ki67</b>                     |                 |            |
| ≥ 20%                                  | 89              | (93,7)     |
| < 20%                                  | 6               | (6,3)      |
| <b>Số lượng hạch di căn</b>            |                 |            |
| 0                                      | 66              | (69,5)     |
| 1 - 3                                  | 21              | (22,1)     |
| > 3                                    | 8               | (8,4)      |

|                      | Số lượng  | (%)          |
|----------------------|-----------|--------------|
| <b>Xâm nhập mạch</b> |           |              |
| Có                   | 4         | (4,2)        |
| Không                | 91        | (95,8)       |
| <b>Kích thước u</b>  |           |              |
| < 20mm               | 28        | (29,5)       |
| 20 – 50mm            | 65        | (68,4)       |
| > 50mm               | 2         | (2,1)        |
| <b>Tổng số</b>       | <b>95</b> | <b>(100)</b> |

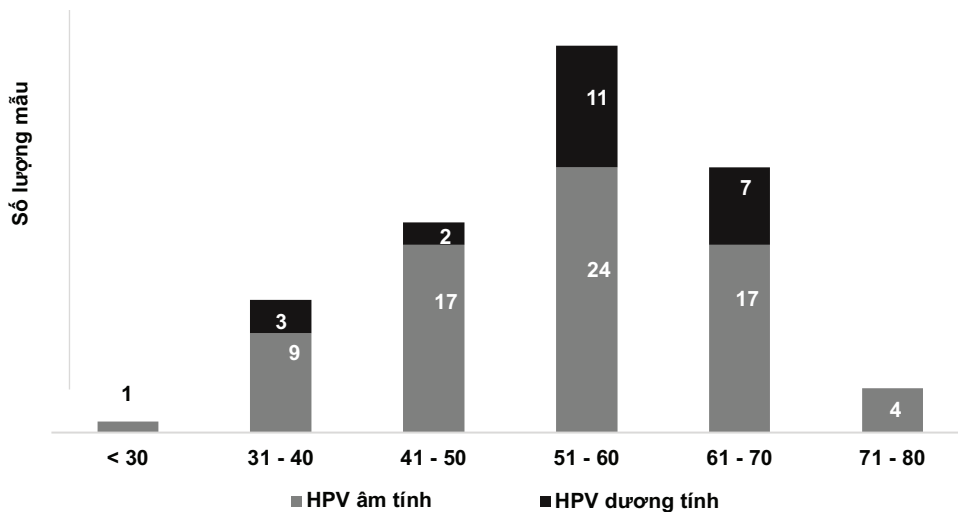
Độ tuổi của nhóm nghiên cứu dao động từ 29 đến 79, với tuổi trung bình là  $53,80 \pm 10,99$ ; nhóm trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ 66,3% cao hơn so với nhóm dưới 50 tuổi. Về phân loại giải phẫu bệnh, hầu hết các mẫu thuộc típ UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt với 81/96 trường hợp, chiếm 85,3%. Tiếp đến là UTBM dị sản với 7/95 trường hợp (7,4%), UTBM có đặc điểm tủy (4/96 trường hợp; 4,2%). UTBM dạng nang, UTBM tiểu thùy xâm nhập, và UTBM tuyến nhú trong ống có xâm nhập chiếm 1,1%. Về độ mô học, độ mô học III chiếm tỷ lệ 55,8% cao hơn

so độ mô học II với 44,2%. Trường hợp có chỉ số Ki67 trên 20% chiếm đa số với 93,7% và phần lớn trường hợp không phát hiện di căn hạch (69,5%). Tình trạng xâm nhập mạch hiếm gặp, chỉ ghi nhận 4 trường hợp (4,2%). Xét về kích thước u, trường hợp có kích thước u từ 20 đến 50mm chiếm 65/95 trường hợp (68,4%), trường hợp u có kích thước nhỏ hơn 20mm chiếm 29,5% với 28/95 trường hợp, còn lại kích thước lớn hơn 50 mm chỉ ghi nhận 2 trường hợp (2,1%).



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ dương tính HPV của đối tượng nghiên cứu**

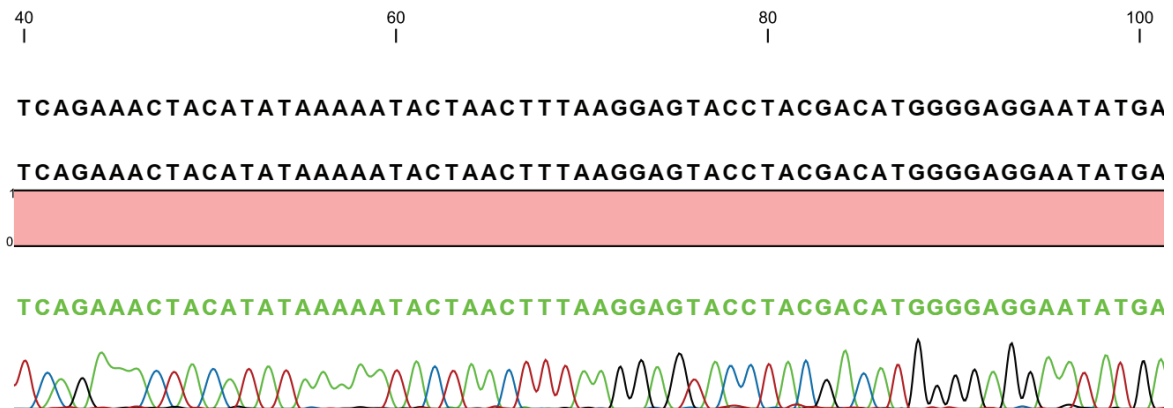
Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phát hiện dương tính với HPV là 23/95 trường hợp, chiếm 24,2% (**Biểu đồ 1**).



**Biểu đồ 2. Tỷ lệ phân bố HPV theo nhóm tuổi**

Trong nghiên cứu này thì nhóm 51 - 60 tuổi có 11 trường hợp dương tính với HPV (31,43%), chiếm tỷ lệ lớn nhất trong các nhóm tuổi. Tiếp đến là nhóm 61 - 70 tuổi với 7 trường hợp (29,17%). Nhóm 31 - 40 tuổi và 41 - 50

tuổi lần lượt ghi nhận 3 và 2 trường hợp dương tính với HPV (lần lượt 25% và 10,53%). Không có trường hợp dương tính HPV nào được phát hiện ở nhóm < 30 tuổi và nhóm 71 - 80 tuổi (**Biểu đồ 2**).



**Hình 1. Kết quả giải trình tự vùng gen L1 của HPV sử dụng mồi GP5+**

Lựa chọn ngẫu nhiên mẫu dương tính khi khuếch đại PCR để tiến hành giải trình tự gen Sanger cho thấy kết quả giải trình tự có tính tương đồng cao (94%) với vùng gen L1 của HPV (**Hình 1**). Điều này cho thấy sử dụng

cặp mồi GP5+/6+ được sử dụng trong nghiên cứu này đã khuếch đại đúng vùng gen L1 và phương pháp này có thể áp dụng để sàng lọc những mẫu HPV dương tính.

**Bảng 2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân TNBC với nhiễm HPV**

|                                        | HPV dương tính<br>(n = 23) | HPV âm tính<br>(n = 72) | p     |
|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------|
| Độ tuổi                                |                            |                         |       |
| ≤ 50 tuổi                              | 5 (15,6%)                  | 27 (84,4%)              | 0,164 |
| > 50 tuổi                              | 18 (28,6%)                 | 45 (71,4%)              |       |
| Phân loại giải phẫu bệnh               |                            |                         |       |
| UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt | 22 (27,2%)                 | 59 (72,8%)              | 0,882 |
| UTBM dị sản                            | 1 (14,3%)                  | 6 (85,7%)               |       |
| Các típ mô bệnh học khác               | 0 (0%)                     | 7 (100%)                |       |
| Độ mô học                              |                            |                         |       |
| Độ II                                  | 6 (14,3%)                  | 36 (85,7%)              | 0,044 |
| Độ III                                 | 17 (32,1%)                 | 36 (67,9%)              |       |
| Ki-67                                  |                            |                         |       |
| ≥ 20%                                  | 23 (25,4%)                 | 66 (74,6%)              | 0,330 |
| < 20%                                  | 0 (0%)                     | 6 (100%)                |       |
| Số lượng hạch di căn                   |                            |                         |       |
| 0                                      | 18 (27,3%)                 | 48 (72,7%)              | 0,167 |
| 1 - 3                                  | 2 (9,5%)                   | 19 (90,5%)              |       |
| > 3                                    | 3 (37,5%)                  | 5 (62,5%)               |       |
| Xâm nhập mạch                          |                            |                         |       |
| Có                                     | 1 (25%)                    | 3 (75%)                 | 1,000 |
| Không                                  | 22 (24,2%)                 | 69 (75,8%)              |       |
| Kích thước u                           |                            |                         |       |
| < 20mm                                 | 4 (14,3%)                  | 24 (85,7%)              | 0,165 |
| 20 - 50mm                              | 18 (27,7%)                 | 47 (72,3%)              |       |
| > 50mm                                 | 1 (50%)                    | 1 (50%)                 |       |

Nhóm dưới 50 tuổi ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV thấp hơn so với nhóm trên 50 tuổi (15,6% so với 28,6%). Các trường hợp dương tính với HPV đều thuộc hai phân nhóm mô bệnh học là UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt và UTBM dị sản, trong đó UTBM xâm nhập không

phải dạng đặc biệt chiếm ưu thế rõ rệt với 22/23 trường hợp. Các trường hợp HPV dương tính đều ghi nhận chỉ số Ki-67 trên 20%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Xét về độ mô học, nhóm có độ mô học III chiếm tỷ lệ lớn hơn đáng kể so với nhóm có độ

mô học II (32,1% so với 14,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Xét về số lượng hạch di căn thì các trường hợp dương tính với HPV đa số đều không có biểu hiện hạch di căn với 18/23 trường hợp, các trường hợp có 1 - 3 hạch di căn và nhiều hơn 3 hạch di căn với 2/21 và 3/8 trường hợp lần lượt được ghi nhận. Xét về tình trạng xâm nhập mạch thì chỉ ghi nhận duy nhất 1/4 trường hợp dương tính với HPV.

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong tình trạng xâm nhập mạch (25% so với 24,2%). Xét về kích thước khối u thì nhóm có kích thước 20 - 50 mm ghi nhận 18/23 trường hợp, trong khi nhóm có kích thước  $< 20$ mm ghi nhận 4/23 trường hợp và nhóm có kích thước  $> 50$ mm ghi nhận 1/23 trường hợp dương tính với HPV. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Phân tích hồi quy đa biến các đặc điểm lâm sàng của TNBC liên quan đến HPV**

| <b>Biến độc lập</b> | <b>Ước lượng hệ số</b> | <b>p</b>    |
|---------------------|------------------------|-------------|
| <b>Nhóm tuổi</b>    |                        |             |
| Tuổi $> 50$         | 0,975                  | 0,12        |
| <b>Độ mô học</b>    |                        |             |
| Độ mô học III       | 1,198                  | <b>0,03</b> |
| <b>Ki-67</b>        |                        |             |
| Ki67 $\geq 20\%$    | 16,77                  | 0,99        |
| <b>Hạch di căn</b>  |                        |             |
| 1 - 3 hạch di căn   | -1,116                 | 0,18        |
| $> 3$ hạch di căn   | 1,031                  | 0,29        |
| <b>Kích thước u</b> |                        |             |
| 20 - 50mm           | 0,898                  | 0,17        |
| $> 50$ mm           | 1,485                  | 0,46        |

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cũng có mạnh mẽ cho nhận định ban đầu rằng HPV có thể liên quan đến sự biệt hóa kém của mô u TNBC. Đây là kết quả có ý nghĩa nhất trong phân tích đa biến, vì kết quả cho thấy mối liên quan giữa độ mô học và tình trạng nhiễm HPV là một mối liên hệ độc lập, không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như độ tuổi hay kích thước khối u, tình trạng hạch di căn và chỉ số Ki-67.

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân TNBC là  $53,80 \pm 10,99$  tuổi; trong

đó nhóm trên 50 tuổi chiếm ưu thế (66,3%). Mặc dù TNBC thường gặp ở phụ nữ trẻ, song nghiên cứu này lại ghi nhận tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Sự khác biệt này có thể do quy mô mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn rất hạn chế. Ngoài ra, một số báo cáo gần đây cũng cho thấy tần suất phát hiện TNBC ở nhóm bệnh nhân cao tuổi là không hoàn toàn hiếm gặp, đặc biệt trong bối cảnh người bệnh được chẩn đoán muộn do hạn chế tiếp cận y tế hoặc chưa có chương trình tầm soát hiệu quả ở địa phương.<sup>9</sup>

Về phân loại mô bệnh học, phần lớn các

trường hợp thuộc tít UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt, chiếm 82,35%, đây cũng là tít mô học phổ biến nhất của ung thư vú nói chung.<sup>10</sup> Xét về độ mô học, không có trường hợp nào thuộc độ I - tức loại biệt hóa cao, mà chủ yếu thuộc độ II (44,2%) và độ III (55,8%), phản ánh mức độ biệt hóa trung bình đến kém - đặc trưng thường gặp của TNBC. Điều này phù hợp với tính chất ác tính cao, tiến triển nhanh và tiên lượng xấu vốn được biết đến ở thể bệnh này.

Vì tỷ lệ nhiễm HPV có xu hướng cao hơn ở các thể ung thư vú có độ ác tính và xâm lấn cao như HER2 hay TNBC, những nghiên cứu sử dụng mẫu là các thể lành tính hơn như Luminal thì sẽ ghi nhận tỷ lệ HPV dương tính thấp hơn so với nghiên cứu chỉ đơn thuần sử dụng HER2 và/hoặc TNBC.<sup>11</sup> Nghiên cứu trước đây chỉ ra nhiễm HPV được phát hiện ở tất cả các phân nhóm ung thư vú bao gồm Luminal A, Luminal B, HER2 và TNBC.<sup>7</sup> Tuy nhiên, sự hiện diện của HPV có xu hướng cao hơn ở hai phân nhóm cuối;<sup>12</sup> đáng chú ý, đây là hai phân nhóm thường gắn liền với tiên lượng xấu và có các đặc tính sinh học ác tính hơn các nhóm còn lại. Theo tác giả A. C. de Freitas và cộng sự khi nghiên cứu 56 mẫu mô tươi được sinh thiết từ các phụ nữ được chẩn đoán ung thư vú nguyên phát, có đến 45% mẫu HPV dương tính là TNBC, 20% là phân nhóm HER2, nhưng chỉ 5% là phân nhóm Luminal.<sup>13</sup> Nghiên cứu của tác giả A. A. Mustafa và cộng sự ghi nhận 37/70 mẫu TNBC (chiếm 52,8%) dương tính với các tít HPV nguy cơ cao;<sup>14</sup> S. Carolis cũng báo cáo 44,4% mẫu TNBC trong nghiên cứu của ông có mang HPV.<sup>11</sup> Tác giả M. Corbex cho thấy các khối u TNBC chứa tải lượng HPV DNA cao hơn rõ rệt so với các loại mô thuộc những phân nhóm còn lại.<sup>15</sup> Như vậy, liệu đặc tính tăng sinh mạnh và xu hướng xâm lấn sớm của TNBC có bị ảnh hưởng bởi các chủng HPV, đặc biệt là các chủng nguy cơ

cao tương tự như những gì đã được ghi nhận trong ung thư cổ tử cung hay không? Đây vẫn là một câu hỏi còn bỏ ngỏ khi vẫn chưa có mối liên quan rõ ràng nào được khẳng định giữa nhiễm HPV và một phân nhóm phân tử cụ thể nào của ung thư vú.<sup>16</sup>

Để tối ưu độ nhạy và độ đặc hiệu của phản ứng, đồng thời đảm bảo cập mỗi khuếch đại chính xác mục tiêu mà không bắt cặp với các trình tự không đặc hiệu, nghiên cứu này lựa chọn sử dụng phương pháp Nested PCR thay vì PCR thông thường. Chúng tôi cũng rất lưu ý về nhược điểm lớn nhất của Nested PCR là nguy cơ lây nhiễm chéo giữa các mẫu DNA ở vòng phản ứng đầu tiên. Vì vậy, các thao tác chuẩn bị được thực hiện hết sức cẩn trọng: phản ứng được tiến hành trong tủ PCR vô trùng và các mẫu được đặt cách xa nhau nhằm hạn chế tối đa khả năng nhiễm chéo. Ngoài ra, chúng tôi cũng sử dụng mẫu đối chứng âm và mẫu đối chứng dương đồng thời với các mẫu bệnh để đảm bảo kết quả cho ra là tin cậy và giám sát nguy cơ nhiễm chéo trong suốt quá trình thực hiện. Điểm đặc biệt trong nghiên cứu này là chúng tôi chỉ sử dụng duy nhất một cặp mồi GP5/6 cho cả hai vòng phản ứng, thay vì sử dụng hai cặp mồi khác nhau (outer và inner primers) như trong phương pháp Nested PCR cổ điển. Một số nghiên cứu trước đây cũng chỉ sử dụng một cặp mồi cho Nested PCR và thu được kết quả khả quan.<sup>17</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn tồn tại một vài hạn chế nhất định cần được cân nhắc khi diễn giải kết quả. Trước hết, cỡ mẫu của nghiên cứu còn hạn chế, chỉ gồm 95 trường hợp, do đó chưa đủ để rút ra các kết luận có tính khái quát cao hơn. Tiếp đến là tính không đồng đều và chưa được đa dạng trong đặc điểm mô bệnh học của các mẫu được khảo sát, khi hầu hết các trường hợp dương tính với HPV đều rơi vào nhóm phụ nữ trên 50 tuổi và

có phân loại mô bệnh học là UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt. Việc thiếu các trường hợp thuộc nhóm tuổi trẻ hơn, cũng như các phân nhóm mô bệnh học khác có thể dẫn đến sai lệch trong việc đánh giá mối liên hệ giữa biểu hiện của HPV và các đặc điểm mô học của khối u. Bên cạnh đó, việc thiếu sót trong khai thác các đặc điểm lâm sàng khác như tiền sử nhiễm HPV, tiền sử bệnh phụ khoa, thói quen tình dục cùng với phân bố khu vực địa lý chưa được đề cập tới trong nghiên cứu này cho thấy con đường xâm nhập của HPV vào mô vú vẫn chưa được làm rõ. Có quan điểm về con đường xâm nhập của HPV vào mô vú thông qua 3 con đường chính: thứ nhất là từ bộ phận sinh dục đến mô vú thông qua đường máu hoặc dịch bạch huyết, thứ hai là do tiếp xúc trực tiếp từ bộ phận sinh dục thông qua các tổn thương vi mô trên da hoặc thông qua núm vú, và cuối cùng là do tiếp xúc từ bộ phận sinh dục và miệng đến mô vú qua dịch cơ thể.<sup>4</sup> Lây nhiễm HPV vào mô vú hầu hết dựa trên quan điểm tiếp xúc trực tiếp qua da hoặc qua những tổn thương bề mặt niêm mạc, bất kể có liên quan đến hoạt động tình dục hay không. Điều này dẫn đến sự tồn tại của HPV cũng được phát hiện trong những mô vú thông thường xung quanh khối u hay những mô u vú lành tính, tỷ lệ này có thể dao động từ 0 - 32% tùy thuộc từng nghiên cứu khác nhau, nhưng đều thấp hơn đáng kể so với trong những khối u ác tính.<sup>18</sup> Sự dao động lớn này có thể phần nào được lý giải do vùng sinh thiết của mô lành tính xung quanh khối u bị phân tán và không đồng nhất so với vị trí khối u dẫn đến khu vực lành tính sinh thiết phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố lựa chọn vị trí.

Nghiên cứu khảo sát ban đầu tại Việt Nam này cho thấy rằng sự hiện diện của HPV trong mô ung thư TNBC có vai trò quan trọng trong giúp xây dựng liệu pháp điều trị mới cho phân nhóm có tiên lượng xấu và đáp ứng điều trị kém nhất hiện nay.

## V. KẾT LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam khảo sát tỷ lệ nhiễm của HPV trong ung thư vú bộ ba âm tính là 24,2%. Trong đó độ tuổi nhiễm HPV đa số ghi nhận trong nhóm 51 - 70 tuổi, với sự ác tính cao khi có độ mô học III và chỉ số Ki-67  $\geq 20\%$  chiếm chủ yếu.

## VI. KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu bước đầu khảo sát sự có mặt của HPV trong một phân nhóm chiếm tỷ lệ ít gặp nhưng ác tính và đáp ứng điều trị kém hiện nay của ung thư vú là TNBC. Do đó, trong các nghiên cứu tiếp theo cần mở rộng đối tượng nghiên cứu trên các dạng ung thư vú khác (Luminal A, B, HER2+) cùng với giải trình tự để xác định rõ các chủng HPV phân bố trong ung thư vú để xây dựng chiến lược tiêm chủng vắc-xin phòng ngừa HPV phù hợp và phát triển liệu pháp điều trị TNBC hiệu quả trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Breast cancer. Accessed April 12, 2025. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer?utm_source=chatgpt.com).
2. Engebraaten O, Vollan HKM, Børresen-Dale AL. Triple-negative breast cancer and the need for new therapeutic targets. *Am J Pathol*. 2013; 183(4): 1064-1074. doi:10.1016/j.ajpath.2013.05.033.
3. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007; 13(15 Pt 1): 4429-4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
4. Islam MS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med*. 2020; 8(10): 650-650. doi:10.21037/atm-19-2756.

5. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med.* 2021; 144:106399. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106399.
6. Wang T, Chang P, Wang L, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol.* 2012; 29(1): 48-55. doi:10.1007/s12032-010-9812-9.
7. Islam MdS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med.* 2020; 8(10): 650. doi:10.21037/atm-19-2756.
8. Liên NT, Chủ NV, Anh PLT, Đạt TT, Việt NH. Sự phân bố các chủng Human Papilomavirus (HPV) trong ung thư vòm mũi họng. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học.* 2022; 149(1): 42-49. doi:10.52852/tcncyh.v149i1.504.
9. Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population. *Ann Oncol.* 2012; 23:vi52-vi55. doi:10.1093/annonc/mds189.
10. Board WC of TE. *Breast Tumours.* Accessed May 6, 2025. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Breast-Tumours-2019>.
11. De Carolis S, Storci G, Ceccarelli C, et al. HPV DNA Associates With Breast Cancer Malignancy and It Is Transferred to Breast Cancer Stromal Cells by Extracellular Vesicles. *Front Oncol.* 2019; 9: 860. doi:10.3389/fonc.2019.00860.
12. Burley M, Roberts S, Parish JL. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(2): 159-171. doi:10.1007/s00281-019-00773-0.
13. Nascimento KCG, São Marcos B de F, Fontes PHB, et al. HPV Detection in Breast Tumors and Associated Risk Factors in Northeastern Brazil. *Cells.* 2024; 13(13): 1132. doi:10.3390/cells13131132.
14. I G, M U, M PB, et al. Presence of high-risk HPVs, EBV, and MMTV in human triple-negative breast cancer. *Hum Vaccines Immunother.* 2021; 17(11). doi:10.1080/21645515.2021.1975452.
15. Corbex M, Bouzbid S, Traverse-Glehen A, et al. Prevalence of papillomaviruses, polyomaviruses, and herpesviruses in triple-negative and inflammatory breast tumors from algeria compared with other types of breast cancer tumors. *PloS One.* 2014; 9(12): e114559. doi:10.1371/journal.pone.0114559.
16. Habyarimana T, Attaleb M, Mazarati JB, Bakri Y, El Mzibri M. Detection of human papillomavirus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2018; 25(2): 127-133. doi:10.1007/s12282-018-0831-2.
17. Chaiwongkot A, Pientong C, Ekalaksananan T, et al. Evaluation of primers and PCR performance on HPV DNA screening in normal and low grade abnormal cervical cells. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2007; 8(2): 279-282.
18. Islam MdS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med.* 2020; 8(10): 650. doi:10.21037/atm-19-2756.

## Summary

### DISTRIBUTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

Triple-negative breast cancer (TNBC) is the subtype with the poorest prognosis, characterized by high malignancy, rapid progression, and poor response to treatment due to the absence of all three surface receptors that are targeted by current therapies. External infectious agents may be high-risk factors associated with TNBC. Our study investigated the prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in formalin-embedded tumor tissue samples derived from 95 patients diagnosed with TNBC by amplifying the L1 gene region of HPV. Our results revealed positive HPV infection in 23 out of 95 cases (24.2%), predominantly in the 50-70 age group. Tumors with histological grade III had a higher rate of HPV positivity compared to those with grade II (32.1% vs 14.3%;  $p < 0.05$ ). Our data suggest that HPV may be associated with poor differentiation of tumor cells in TNBC. This is the first study to demonstrate a potential association between HPV and TNBC in Vietnam, highlighting that infectious agents like HPV should be considered in breast cancer screening strategies more routinely.

**Keywords:** Triple-negative breast cancer, HPV, L1 gene.