

# Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và kết quả mô bệnh học ở bệnh nhân có chẩn đoán tế bào ASC-US

Hồ Quang Nhật<sup>1,2\*</sup>, Lê Quang Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Quốc Huy<sup>3</sup>

(1) Bệnh viện Từ Dũ, thành phố Hồ Chí Minh

(2) Nghiên cứu sinh chuyên ngành Phụ Sản, Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

## Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Xác định tỷ lệ nhiễm Human Papillomavirus (HPV) nguy cơ cao và mô bệnh học trên bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học cổ tử cung (CTC) ASC-US. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 569 bệnh nhân từ 21 - 68 tuổi tại Bệnh viện Từ Dũ từ 10/2019 - 12/2020 có kết quả tế bào học ASC-US và HPV nguy cơ cao. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao là 44,8%, tỷ lệ nhiễm HPV 16, 18, và 12 loại khác lần lượt là 10,6%, 4,3% và 71,4%. Trong số 175 ca có kết quả mô bệnh học CTC, ung thư tế bào gai, tân sinh biểu mô CTC (CIN) loại 1, loại 2, loại 3 lần lượt 1,1%, 4,0%, 5,7% và 1,1%. 100% (2/2) trường hợp carcinom tế bào gai và 50% (6/12) trường hợp CIN 2 hoặc CIN 3 có HPV 16 (+). 40,0% phụ nữ bội nhiễm có biểu hiện CIN 2. 75.9% ca nhiễm các hrHPV khác HPV 16 và 18 có kết quả mô học CTC bình thường. **Kết luận:** Phụ nữ có tế bào học ASC-US dương tính với HPV nguy cơ cao có kết quả mô bệnh học tổn thương  $\geq$  CIN2+ chiếm tỷ lệ lớn (8%).

**Từ khóa:** ASC-US, HPV nguy cơ cao, CIN, ung thư cổ tử cung.

## Prevalence of high-risk human papillomavirus infections and cervical pathology in women with ASC-US cervical cytology

Hồ Quang Nhật<sup>1,2\*</sup>, Lê Quang Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Vũ Quốc Huy<sup>3</sup>

(1) Tu Du Hospital, Ho Chi Minh city

(2) PhD candidate in Obstetrics and Gynaecology, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Department of Obstetrics and Gynaecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

## Abstract

**Background and aims:** This study identified the prevalence of high-risk human papillomaviruses (hrHPV) and pathological diagnosis variation among patients with ASC-US. **Materials and Methods:** This Cross-sectional descriptive study recruited 569 female participants aged 21-68 years who attended Tu Du Hospital from 10/2019 to 12/2020 and performed PAP smear tests diagnosed as ASC-US. **Results:** The prevalent rate of hrHPV infection was 44.8%. Regardless of HPV 16 and HPV 18, the infection rate of the remaining hrHPV was predominant (71.4%, 182/255), followed by the 10.6% of HPV 16 and the 4.3% HPV 18. Among 175 patients having cervical pathology, the rate of squamous cell carcinoma, cervical intraepithelial neoplasia CIN 1, CIN 2, and CIN 3 was 1.15%, 4.0%, 5.7%, and 1.15%, respectively. HPV 16 was present in all patients (2/2, 100%) who developed squamous cell carcinoma, and in six of twelve patients (50%) who acquired CIN 2 and 3. The subjects who had been exposed to more than one hrHPV genotype (HPV 16, HPV 18, and others) were diagnosed CIN 2 (40.0%). Despite the high likelihood of infection with other HPV types other than HPV 16 and 18 (75.9%), the majority of participants had normal cervical histology. **Conclusion:** Patients carrying hrHPV with ASC-US seem to appear diverse histopathological findings in which the incidence of CIN2+ accounts for a large proportion (8%).

**Keywords:** ASC-US, high-risk HPV, CIN, cervical cancer.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU

Hàng năm có tới 530.000 ca ung thư cổ tử cung (CTC) mắc mới được ghi nhận và gây ra khoảng 275.000 ca tử vong trên toàn thế giới. Ung thư CTC là

bệnh lý ác tính đứng thứ tư trong các bệnh lý ác tính thường gặp ở phụ nữ và đứng thứ 7 trong các bệnh lý ác tính được thống kê trong dân số chung [1]. Ung thư CTC là kết quả của một quá trình tiến triển

nhiều năm mà biểu hiện ban đầu là các tổn thương CTC tiền xâm lấn, tức là tân sinh trong biểu mô CTC (CIN) [1]. Cho tới nay, vi rút u nhú ở người (Human Papilloma Virus - HPV) là nguyên nhân chính gây ung thư CTC đã được chứng minh. Những phụ nữ có tế bào học CTC bình thường khi bị nhiễm HPV nguy cơ cao (Các loại HPV có nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung ở người như: HPV týp 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) có thể tăng nguy cơ mắc ung thư CTC gấp 495,4 lần, nguy cơ hình thành CIN-3 tăng gấp 100 lần so với phụ nữ không bị nhiễm [2].

Theo phân loại của hệ thống Bethesda 2014, ASC-US là kết quả bất thường tế bào học CTC thường gặp nhất, chưa đủ rõ ràng để cho phép chẩn đoán xác định xa hơn, có thể gây nhầm lẫn và khó khăn trong xử trí cho cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân. Ý nghĩa lâm sàng của tế bào học ASC-US chưa được xác định, vì không có lựa chọn cụ thể cho xử trí một cách tối ưu. Một nghiên cứu cho thấy 30% phụ nữ được chẩn đoán tế bào học ASC-US có tổn thương CTC cấp độ thấp; tuy nhiên, có đến 40% trong số này sẽ tiến triển thành tổn thương CTC cấp độ cao [3]. Do vậy, Hiệp hội Soi CTC và Bệnh học CTC Hoa Kỳ (ASCCP) đã phát hành hướng dẫn đồng thuận cập nhật vào năm 2012 để quản lý những phụ nữ có kết quả sàng lọc CTC dương tính "hoặc" bất thường [4]. ASCCP đề xuất ba phương thức xử trí khả thi đối với tế bào học ASC-US: (1) Làm lại xét nghiệm tế bào cổ tử cung trong vòng 4 - 6 tháng và giới thiệu bệnh nhân đi soi CTC nếu kết quả thứ hai của xét nghiệm này là bất thường; (2) đánh giá soi CTC ngay lập tức; (3) sử dụng xét nghiệm HPV DNA như một xét nghiệm trung gian và chỉ soi CTC đối với những người có xét nghiệm HPV DNA dương tính [4].

Tại Việt Nam, nghiên cứu tỷ lệ HPV(+)/ASC-US và đánh giá kết quả mô bệnh học ở phụ nữ ASC-US nhiễm HPV nguy cơ cao CTC vẫn còn bỏ ngỏ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng xét nghiệm HPV nguy cơ cao ở phụ nữ có tế bào học CTC ASC-US có độ chính xác cao hơn so với xét nghiệm tế bào cổ tử cung lặp lại trong 4 đến 6 tháng và được coi là chiến lược tiết kiệm chi phí nhất [5]. Vì thế, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định tỷ lệ HPV nguy cơ cao dương/ASC-US và phân tích kết quả mô bệnh học ở phụ nữ có kết quả tế bào học ASC-US dương tính với HPV nguy cơ cao CTC.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các phụ nữ trong độ tuổi từ 21 đến 65 tuổi, đến khám tại khoa Khám Bệnh, Bệnh viện Từ Dũ, thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 10/2019 tới 12/2020.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh bao gồm các tiêu chí sau:** bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân đã quan hệ tình dục, có kết quả tế bào học là ASC-US, có kết quả xét nghiệm HPV nguy cơ cao, có kết quả mô bệnh học hoặc không.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** các phụ nữ đã cắt tử cung hoàn toàn hoặc/và phụ nữ đang mang thai hoặc đang trong 6 tháng sau sinh.

**Cỡ mẫu:** áp dụng công thức tính cỡ mẫu như sau:

$$N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

Tỷ lệ HPV nguy cơ cao (+) /ASC-US là 67,17% [7]. với  $Z_{\alpha/2}^2 = 1,96$ ,  $p = 67,17\%$ ,  $d = 0,04$  và  $N = 530$  trường hợp. Cỡ mẫu tối thiểu cần được thu thập cho nghiên cứu mô tả ước lượng tỷ lệ là 530 trường hợp.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Các bước tiến hành:**

+ **Bước 1:** Khai thác phần hành chính, tiền sử, bệnh sử.

+ **Bước 2:** Khám phụ khoa, quan sát CTC.

+ **Bước 3:** Xét nghiệm tế bào cổ tử cung và xét nghiệm HPV nguy cơ cao

- Thực hiện xét nghiệm tế bào cổ tử cung: bệnh nhân không được thực rửa âm đạo, không đặt thuốc hoặc giao hợp trong vòng 24 giờ hoặc đang hành kinh hay có viêm nhiễm âm đạo, viêm CTC nặng. Ngoài ra, bệnh nhân không khám âm đạo trước khi đặt mỏ vịt, không được bôi trơn âm đạo. Các slide tế bào học được chuẩn bị bằng kỹ thuật xét nghiệm tế bào cổ tử cung nhúng dịch (ThinPrep, Marlborough, MA, USA). Tế bào CTC được thu thập từ ống CTC của tất cả bệnh nhân bằng bàn chải tế bào bằng nhựa và cho vào lọ 20 ml dung dịch ThinPrep® PreservCyt®. Tiêu chí cho ASC-US được sử dụng theo phân loại của hệ thống Bethesda năm 2014.

- Các mẫu xét nghiệm tế bào học và vi rút HPV (DNA) nguy cơ cao được lấy trong cùng một lần khám và từng mẫu xét nghiệm này được thu thập riêng biệt. Thực hiện phương pháp realtime-PCR trên hệ thống Cobas 4800 phát hiện gene L1 của HPV týp 16, 18 và nhóm 12 loại HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), có đối chứng beta globin của người.

+ **Bước 4:** Soi CTC và sinh thiết CTC

- Chỉ định soi CTC đối với những phụ nữ có xét nghiệm HPV DNA dương tính.

- Thực hiện soi CTC bằng máy Olympus OCS 500, đọc kết quả theo danh pháp của Liên đoàn soi CTC và bệnh học CTC thế giới 2012.

- Sinh thiết cổ ngoài/ạo ống cổ tử cung nếu

soi CTC có các bất thường nhóm II và III theo Liên đoàn soi CTC và bệnh học CTC thế giới 2012 [4]. Xét nghiệm mô bệnh học và phân loại kết quả theo danh pháp WHO 2014 [6].

**2.3. Xử lý số liệu:** Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS phiên bản 20. Phân bố các loại HPV nguy cơ cao được mô tả bằng tần số

và tỉ lệ phần trăm. Phép kiểm định  $\chi^2$  được sử dụng để đánh giá có sự khác biệt giữa các nhóm trong mẫu nghiên cứu. Phép kiểm chính xác Fisher được sử dụng khi mẫu nhỏ ( $n < 20$ ) hoặc khi tần suất kỳ vọng nhỏ hơn 5.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** đề cương nghiên cứu được Hội đồng khoa học Bệnh viện Từ Dũ phê duyệt.

### 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian 15 tháng từ tháng 10/2019 tới 12/2020, đã có 569 phụ nữ thỏa mãn các tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu. Sau khi có kết quả xét nghiệm HPV DNA nguy cơ cao, dựa trên kết quả soi CTC, đã có 175 đối tượng được chỉ định sinh thiết CTC.

**Bảng 1.** Tỷ lệ HPV nguy cơ cao (+) ở phụ nữ có bất thường tế bào CTC ASC-US

HPV nguy cơ cao	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Âm tính	314	55,2
Dương tính	255	44,8
<b>Tổng</b>	<b>569</b>	<b>100</b>

Trong số các phụ nữ có bất thường tế bào CTC phân loại ASC-US, có 44,8% các phụ nữ có HPV nguy cơ cao (+).

**Bảng 2.** Đặc điểm mẫu nghiên cứu theo tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao

Đặc điểm	HPV nguy cơ cao (-)		HPV nguy cơ cao (+)		Giá trị p
	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)	
<b>Độ tuổi (tuổi)</b>					
≤ 29	5	1,6	5	2,0	
30 - ≤ 39	120	38,2	111	43,5	
40 - ≤ 49	123	39,2	104	40,8	0,240
50 - ≤ 59	54	17,2	28	11,0	
≥ 60	12	3,8	7	2,7	
<b>Nơi cư trú</b>					
Đồng bằng sông Hồng	3	1,0	1	0,4	
Bắc Trung Bộ	3	1,0	4	1,6	
Nam Trung Bộ	31	9,9	30	11,8	0,788
Đông Nam Bộ	193	61,5	149	58,4	
ĐB sông Cửu Long	84	26,8	71	27,8	
<b>Số lần mang thai</b>					
Mang thai ≤ 2 lần	250	79,6	208	81,6	0,596
Mang thai ≥ 3 lần	64	20,4	47	18,4	
<b>Số con hiện sống</b>					
Chưa có con	19	6,1	25	9,8	
Từ 1 - 2 con	230	73,2	182	71,4	0,231
≥ 3 con	65	20,7	48	18,8	

# Kiểm định Fisher's exact test

Bệnh nhân có HPV nguy cơ cao (+) chủ yếu ở độ tuổi 30 - 49 (84,3%), đa số sống ở vùng Đông Nam Bộ (58,4%) và có từ 1 - 2 con (71,4%).

**Bảng 3.** Phân bố các loại HPV nguy cơ cao trên bệnh nhân có kết quả tế bào ASC-US

HPV nguy cơ cao	Tần số N = 255	Tỉ lệ (%)
HPV 16 (+) đơn thuần	27	10,6
HPV 18 (+) đơn thuần	11	4,3
12 loại HPV nguy cơ cao (+)	182	71,4
<b>Đa nhiễm, bao gồm:</b>	35	13,7
- HPV 16 + 18	4	1,6
- HPV 16 + 12 HPV nguy cơ cao	16	6,3
- HPV 18 + 12 HPV nguy cơ cao	15	5,8
<b>Tổng</b>	<b>255</b>	<b>100</b>

Trong các trường hợp có tế bào ASC-US, tỉ lệ nhiễm HPV 12 tít khác với 16 và 18 chiếm đến 71,4%; hai loại HPV có nguy cơ gây ung thư CTC cao nhất (16, 18) được ghi nhận nhiễm đơn độc với một tỉ lệ thấp, HPV 16 chiếm 10,6% và HPV 18 chiếm 4,3%.

**Bảng 4.** Kết quả mô bệnh học trên bệnh nhân ASC-US theo loại HPV nguy cơ cao

HPV nguy cơ cao	Kết quả mô bệnh học CTC					Tổng (n = 175)
	Carcinom tế bào gai (n = 2)	CIN 1 (n = 7)	CIN 2 (n = 10)	CIN 3 (n = 2)	CTC bình thường (n = 154)	
HPV 16 (+)	2 100,0%	1 14,3%	5 50,0%	1 50,0%	12 7,8%	21 12,0%
HPV 18 (+)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 3,2%	5 2,9%
Đa nhiễm (+)	0 0,0%	2 28,6%	4 40,0%	0 0,0%	20 12,9%	26 14,8%
12 tít HPV nguy cơ cao (+)	0 0,0%	4 57,1%	1 10,0%	1 50,0%	117 75,9%	123 70,3%
<b>Tổng</b>	<b>2 (1,15%)</b>	<b>7 (4,0%)</b>	<b>10 (5,7%)</b>	<b>2 (1,15%)</b>	<b>154 (88,0%)</b>	<b>175 (100%)</b>

Trong số 175 mẫu mô bệnh học CTC được ghi nhận trên các bệnh nhân có tế bào loại ASC-US kèm nhiễm HPV nguy cơ cao, tỉ lệ HPV16 là 12%; HPV18 là 2,9%; ít nhất 2 dòng HPV nguy cơ cao là 14,8%; và 1 dòng HPV nguy cơ cao khác chiếm đa số: 70,3%. Có 154 mẫu cho kết quả CTC bình thường, chiếm tỉ lệ 88,0%. 2/2 trường hợp (100%) có kết quả carcinom tế bào gai và 6/12 trường hợp (50%) phụ nữ có biểu hiện tân sinh trong biểu mô CTC loại 2 hoặc 3 (CIN 2 hoặc CIN 3) dương tính với HPV 16. Tất cả bệnh nhân có HPV 18 lại cho kết quả CTC bình thường. Đa số (40,0%) phụ nữ có bội nhiễm nhiều hơn 1 loại HPV nguy cơ cao có biểu hiện tân sinh trong biểu mô loại 2 (CIN 2). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

#### 4. BÀN LUẬN

Nhiễm HPV nguy cơ cao đã được công nhận là nguyên nhân chính gây ra ung thư CTC. Xét nghiệm

tế bào học đồng thời với xét nghiệm HPV nguy cơ cao đã được chứng minh là có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn so với xét nghiệm tế bào học thông thường [1], [4].

Trong tổng số 569 phụ nữ tham gia nghiên cứu được đánh giá tế bào học CTC ASC-US, tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao là 44,8% (255/569). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Xiang Tao và cộng sự (48,7%) [8] cũng như nhóm nghiên cứu của tác giả Zheng là 34,9% [9]. Tại Việt Nam, tỷ lệ này cao hơn so với kết quả của tác giả Lê Ngọc Diệp (43,5%) [10], và thấp hơn so với nhóm nghiên cứu Ngô Thị Thanh Hương với tỷ lệ HPV nguy cơ cao/ASC-US là 69,6% [11]. Sự khác biệt tỷ lệ HPV nguy cơ cao dương tính trong các nghiên cứu có thể do sử dụng các xét nghiệm kiểm tra HPV nguy cơ cao khác nhau về độ nhạy và độ đặc hiệu. Ngoài ra, các phương pháp lấy mẫu, chuẩn bị tế bào học khác nhau nên các tỷ lệ tế bào ASC-US của các báo cáo

có sự chênh lệch đáng kể. Điều này cũng có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ HPV nguy cơ cao dương tính [9].

Tỷ lệ lưu hành HPV nguy cơ cao ở phụ nữ mắc ASC-US được báo cáo có liên quan đến độ tuổi với 70% ở phụ nữ < 25 tuổi [12]. Số phụ nữ có kết quả tế bào học ASC-US và dương tính với HPV nguy cơ cao (+) chủ yếu ở độ tuổi 30 - 49 chiếm 84,3%. Tỷ lệ này cũng tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Tiến Quang, phụ nữ có độ tuổi 40 - 49 chiếm tỉ lệ cao nhất 44,2%, kể đến là 30-39 với tỉ lệ 29,7% [13]. Năm 2020, tác giả Abdulaziz và cộng sự báo cáo 38,5% phụ nữ từ 40 - 49 tuổi dương tính với HPV và có tế bào học ASC-US [7]. Điều này có thể giải thích bởi tình trạng đã và đang hoạt động tình dục trong một thời gian dài ở độ tuổi này. Chúng tôi quan sát thấy những phụ nữ đã có từ 1 con trở lên chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn (chiếm 90,2%), so với những phụ nữ chưa có con. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Việt Thanh, tỉ lệ HPV dương tính trong nhóm có từ 1 - 2 con là 59%, và cao hơn hẳn là nhóm có trên 3 con (chiếm 71,5%). Giả thuyết đưa ra rằng sinh đẻ nhiều có thể tạo ra các sang chấn đường sinh dục, hơn nữa về mặt giải phẫu khi sinh nhiều lần, ranh giới giữa biểu mô gai và tuyến có khuynh hướng lộ ra ngoài, dễ bị tổn thương.

Trong các trường hợp có tế bào ASC-US, tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao 12 tít khác 16 và 18 là cao nhất 71,4%; trong khi đó HPV 16 chiếm 10,6% và HPV 18 chiếm 4,3%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Thanh Hương, trong các trường hợp tế bào CTC bất thường được ghi nhận, 37,1% trường hợp nhiễm 1 trong 12 tít nguy cơ cao khác chiếm tỷ lệ cao nhất, kể đến là 17,8% HPV 16 và 6,2% HPV 18% [11]. Năm 2021, tác giả Nguyễn Tiến Quang báo cáo tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong quần thể là 11,2% với HPV 16 chiếm 14%, HPV 18 chiếm 7,9%, HPV 12 tít khác chiếm 70,7%, [13]. Tuy nhiên kết quả này có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lợi và Hồ Văn Phúc về tỷ lệ nhiễm HPV 16 chiếm 55,9%, HPV 18 là 38,1% [14]. Năm 2011, nhóm nghiên cứu của tác giả Lê Ngọc Diệp báo cáo rằng ở phụ nữ có tế bào ASC-US, tỷ lệ nhiễm HPV 16 chiếm tới 55,7% và HPV 18 chỉ có 5,7% [10]. Tác giả Guo và cộng sự quan sát thấy tỷ lệ hiện nhiễm HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 52 và HPV 58 ở phụ nữ Trung Quốc có tế bào học ASC-US lần lượt là 68%, 16%, 11%, 32% và 16% [15]. Quả thực, tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao trong các bất thường tế bào CTC khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do thời điểm nghiên cứu khác nhau, chủng tộc và chính sách tiêm ngừa HPV khác nhau của từng quốc gia và vùng miền. Hơn nữa, hiện nay rất nhiều phụ nữ đã được tiêm ngừa vắc-xin phòng bệnh do virus HPV, đặc biệt vắc-xin ngừa 2 chủng HPV 16 và 18 nên tỷ lệ

lưu hành HPV 16 và 18 suy giảm đáng kể so với các loại HPV nguy cơ cao khác.

Trong nghiên cứu quy mô lớn, mối tương quan mô bệnh học ngay khi có kết quả HPV/ASC-US chỉ ra rằng tổn thương mô học cấp độ cao (CIN2+) được xác định ở 7,1% phụ nữ được xét nghiệm tế bào học ASC-US. Trong kết quả thử nghiệm tầm soát ung thư CTC qui mô lớn ở Hoa Kỳ, báo cáo một tỷ lệ chung của các tiền ung thư CTC cấp độ cao ở phụ nữ mắc ASC-US từ 5,1% (n = 1578) đến 9,7% (n = 939) [16], [17]. Kết quả của chúng tôi chứng minh rằng tỷ lệ CIN 2+ là 8% ở phụ nữ có kết quả xét nghiệm tế bào học ASC-US dương tính với HPV nguy cơ cao soi và sinh thiết CTC ngay lập tức. Tương tự như kết quả của tác giả Zheng và cộng sự là 13,98% [9]. Những dữ liệu này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu quy mô lớn ở Hoa Kỳ, bao gồm cả nghiên cứu về ASC-US [18]. Nghiên cứu của tác giả Cox và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ CIN2/CIN3 chiếm 17,9% ở phụ nữ có ASC-US dương tính với HPV nguy cơ cao khi soi và sinh thiết CTC [19]. So với những phụ nữ âm tính với HPV nguy cơ cao có kết quả tế bào học ASC-US, phụ nữ dương tính với HPV nguy cơ cao được ghi nhận tăng đáng kể nguy cơ hình thành CIN2+. Điều này thể hiện rằng xét nghiệm HPV nguy cơ cao tiếp sau ASC-US vẫn nên áp dụng phổ rộng để quản lý và phát hiện sớm các tổn thương tiền ung thư. Điều này cũng được nói đến trong nghiên cứu của tác giả Yi-Jou Tai báo cáo năm 2018, ở những phụ nữ làm tế bào học ASC-US lần đầu, xét nghiệm tế bào học lặp lại có thể là một lựa chọn lâm sàng được chấp nhận ở những cơ sở có nguồn lực thấp để ngăn ngừa nguy cơ mắc CIN 2+ [20].

Nhiễm HPV-18 tại thời điểm ban đầu không làm tăng đáng kể nguy cơ tương đối đối với CIN 2+ trở lên so với nhiễm 12 tít HR-HPV khác. Điều này có thể phản ánh rằng trong các thử nghiệm tiến cứu CIN cấp độ cao liên quan đến HPV-18 cần nhiều thời gian hơn để phát triển hoặc vẫn còn tiềm ẩn trên lâm sàng so với tiền ung thư liên quan đến HPV-16, HPV 18 thường liên quan đến ung thư biểu mô tuyến ống cổ tử cung [16]. Trong nghiên cứu này, 100% các trường hợp carcinoma và 50% CIN2+ đều có hiện diện của HPV 16. Ngược lại, tất cả bệnh nhân có HPV 18 đều cho kết quả CTC bình thường.

Gần đây, xét nghiệm HPV nguy cơ cao để sàng lọc ban đầu có thể được coi là một phương pháp thay thế cho sàng lọc ung thư CTC dựa trên tế bào học vì hiệu quả tương đương hoặc vượt trội. Hướng dẫn ASCCP 2019 mới được ban hành cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm HPV nguy cơ cao trong quản lý các xét nghiệm sàng lọc bất thường [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% các trường hợp carcinoma và 50% CIN2+ đều có hiện



diện của HPV16. Ngược lại, tất cả bệnh nhân có HPV 18 đều cho kết quả CTC bình thường. Đa số (40,0%) phụ nữ có bội nhiễm nhiều hơn 1 loại HPV nguy cơ cao có biểu hiện tân sinh trong biểu mô loại 2 (CIN 2). Như vậy, nghiên cứu hiện tại cung cấp thêm thông tin về sự phân bố các loại HPV nguy cơ cao ở phụ nữ có tế bào học ASC-US, hỗ trợ thêm tính khả thi của chiến lược xét nghiệm HPV nguy cơ cao để theo dõi và phân loại phụ nữ có tế bào học ASC-US.

## 5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm hrHPV ở bệnh nhân có kết quả tế bào cổ tử cung ASC-US là 44,8%. Tỷ lệ nhiễm hrHPV không phải HPV 16 và HPV 18 chiếm ưu thế (71,4%, 182/255), 10,6% HPV 16 và 4,3% HPV 18. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào vảy, CIN 1, CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 1,15%, 4,0%, 5,7% và 1,15%. HPV 16 hiện diện ở tất cả các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy (2/2, 100%) và 6/12 bệnh nhân (50%) mắc CIN 2 và CIN 3. 40% các bệnh nhân bội nhiễm với nhiều typ hrHPV

(HPV 16, HPV 18 và các loại khác) mắc CIN 2. Phụ nữ có tế bào học ASC-US dương tính với HPV nguy cơ cao thường có kết quả mô bệnh học đa dạng và  $\geq$  CIN2 + chiếm tỷ lệ còn cao (8%). Những bệnh nhân có tế bào ASC-US cần được đánh giá chuyên sâu để phát hiện các tổn thương tiền ung thư và nguy cơ mắc ung thư CTC thực sự. Soi CTC là một cách tiếp cận chính để quản lý phụ nữ có tế bào ASC-US vì nó xác định ngay lập tức có hoặc không có tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC, từ đó giúp các nhà lâm sàng lựa chọn đối tượng cần được điều trị hay theo dõi để ngăn ngừa ung thư xâm lấn.

## 6. KIẾN NGHỊ

Xét nghiệm HPV là một biện pháp hữu ích cho bệnh nhân ASC-US, giúp giảm tỷ lệ soi CTC đồng thời tăng tỷ lệ phát hiện các tổn thương tiền ung thư hay ung thư CTC trên những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm tế bào biểu mô vảy không điển hình ý nghĩa chưa xác định (ASC-US).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, Jones W. From human papillomavirus (HPV) detection to cervical cancer prevention in clinical practice. *Cancers*. 2014, 6, 2072-2099.
2. Aggarwal R, Gupta S, Nijhawan R, Suri V, Kaur A, Bhasin V, Arora S. Prevalence of high-risk human papillomavirus infections in women with benign cervical cytology: a hospital based study from North India. *Indian J Cancer*. 2006, 43, 110.
3. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996, 65, 45-53.
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013, 17, S1-S27.
5. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, Roth P, Lorincz AT, Gafni A, Group HEILPSN. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *Cmaj*. 2000, 163, 701-707.
6. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. "WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs". Fourth Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014, 172.
7. Abdulaziz AMA, Liu L, Sun Y, You X, Cui B, Han S, Zhang Y. Clinicopathologic significance and treatment of ASC-US in cervical cytology. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020, 13(2), 307-316.
8. Xiang Tao HZ, Li Wang, Qiuzhi Pan, Shuting Ji, Xianrong Zhou, Chengquan Zhao MD. A typical squamous cells of undetermined significance cervical cytology in the Chinese population: Age-stratified reporting rates, high-risk HPV testing, and immediate histologic correlation results. *Cancer Cytopathol*. 2020, 129(1), 24-32.
9. Zheng B, Yang H, Li Z, You J, Wei G, Zhang H, Zeng Z, Xie F, Zhao C. A typical squamous cells of undetermined significance cervical cytology report rate and histologic follow-up findings from the largest College of American Pathologists-certified laboratory in China. *Arch Pathol Lab Med*. 2019, 143, 748-752.
10. Lê Ngọc Diệp, Lê Thị Thu Hà. Tỷ lệ nhiễm human papillomavirus trên phụ nữ có phết tế bào cổ tử cung là ascus tại bệnh viện từ dữ. *Tạp chí y học thực hành*. 2011, 17-49.
11. Ngô Thị Thanh Hương, Đào Thị Hoa, Lê Hoàng. Nhiễm hpv nguy cơ cao trên bệnh nhân có tế bào âm đạo cổ tử cung bất thường tại bệnh viện phụ sản trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021, 509(2), 135-148.
12. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chernes S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011, 20, 699-707.
13. Nguyễn Tiến Quang, Nguyễn Thị Bích Phương. Đặc điểm nhiễm hpv nguy cơ cao ở các tổn thương bất thường cổ tử cung và ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện K. 2021, 509(2), 257-260.
14. Trần Thị Lợi, Hồ Văn Phúc, Lê Thị Kiều Dung. Tỷ lệ

hiện mắc nhiễm HPV của phụ nữ thành phố Hồ Chí Minh và các yếu tố liên quan. Tạp chí Y học TpHCM. 2009, 3(1), 164-169.

15. Guo Z, Jia M-M, Chen Q, Chen H-M, Chen P-P, Zhao D-M, Ren L-Y, Sun X-B, Zhang S-K. Performance of different combination models of high-risk HPV genotyping in triaging Chinese women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Front Oncol.* 2019, 9, 202.

16. Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011, 135, 468-475.

17. Stoler MH, Wright Jr TC, Cuzick J, Dockter J, Reid JL, Getman D, Giachetti C. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 208:144, e1-e8.

18. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, Kinney WK, Poitras NE, Befano B, Castle PE. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology

and human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2017, 21, 261-267.

19. Cox JT SM, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 1406-1412.

20. Tai Y-J, Chen Y-Y, Hsu H-C, Chiang C-J, You S-L, Chen C-A, Cheng W-F. Risks of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive cancers in ASCUS women with different management: a population-based cohort study. *J Gynecol Oncol.* 2018, 29(4), e55.

21. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki A-B, Nayar R. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020, 24, 102-131.