

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HUMAN PAPILLOMAVIRUS VỚI BIỂU HIỆN P16, P53, PRB Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAI VÙNG KHẨU HẦU

Trần Thị Hương Lý^{1,✉}, Trần Ngọc Dung², Võ Văn Kha¹

¹Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Virus gây u nhú ở người type nguy cơ cao (High-risk human papillomavirus (HR-HPV)) là một trong các nguyên nhân gây ung thư khẩu hầu được ghi nhận gia tăng ở nhiều quần thể. Nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ nhiễm HR-HPV, sự biểu hiện các protein p16, p53, pRb và mối liên quan giữa HR-HPV với p16, p53, pRb trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai khẩu hầu. Mô tả cắt ngang 146 bệnh nhân, dùng real-time PCR để xác định các type HR-HPV và nhuộm hóa mô miễn dịch để khảo sát biểu hiện p16, p53, pRb trên mô FFPE. Tuổi trung bình: 58,3. Nam giới chiếm 89%. U thường gặp nhất ở amidan (48,6%). Giai đoạn IV chiếm 80,8%. HR-HPV(+) là 63,7%, trong đó HPV16 là 77,4%. Tỷ lệ p16(+) là 43,2%, p53(-) là 74,7%, pRb(-) là 61,0%. Có mối liên quan giữa HR-HPV với p16 và p53 ($p = 0,04$ và $p = 0,009$).

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gai vùng khẩu hầu, HR-HPV, p16, p53, pRb.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hút thuốc lá và uống rượu là hai yếu tố nguy cơ chính đã được biết đến và HPV là một yếu tố nguy cơ có xu hướng gia tăng trong thời gian gần đây trong ung thư biểu mô tế bào gai vùng khẩu hầu (oropharyngeal squamous cell carcinoma - OPSCC).¹ Trên thế giới, khoảng 30% ung thư khẩu hầu là do HPV gây ra (29.000 ca mỗi năm), trong đó 85% là HPV16 và HPV18.¹ HPV thường được xác định bằng kỹ thuật real-time PCR trên bệnh phẩm mô sinh thiết khối ung thư cố định bằng formalin đệm trung tính vùi trong parafin (FFPE). Bên cạnh đó, sự biểu hiện của các protein p16, p53 và pRb được phối hợp để đánh giá mức độ liên quan với tình trạng nhiễm HPV, cũng như quá trình phát sinh và tiên lượng bệnh.^{2,3} Sự biểu hiện của các protein này bị tác động bởi oncoprotein E6 và E7 của HPV mà

phần lớn là các HR-HPV, E6 và E7 gắn kết với hai protein ức chế u quan trọng nhất của cơ thể là p53 và pRb, từ đó làm bất hoạt 2 protein này và làm chúng mất biểu hiện, khi pRb bị bất hoạt dẫn đến mất khả năng ức chế phản hồi lên p16, gây nên sự biểu hiện quá mức của p16.^{2,3} Bệnh nhân OPSCC có p16 biểu hiện ở mức cao và p53/pRb biểu hiện ở mức thấp, sẽ có sống còn cao hơn.³ Các nghiên cứu cho thấy sự phối hợp giữa tình trạng nhiễm HPV với sự biểu hiện p16, p53, pRb giúp tiên lượng chính xác hơn.²

Nhằm cung cấp thêm các bằng chứng khoa học về vai trò và mối liên quan của HR-HPV với p16, p53, pRb trên bệnh nhân OPSCC, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: Xác định tỷ lệ nhiễm HR-HPV, tỷ lệ biểu hiện p16, p53, pRb và phân tích mối liên quan giữa HR-HPV với p16, p53, pRb.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định

Tác giả liên hệ: Trần Thị Hương Lý

Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ

Email: bshuongly@gmail.com

Ngày nhận: 11/09/2025

Ngày được chấp nhận: 13/10/2025

ung thư khẩu hầu (có khối u ở vùng khẩu hầu và có kết quả mô bệnh học khối u ở vùng khẩu hầu là ung thư biểu mô tế bào gai).

Tiêu chuẩn chọn mẫu: khi có đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Có khối u ở vùng khẩu hầu (gồm u ở vùng amidan, đáy lưỡi, khẩu cái mềm, thành sau họng) được xác định qua khám lâm sàng hoặc qua chẩn đoán hình ảnh.

- Có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào gai.

- Có tình trạng chức năng hoạt động cơ thể theo thang điểm Karnofsky (KPS) ≥ 70 .

- Bệnh nhân mới, được điều trị theo phác đồ tại bệnh viện.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: khi có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Được chẩn đoán là ung thư khẩu hầu tái phát.

- Có kèm ung thư thứ hai, suy gan, suy thận, suy tim, suy tủy hoặc mang thai (phụ nữ).

- Đã được hóa trị hoặc xạ trị trước đó.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu:

146

Phương pháp chọn mẫu

Thuận tiện.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 01/2023 đến 7/2025 tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ, từ 9/2024 đến 7/2025 tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

Nội dung nghiên cứu

- Mô tả một số đặc điểm: Nhóm tuổi (< 50, 50 - 59, ≥ 60 tuổi); Giới tính (nam, nữ); Vị trí

khối u (amidan, khẩu cái mềm, đáy lưỡi, thành sau họng); Giai đoạn TNM (theo AJCC 8 năm 2017, từ 0 đến IV).

- Xác định HR-HPV bằng kỹ thuật real-time PCR trên mô FFPE. Tách chiết và tinh sạch DNA-HPV với bộ kit pureNA Genomic DNA Isolation Kit – Entrogen, Hoa Kỳ, sau đó định type HR-HPV bằng kỹ thuật real-time PCR bằng bộ kit HPV 14 Genotypes Real-TM Quant- Sacace Biotechnologies, Ý trên máy QuantStudio 5. 14 type HR-HPV được khảo sát gồm: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

- + Ghi nhận kết quả về tình trạng nhiễm HR-HPV: HR-HPV(+) hoặc HR-HPV(-): Khi có hoặc không có sự hiện diện DNA của một hoặc nhiều hơn trong số 14 type được khảo sát.

- + Ghi nhận type HPV bị nhiễm.

- Khảo sát sự biểu hiện p16, p53, pRb ở mẫu FFPE bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch: Mẫu FFPE được cắt ở kích thước 4 μ m, trải trên lam tích điện dương. Sử dụng các kháng thể “CINtec p16 Histology” (Roche), “CONFIRM anti-p53 (DO-7) Antibody” (Roche), “RB (ZR444) Rabbit” (Zeta) để xét nghiệm p53, p16, pRb trên máy hóa mô miễn dịch tự động IntelliPATH FLX. Đánh giá kết quả dựa vào sự bắt màu nhuộm của tế bào u:

- + Biểu hiện của p16: p16(+) khi $\geq 70\%$ các tế bào khối u có sự bắt màu mạnh ở nhân/tế bào chất và lan tỏa. p16(-) khi < 70% các tế bào u bắt màu.⁴

- + Biểu hiện của p53: gồm p53(+) (p53 loại đột biến (MT-p53)) và p53(-) (p53 loại hoang dã (WT-p53)).⁴ p53(+) gồm 3 kiểu biểu hiện: (1) hoàn toàn không bắt màu trong các tế bào u; (2) bắt màu tế bào chất kèm có hoặc không bắt màu nhân; (3) bắt màu nhân mạnh và đồng dạng ít nhất 80% tế bào u. p53(-) khi nhân bắt màu không đồng nhất với cường độ thay đổi trong các tế bào u hoặc chỉ ở lớp đáy và lớp cận đáy.⁴

+ Biểu hiện của pRb: pRb(+) khi sự bắt màu ở nhân hiện diện > 10% tế bào u, pRb(-) khi sự bắt màu ở nhân < 10%.⁵

Các xét nghiệm HR-HPV và p16, p53, pRb được thực hiện đúng theo quy trình tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ, tuân thủ các quy định kiểm tra chất lượng. Các kết quả hóa mô miễn dịch được 2 bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh hội chẩn, thống nhất và không biết trước về kết quả HR-HPV).

- Khảo sát mối liên quan HR-HPV với p16, p53, pRb.

Phương pháp phân tích xử lý kết quả

Dùng phần mềm SPSS 18.0. Các biến định tính trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, kiểm định liên quan giữa các biến định tính bằng chi bình phương (hiệu chỉnh theo Exact's Fisher trong trường hợp bảng 2x2 có ít nhất 1 ô có vọng trị < 5). Biến nhóm tuổi được kiểm định bằng phép kiểm Pearson. Sử dụng mô hình hồi quy logistic đa biến để phân tích mối liên quan (biến phụ thuộc: HR-HPV(+); biến độc lập: p16, p53, pRb; điều chỉnh tuổi,

giới, vị trí u, giai đoạn). Báo cáo OR điều chỉnh (aOR), 95%CI, p, kiểm tra đa cộng tuyến giữa p16, p53, pRb. Kiểm định mối liên quan giữa HR-HPV với biểu hiện p16, p53, pRb bằng chi bình phương. Mối liên quan được xác định khi giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, những bệnh nhân từ chối tham gia hoặc rút lui khỏi nghiên cứu không bị phân biệt trong điều trị. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y dược Cần Thơ (số 22.004.NCS/PCT-HĐĐĐ ngày 30/11/2022), Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ (số 12/HĐĐĐ ngày 30/12/2022) và Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh (số 753/BVUB-HĐĐĐ ngày 28/8/2024).

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng (n = 146)

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
Tuổi trung bình: 58,3. Tuổi cao nhất: 87. Tuổi thấp nhất: 30		
< 50	33	22,6
50 - 59	51	34,9
≥ 60	62	42,5
Giới		
Nam	130	89,0
Nữ	16	11,0
KPS		
70 - 80	15	10,3
> 80	131	89,7

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u		
Amiđan	71	48,6
Đáy lưỡi	50	34,2
Khẩu cái mềm	19	13,0
Thành sau họng	6	4,1
Giai đoạn bệnh		
0	1	0,7
I	1	0,7
II	14	9,6
III	12	8,2
IV	118	80,8
Phương pháp điều trị		
Phẫu thuật, có hoặc không xạ trị	20	13,7
Hoá xạ đồng thời	37	25,3
Xạ trị đơn thuần	28	19,2
Hóa trị dẫn đầu và xạ trị	49	33,6
Hóa trị tạm bợ (vớt vát)	12	8,2

Hầu hết bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên và chủ yếu là bệnh nhân nam. Đa số có KPS > 80. Vị trí u thường gặp nhất ở amiđan, kế đến là ở đáy lưỡi. 80,8 % bệnh nhân đến khám và điều trị ở giai đoạn IV. Hóa trị dẫn đầu và xạ trị là phương

pháp điều trị được chỉ định nhiều nhất, kế đến là hoá xạ đồng thời.

2. Tỷ lệ nhiễm HR-HPV và tỷ lệ biểu hiện các P16, P53, PRB

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm HR-HPV và các type HR-HPV

HR-HPV	Tần số (n = 146)	Tỷ lệ (%)
Dương tính	93	63,7
Âm tính	53	36,3
Type HR-HPV	Tần số (n = 93)	Tỷ lệ (%)
HPV16	27	29,0
HPV18	19	20,4
HPV33	1	1,1

HPV52	1	1,1
HPV16, 18	32	34,4
HPV16, 58	2	2,2
HPV16, 18, 33	2	2,2
HPV16, 18, 39	4	4,3
HPV16, 18, 52	2	2,2
HPV16, 18, 58	1	1,1
HPV16,18,51,56	1	1,1
HPV16, 18, 66, 68	1	1,1

Có 93/146 bệnh nhân HR-HPV(+). Các type HR-HPV được tính tỷ lệ phần trăm với mẫu số là 93, trong đó đơn nhiễm type HPV16 là phổ biến nhất, kế đến là HPV18. Ở các bệnh nhân đồng nhiễm nhiều type HR-HPV thì tất cả

đều có sự hiện diện của HPV16, đồng nhiễm HPV16 và HPV18 chiếm tỷ lệ cao nhất. Tính cả đơn nhiễm và đồng nhiễm thì tỷ lệ HPV16 và HPV18 lần lượt là 77,4% và 69% (do có đồng nhiễm nên tổng % > 100% khi cộng theo type).

Bảng 3. Biểu hiện các protein p16, p53, pRb

Biểu hiện các protein p16, p53, pRb	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
p16		
Dương tính	63	43,2
Âm tính	83	56,8
p53		
Âm tính	109	74,7
Dương tính*	37	25,3
pRb		
Âm tính	89	61,0
Dương tính	57	39,0

*: p53 dương tính = mẫu hình đột biến/ aberrant, p53 âm tính = kiểu hoang dã, theo tiêu chuẩn trích dẫn (Benzerdjeb 2021).⁴

Tỷ lệ p16(+) thấp hơn tỷ lệ p16(-). Tỷ lệ

p53(-) gấp gần 3 lần tỷ lệ p53(+). Tỷ lệ pRb(-) cao hơn tỷ lệ pRb(+).

3. Mối liên quan giữa HR-HPV với P16, P53, PRB

Bảng 4. Mối liên quan giữa HR-HPV p16, p53, pRb

p16 p53 pRb	HR-HPV		Tổng n (%)	OR 95%CI	p
	HR-HPV(+) n (%)	HR-HPV(-) n (%)			
p16 n (%)	p16 (+)	46 (31,5)	63 (43,2)	2,1	0,04
	p16 (-)	47 (32,2)	83 (56,8)	(1,02 - 4,20)	
p53 n (%)	p53 (-)	76 (52,1)	109 (74,7)	2,7	0,009
	p53 (+)	17 (11,6)	37 (25,3)	(1,26 - 5,82)	
pRb n (%)	pRb (-)	59 (40,4)	89 (61,0)	1,3	0,41
	pRb (+)	34 (23,3)	57 (39,0)	(0,67 - 2,65)	

Nhóm bệnh nhân có HR-HPV(+) thì p16 có khả năng biểu hiện (+) cao gấp 2,1 lần so với nhóm bệnh nhân HR-HPV(-). Nhóm bệnh nhân có HR-HPV(+) thì p53 có khả năng biểu hiện (-) cao gấp 2,7 lần so với nhóm bệnh nhân HR-HPV(-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi ≥ 50 chiếm tỷ lệ cao (77,4%), với tuổi trung bình là 58,3, cho thấy OPSCC thường gặp ở tuổi trung niên và cao tuổi, kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu. Zumsteg ZS cập nhật xu hướng quốc tế về tỷ lệ mắc ung thư khẩu hầu tại 42 quốc gia trên 6 châu lục với 156.567 bệnh nhân ung thư khẩu hầu, ghi nhận bệnh thường gặp ở người trên 50 tuổi, nhiều nhất là 55 - 65 tuổi.⁶

Kết quả nghiên cứu này, giới tính nam cao gấp gần 9 lần so với nữ (89,0% so với 11,0%). Cũng theo Zumsteg ZS, tỷ lệ mắc ung thư khẩu hầu ở nam giới cao hơn nữ giới khoảng 3 đến 4 lần ở hầu hết các quốc gia.⁶ Nghiên cứu này có tỷ lệ nam giới cao hơn so với nghiên cứu của Zumsteg ZS (42 quốc gia trên 6 châu lục) và gần tương đương với nghiên cứu của Saiya P (Thái Lan), Saito Y (Nhật Bản), Budrukkar A (Ấn Độ), Hung NV (Việt Nam), Kouka M (Đức).⁷⁻

¹¹ Điều này có thể do nam giới ở Việt Nam và một số nước Châu Á có thói quen hút thuốc lá và uống rượu bia nhiều hơn nữ giới.

Trong các nghiên cứu gần đây, tình trạng KPS của bệnh nhân OPSCC nhìn chung ở mức khá cao: tại Ấn Độ có 65,8% KPS ≥ 80 , tại Mỹ 81% bệnh nhân có KPS 90 - 100.^{9,12} Nghiên cứu này ghi nhận KPS > 80 chiếm 89,7%, tương đương các nghiên cứu vừa nêu. KPS ≥ 80 đồng nghĩa với việc bệnh nhân vẫn thực hiện được các sinh hoạt bình thường, không cần sự trợ giúp, điều này chứng tỏ nhiều bệnh nhân vẫn có tình trạng toàn thân tốt khi đến khám bệnh và điều trị.

Trong nghiên cứu này, vị trí khối u thường gặp nhất là amidan (48,6%), tiếp đến là đáy lưỡi (34,2 %). Các vị trí còn lại ít gặp hơn, gồm khẩu cái mềm (13,0%) và thành sau họng (4,1%), kết quả này phù hợp với vài nghiên cứu.^{6,13} Trong các vị trí của khẩu hầu, thì ung thư thường gặp nhất ở amidan, trong đó nhóm bệnh nhân có liên quan HPV chiếm ưu thế. Các hốc amidan với nhiều tế bào lympho, những HPV có ái lực cao với mô lympho này, tạo điều kiện cho HPV xâm nhập và tồn tại. Ngoài ra, các tế bào tủy trú ngụ trong hốc amidan có thể tạo ra một vi môi trường thuận lợi cho phép HPV trốn tránh sự

giám sát miễn dịch của vật chủ. Sự nhiễm trùng biểu mô amiđan dẫn đến sự biệt hóa tế bào bất thường, loạn sản, ung thư biểu mô tại chỗ và cuối cùng là ung thư biểu mô xâm lấn.¹⁴ Đối với ung thư khẩu hầu không liên quan HPV, vị trí thường gặp cũng ở amiđan, cho thấy dù không có yếu tố HPV, amiđan vẫn là nơi khởi phát phổ biến nhất của OPSCC, khả năng là ảnh hưởng của yếu tố giải phẫu, amiđan có nhiều hốc sâu làm tăng diện tích tiếp xúc giữa niêm mạc và các tác nhân gây ung thư như thuốc lá, rượu và các tác nhân khác.¹⁵

Nghiên cứu này, bệnh nhân được phân giai đoạn bệnh dựa theo hướng dẫn của AJCC 8 năm 2017, kết quả có đến 80,8% giai đoạn IV, giai đoạn 0, I, II và III chỉ chiếm 19,2%, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm rất ít. Qua một số nghiên cứu OPSCC có phân giai đoạn bệnh theo AJCC 8, chúng tôi nhận thấy đa số quốc gia cũng có chung tình trạng là bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn.^{7,16} Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại ghi nhận tình trạng ngược lại, giai đoạn sớm chiếm đa số, như ở Nhật Bản và Hoa Kỳ.^{8,13} Nguyên nhân chung gây nên tình trạng phát hiện bệnh muộn có thể do triệu chứng ban đầu của ung thư khẩu hầu không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn với các triệu chứng viêm họng thông thường. Bên cạnh đó, tại Việt Nam và một số quốc gia việc tầm soát ung thư vùng đầu cổ chưa phổ biến, người dân chưa được tiếp cận nhiều hoặc chưa có ý thức cao về việc tầm soát ung thư. Trong khi tại Nhật Bản và Mỹ như vừa nêu, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IV rất thấp, đa số bệnh nhân được phát hiện bệnh sớm ở giai đoạn I và II, có thể do người dân có nhận thức cao hơn và được tầm soát tốt hơn. Việt Nam có tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn muộn chiếm rất cao, điều này đặt ra yêu cầu cấp thiết trong việc nâng cao nhận thức cộng đồng và việc cải thiện hệ thống tầm soát ung thư tại Việt Nam.

Các phương pháp điều trị cho bệnh nhân trong nghiên cứu này chủ yếu là hóa trị dẫn đầu kết hợp xạ trị (33,6%), kế đến hóa xạ đồng thời (25,3%) và xạ trị đơn thuần (19,2%). Nghiên cứu tại Thái Lan, hai phương thức điều trị được áp dụng nhiều nhất là hóa xạ đồng thời hoặc hóa trị (34,9%) và điều trị hỗ trợ (34,5%).⁷ Nghiên cứu tại Ấn Độ, hai phương thức điều trị được áp dụng nhiều nhất là hóa xạ đồng thời (71,0%) và xạ trị đơn thuần (25,2%).⁹

Nghiên cứu này, bệnh nhân có HR-HPV(+) chiếm 63,7%, và HR-HPV(-) chiếm 36,3%, kết quả này HR-HPV(+) này cao gấp đôi so với trung bình toàn cầu (31-33%)¹⁶, cao hơn đáng kể so với dân số tại miền Bắc Việt Nam (44,1%), nhưng cũng gần tương đương với nghiên cứu tại một số nước như Chile (61,2%), Thụy sĩ (53%).^{10,17,18} Nghiên cứu phân tích gộp từ 67 nghiên cứu tại Châu Á - Thái Bình Dương của Shaikh MH, tỷ lệ nhiễm HPV trên bệnh nhân OPSCC khác nhau ở từng khu vực, gồm Châu Đại Dương là 49,32%, Đông Á là 38,70% và Nam Á là 25,74%. Tỷ lệ cao nhất được ghi nhận tại Hàn Quốc (69,2%), gần tương đương nghiên cứu của chúng tôi.¹⁹ Nghiên cứu này, tỷ lệ HR-HPV cao góp phần vào việc cung cấp số liệu về tình hình nhiễm HPV tại Việt Nam và vai trò của HR-HPV như một yếu tố căn nguyên quan trọng trong ung thư khẩu hầu tại Việt Nam.

Nghiên cứu này, trong tổng số bệnh nhân có HR-HPV(+) thì tỷ lệ HPV16 và HPV18 là 77,4% và 66,6% (gồm cả đơn nhiễm và đồng nhiễm). Về đơn nhiễm, HPV16 là phổ biến nhất (18,5%), kế đến là HPV18 (13,0%). Kết quả này phù hợp với dịch tễ học trên toàn thế giới, HPV16 được chứng minh là type phổ biến nhất trên toàn cầu trong OPSCC, sự hiện diện của HPV18 cũng được ghi nhận, nhưng ít hơn HPV16. So sánh với các nghiên cứu tại các châu lục khác nhau, nghiên cứu này cũng có kết quả tương đồng.^{6,7,17-19}

Nghiên cứu này ghi nhận p16(+) là 43,2%, p16(-) là 56,8%. So sánh với một số nghiên cứu, p16 được đánh giá theo hướng dẫn của ASCO, nhưng kết quả p16(+) cũng rất khác nhau, từ 11% đến gần 60%.^{9,17,21} Sự khác nhau này có thể do các yếu tố gồm dịch tễ học (các khu vực khác nhau trên thế giới), thời gian thực hiện nghiên cứu (tỷ lệ ung thư hầu như tăng theo thời gian), chất lượng mẫu FFPE, kỹ thuật xét nghiệm, các kháng thể p16 sử dụng cho từng nghiên cứu đều khác nhau. Bên cạnh đó, p16 là marker gián tiếp của HPV, không phải tất cả các trường hợp p16(+) đều thật sự có liên quan HPV và ngược lại. Sự biểu hiện quá mức của p16 được chấp nhận như một dấu hiệu chẩn đoán thay thế để phát hiện nhiễm HPV trong OPSCC.⁷ Đây là xét nghiệm dễ thực hiện, giá thành thấp, có thể đưa vào thường quy trong tất cả các trường hợp được chẩn đoán mô học của ung thư hầu họng. Tuy nhiên, một tỷ lệ nhỏ các khối u (-) với HPV có kết quả p16(+) giả; một nhóm khác biểu hiện các khối u (-) với p16 nhưng (+) với HPV, vì thế cần khuyến nghị bệnh nhân nên được bổ sung xét nghiệm xác định HPV.

p53 thường bị bất hoạt về mặt chức năng trong ung thư liên quan đến HPV thông qua oncoprotein E6. Bên cạnh đó, đột biến gen *TP53* cũng phổ biến trong OPSCC không do HPV (chủ yếu do thuốc lá và rượu), làm cho protein p53 mất biểu hiện, do đó trong OPSCC nói chung, tỷ lệ p53(-) thường ở mức cao.^{4,22} Trong nghiên cứu này, p53(+) chiếm 25,3%, trong khi p53(-) chiếm 74,7%, phù hợp với cơ chế sinh học về sự biểu hiện p53 trong OPSCC. Một số nghiên cứu tương đồng với kết quả nghiên cứu này.³

Bệnh nhân OPSCC có nhiễm HR-HPV thì protein E7 của virus này có khả năng bất hoạt pRb, dẫn đến mất kiểm soát chu kỳ tế bào, do đó, tỷ lệ pRb(-) cao. Nhưng do tình trạng đột biến gen *Rb* ít hơn tình trạng đột biến gen *TP53*

nên sự mất biểu hiện pRb ít hơn so với p53.^{2,20} Kết quả về biểu hiện pRb trong nghiên cứu này phù hợp với cơ chế sinh bệnh học trong OPSCC, pRb(-) là 61,0%, trong khi p53(-) là 74,7%. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận xu hướng tương tự với nghiên cứu này.^{5,20}

Khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HR-HPV với biểu hiện p16, p53, pRb, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa HR-HPV(+) với p16(+) và HR-HPV(+) với p53(-). Kết quả này phù hợp với xu hướng mà một số nghiên cứu đã công bố. Nghiên cứu của Smith EM cho kết quả p16(+) là 38%, tỷ lệ nhiễm HR-HPV là 28%, tỷ lệ p16(+) có sự tương quan thuận với tỷ lệ nhiễm HPV và kết luận p16(+) có liên quan đến việc phát hiện HR-HPV ở khối u (OR = 16,1 CI 95%:7,6-33,9), tác giả cũng kết luận p53(+) có mối quan hệ nghịch đảo với p16(+).²⁰ Nghiên cứu của Plath M cho thấy biểu hiện cao của p16, cyclin D1, pRb và p53 trong tế bào khối u lần lượt ở 51,8%, 51,4%, 41,9% và 33,5% DNA HR-HPV(+) 50,5%; DOR (tỷ lệ chênh lệch chẩn đoán) p16 cao hơn để dự đoán (+) DNA HR-HPV so với pRb, cyclin D1 và p53.³ Theo Jiomaru R, kết quả pRb(-) 61,6% tương đương nghiên cứu của chúng tôi, tác giả cũng phân tích trong số các trường hợp HPV(+) thì biểu hiện pRb thường là mất biểu hiện một phần, hiếm khi là mất biểu hiện hoàn và không có trường hợp nào có biểu hiện pRb. Việc dự đoán nhiễm HR-HPV trong OPSCC, sự kết hợp giữa p16(+) và Rb(-) cho thấy độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 97,2%, giá trị tiên đoán dương 98,1%. Khi chỉ có p16 đơn lẻ thì độ nhạy như nhau là 100%, nhưng độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương thấp hơn (88,9% và 92,9%).⁵ Theo các tác giả, p16 như một dấu hiệu đại diện đáng tin cậy cho nhiễm HR-HPV trong OPSCC và biểu hiện p16(+) của tế bào khối u có liên quan đến tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân, trong khi biểu hiện p53(+) của

tế bào khối u có liên quan đến kết quả xấu.^{3,20}

Qua các kết quả và phân tích nêu trên cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng nhiễm HR-HPV với sự thay đổi biểu hiện các protein điều hòa chu kỳ tế bào. Cụ thể, HR-HPV(+) gắn liền với tăng biểu hiện p16, giảm p53 và pRb. Điều này phù hợp với cơ chế sinh bệnh học đã được chứng minh: protein E7 của HPV bất hoạt pRb, làm tăng hoạt hóa p16; đồng thời protein E6 của HPV gây thoái giáng p53. Việc kết hợp p16 với p53 hoặc pRb hoặc kết hợp cả p16, p53 và pRb có thể là các phương pháp đáng tin cậy để dự đoán nhiễm HR-HPV trong OPSCC khi không có xét nghiệm để xác định HPV DNA hoặc để tiết kiệm chi phí. Bên cạnh đó, sự kết hợp các dấu ấn trên giúp việc tiên lượng được chính xác hơn.

Tuy nhiên trong nghiên cứu này, mối liên quan giữa HR-HPV và pRb chưa đạt ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu hạn chế hoặc kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch khác biệt, cho thấy cần thêm các nghiên cứu nữa để khẳng định. Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi củng cố vai trò của p16, p53, pRb như những marker quan trọng phản ánh tình trạng HR-HPV trong ung thư biểu mô tế bào gai khẩu hầu. Trong thực hành lâm sàng, p16 hiện vẫn được khuyến cáo là marker thay thế để xác định tình trạng HPV, đồng thời có giá trị tiên lượng quan trọng.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Một số hạn chế trong đề tài nghiên cứu này là thiết kế cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện, không xét yếu tố thuốc lá và rượu, không kiểm chứng kết quả HR-HPV bằng mRNA, không phân tầng theo p16 khi xếp giai đoạn.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng khẩu hầu được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu

Thành phố Cần Thơ và bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh có tỷ lệ nhiễm HR-HPV cao (63,7%), đặc biệt là HPV16 (77,4%). Tỷ lệ p16(+) là 43,2%; p53(-) là 74,7% và pRb(-) là 61,0%. Có mối liên quan giữa tình trạng HR-HPV với sự biểu hiện p16 và p53. Kết quả nghiên cứu này góp phần cung cấp số liệu về tình hình nhiễm HPV tại Việt Nam, đồng thời củng cố vai trò của HR-HPV trong bệnh sinh ung thư khẩu hầu.

LỜI CẢM ƠN

Xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ và bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Chân thành cảm ơn quý bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15; 141(4): 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28369882; PMCID: PMC5520228.
2. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, Sasaki C, Joe J, Camp RL, Rimm DL, Psyrri A. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 10; 24(5): 736-47. doi: 10.1200/JCO.2004.00.3335. Epub 2006 Jan 9. PMID: 16401683.
3. Plath M, Broglie MA, Förbs D, Stoeckli SJ, Jochum W. Prognostic significance of cell cycle-associated proteins p16, pRB, cyclin D1 and p53 in resected oropharyngeal carcinoma. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2018; 47(1). doi:10.1186/s40463-018-0298-3.

4. Benzerdjeb N, Tantot J, Blanchet C, Philouze P, Mekki Y, Lopez J, Devouassoux-Shisheboran M. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: p16/p53 immunohistochemistry as a strong predictor of HPV tumour status. *Histopathology*. 2021 Sep; 79(3): 381-390. doi: 10.1111/his.14350. Epub 2021 May 7. PMID: 33560536.
5. Jiromaru R, Yamamoto H, Yasumatsu R, Hongo T, Nozaki Y, Nakano T, Hashimoto K, Nakagawa T, Oda Y. p16 overexpression and Rb loss correlate with high-risk HPV infection in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2021 Sep; 79(3): 358-369. doi: 10.1111/his.14337. Epub 2021 May 6. PMID: 33450095.
6. Zumsteg ZS, Luu M, Rosenberg PS, et al. Global epidemiologic patterns of oropharyngeal cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2023 Dec 6; 115(12): 1544-1554. doi: 10.1093/jnci/djad169. PMID: 37603716; PMCID: PMC10699798.
7. Saiya P, Jantharapattana K, Dechaphunkul A, et al. HPV-Related Oropharyngeal Cancer in Southern Thailand: Proportion Trend and Survival Outcome. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024 Jan 1; 25(1): 57-64. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.1.57. PMID: 38285767; PMCID: PMC10911748.
8. Saito Y, Hayashi R, Iida Y, et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer*. 2020 Sep 15; 126(18): 4177-4187. doi: 10.1002/cncr.33062. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648953.
9. Budrukhar, A., Kashid, S.R., Swain, M. et al. Long-term outcomes of consecutive patients of oropharyngeal cancer treated with radical radiotherapy. *BJC Rep* 3, 54 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00164-z>.
10. Hung NV, Viet NH, Duc DT, Dieu TT, Binh NT, Hoang LH, Trung NQ. Analysis of HPV and NKG2D rs1049174 Polymorphism in Vietnamese Patients With Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Control*. 2025 Jan-Dec; 32:10732748251362943. doi: 10.1177/10732748251362943. Epub 2025 Aug 12. PMID: 40795938; PMCID: PMC12344339.
11. Kouka M, Gerlach L, Büntzel J, Kaftan H, Böger D, Müller AH, Ernst T, Guntinas-Lichius O. Impact of Human Papillomavirus-Negative Dominance in Oropharyngeal Cancer on Overall Survival: A Population-Based Analysis in Germany from 2018 to 2020. *Cancers (Basel)*. 2023 Nov 2; 15(21):5259. doi: 10.3390/cancers15215259. PMID: 37958431; PMCID: PMC10650408.
12. Youssef I, Yoon J, Mohamed N, et al. Toxicity Profiles and Survival Outcomes Among Patients With Nonmetastatic Oropharyngeal Carcinoma Treated With Intensity-Modulated Proton Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1; 5(11): e2241538. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41538. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1; 5(12): e2250485. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50485. PMID: 36367724; PMCID: PMC9652753.
13. Kim SI, Lee JW, Eun YG, Lee YC. A SEER-based analysis of trends in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2024 Jun 28; 19(1): 29. doi: 10.1186/s13027-024-00592-5. PMID: 38943144; PMCID: PMC11214209.
14. Faraji F, Zaidi M, Fakhry C, Gaykalova DA. Molecular mechanisms of human papillomavirus-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Microbes Infect*. 2017 Sep-Oct; 19(9-10): 464-475. doi: 10.1016/j.micinf.2017.06.001. Epub 2017 Jun 12. PMID:

28619685; PMCID: PMC5603399.

15. Bosshart SL, Morand GB, Broglie MA. Frequency and Localization of Second Primary Tumors in Patients with Oropharyngeal Carcinoma-The Influence of the Human Papilloma Virus. *Cancers*. 2021; 13(8): 1755. <https://doi.org/10.3390/cancers13081755>.

16. Psyrri A, Psychogios G, Kyrodimos E, Constantinidis J, Agelaki S, Boukovinas I, Lygeros S, Ploiarchopoulou K, Spathis A, Economopoulou P, Litsou E, Dimitriadis I, Athanasopoulos C, Zioga S, Trimis G, Poughias L, Panayiotides I. Evaluation of the attributable fraction and burden of HPV-related oropharyngeal cancers in Greece-the ORPHEAS study. *ESMO Open*. 2024 Oct; 9(10): 103724. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103724. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39298992; PMCID: PMC11426035.

17. Oliva C, Carrillo-Beltrán D, Boettiger P, Gallegos I, Aguayo F. Human Papillomavirus Detected in Oropharyngeal Cancers from Chilean Subjects. *Viruses*. 2022; 14(6): 1212. <https://doi.org/10.3390/v14061212>.

18. Guarda V, Schroeder L, Pawlita M, Ikenberg K, Rupp NJ, Jochum W, Stoeckli SJ, Holzinger D and Broglie MA. Prevalence of Transcriptionally Active HPV Infection in Tumor-Free Oropharyngeal Tissue of OPSCC-

Patients. *Front. Oncol*. 2022; 12:835814. doi: 10.3389/fonc.2022.835814.

19. Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec; 39(6): 923-38. doi: 10.1016/j.canep.2015.09.013. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26523982.

20. Smith EM, Rubenstein LM, Henry H, et al. Human papillomavirus, p16 and p53 expression associated with survival of head and neck cancer. *Infectious agents and cancer*. 2010; 5: 4. doi: 10.1186/1750-9378-5-4.

21. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, Moncur JT, Rocco JW, Schwartz MR, Seethala RR, Thomas NE, Westra WH, Faquin WC. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 May; 142(5): 559-597. doi: 10.5858/arpa.2017-0286-CP. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29251996.

22. Shinohara S, Kikuchi M, Tona R, et al. Prognostic impact of p16 and p53 expression in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Japanese journal of clinical oncology*. 2014 Mar; 44(3): 232-40. doi: 10.1093/jjco/hyt223.

Summary

THE ASSOCIATION BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND THE EXPRESSION OF P16, P53, AND PRB IN OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

High-risk human papillomavirus (HR-HPV) has emerged as a major etiological factor in oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC), with its incidence steadily increasing worldwide. This study aimed to determine the prevalence of HR-HPV infection, evaluate the expression of p16, p53, and pRb proteins, and investigate the associations between HR-HPV status and these biomarkers. A cross-sectional analysis was performed on 146 patients diagnosed with histopathologically confirmed OPSCC. HR-HPV genotyping was conducted using real-time PCR, while immunohistochemistry on FFPE specimens was employed to assess p16, p53, and pRb expression. The mean patient age was 58.3 years old, and males accounted for 89% of the cohort. The tonsil was the most common primary site (48.6%). The majority of patients (80.8%) presented with stage IV disease. HR-HPV positivity was observed in 63.7% of cases, of which HPV16 accounted for 77.4%. p16 positivity, p53 negativity, and pRb negativity were detected in 43.2%, 74.7%, and 61.0% of tumors, respectively. Statistically significant associations were identified between HR-HPV status and both p16 ($p = 0.04$) and p53 expression ($p = 0.009$).

Keywords: OPSCC, HR-HPV, p16, p53, pRb.