

WGS-based analysis of carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii* in Vietnam and molecular characterization of antimicrobial determinants and MLST in South Asia. *Antibiotics* (Basel).2021; 10(563). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050563>

7. **Hoang QC, Nguyen TPT, Nguyen DH, Tran LT, Tran TTH, Nguyen TS, Phan TL.** Carbapenemase gene and multidrug resistance of *Acinetobacter baumannii*: A cross sectional study

of patients with pneumonia in South Vietnam. *Antibiotics*.2019;8(3): 148. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030148>

8. **Duong THD, Huynh MT, Kha MN, et al.** The clinical feature and genomic epidemiology of carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii* infections at a tertiary hospital in Vietnam. *J Glob Antimicrob Resist*.2023;33:267-275. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.04.007>

KHẢO SÁT TỶ LỆ NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ AMIDAL

Lê Mạnh Quân^{1,2}, Đại Diễm Quỳnh², Nguyễn Kim Đồng²,
Trần Tín Nghĩa^{2,3}, Vũ Thị Hà², Lê Hạ Long Hải²

TÓM TẮT

Ung thư amidal là bệnh phát sinh do sự biến đổi ác tính của tế bào biểu mô phủ amidal hoặc các mô liên kết trong cấu trúc amidal. Nhiễm Human papillomavirus (HPV) có mối liên quan đến các khối u vùng đầu cổ, trong đó có ung thư biểu mô vảy amidal. **Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ nhiễm HPV trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy amidal tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 42 mẫu mô đúc nền của bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô vảy amidal, vị trí sinh thiết là amidal tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong năm 2022. Sử dụng kỹ thuật Semi-nested PCR khuếch đại vùng gen L1 để xác định HPV DNA và kỹ thuật giải trình tự gen để xác định chủng HPV. **Kết quả và kết luận:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $54,97 \pm 9,64$ tuổi, độ tuổi >60 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,1%), bệnh nhân nam chiếm đa số (88,1%); tỷ lệ HPV dương tính trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy amidal là 23,8%, trong đó nhiễm HPV16 chiếm 90,0% và HPV18 (10,0%).

Từ khóa: Ung thư amidal, Human papillomavirus

SUMMARY

THE PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION IN TONSILLAR CARCINOMA PATIENTS

Tonsillar carcinoma arises from the malignant transformation of the epithelial cells covering the tonsils or the connective tissues within the tonsil structure. Human papillomavirus (HPV) infection is associated with head and neck tumors, including

tonsillar squamous cell carcinoma. **Objectives:** the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in patients with tonsillar squamous cell carcinoma at Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 42 paraffin-embedded tissue samples from patients diagnosed with tonsillar squamous cell carcinoma at Hanoi Medical University Hospital during 2022. Semi-nested PCR amplification of the L1 gene of HPV DNA, and the sequencing method was HPV genotyped. **Results and Conclusion:** The average age of the patients in our study was 54.97 ± 9.64 years, with those aged over 60 comprising the highest proportion (38.1%). Male patients constituted the majority (88.1%). The rate of HPV positivity in tonsillar squamous cell carcinoma patients was 23.8%, including HPV16 and HPV18 with 90% and 10.0%, respectively. **Keywords:** Tonsillar carcinoma, Human papillomavirus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư luôn là vấn đề sức khỏe được quan tâm hàng đầu trên thế giới khi mà số lượng người bị ung thư ngày càng tăng. Theo Thống kê Ung thư Toàn cầu năm 2020 Thế giới có 377.713 trường hợp mới và 177.757 trường hợp tử vong do khối u miệng và hầu họng.¹ Trong đó, amidal là vị trí phổ biến nhất của ung thư vòm họng, ảnh hưởng đến 23,1% tổng số khối u ác tính ở vùng giải phẫu này, với tỷ lệ mắc chung là 8,4 trường hợp trên 100.000. Điều đáng lo ngại là tỷ lệ ung thư amidal và ung thư vòm họng đã tăng lên đáng kể trong 40 năm qua.² Hầu hết bệnh ung thư amidal là ung thư biểu mô tế bào vảy. Ung thư amidal là dạng ác tính phổ biến nhất của bệnh ác tính vùng hầu họng. Tại Việt Nam, khoảng 40% ung thư đầu và cổ xảy ra ở khoang miệng và ung thư amidal chiếm 1-3% tổng số các loại ung thư nói chung.³

Có rất nhiều yếu tố nguy cơ cho ung thư ở vùng đầu và cổ được hiểu biết một cách rộng rãi

¹Bệnh viện Đa Khoa Quốc tế Thu Cúc, Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm: Lê Hạ Long Hải

Email: lehalonghai@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 11.2.2025

Ngày duyệt bài: 13.3.2025

như hút thuốc lá, uống rượu hay nhai trầu, nhưng gần đây vai trò của HPV được nhắc đến và đã được công bố trên nhiều tạp chí y khoa quốc tế.⁴ Ngày nay, ung thư biểu mô vảy ở vùng đầu và cổ có nhiễm HPV được coi như là một nhóm phụ trong ung thư biểu mô ở vùng đầu và cổ. Có hơn 100 type HPV khác nhau và ít nhất 15 type trong số đó được coi là có tiềm năng gây ung thư.⁴ Tỷ lệ ung thư biểu mô vảy ở vùng đầu và cổ có HPV dương tính tăng dần và đến nay chiếm khoảng 20% đến 30% trong đó HPV 16 là type gặp thường xuyên nhất, chiếm 75,2% trong tổng số các trường hợp ung thư biểu mô vảy ở đầu cổ có HPV dương tính theo sau là HPV 18. Trong một phân tích tổng hợp toàn cầu từ năm 1988 đến 2007 cho thấy tỷ lệ chung của ung thư biểu mô vảy ở khoang miệng có nhiễm HPV là 38,1%, tỷ lệ này có sự khác biệt giữa các khu vực địa lý trên thế giới từ 19% (Canada) đến 58% (Trung Quốc). Tuy nhiên các nghiên cứu đều chỉ ra xu hướng chung của sự gia tăng tỷ lệ ung thư biểu mô vảy ở khoang miệng có nhiễm HPV đặc biệt trong nhóm người trưởng thành trẻ tuổi.⁵

Tại Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ liên quan đến tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung cũng như nghiên cứu về ung thư biểu mô vảy có nhiễm HPV tại vị trí họng miệng, song các nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm và bộc lộ các type HPV tại amidal còn khá ít.^{6,7} Bên cạnh đó, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là cơ sở y tế chẩn đoán và điều trị các khối u lành tính và ác tính trong đó có ung thư biểu mô vảy họng miệng, vị trí giải phẫu là amidal, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan giữa HPV và ung thư amidal. Chính vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm Khảo sát tỷ lệ nhiễm HPV trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy amidal tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện trên 42 mẫu mô đúc nặn của bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô vảy amidal, vị trí sinh thiết là amidal tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Mẫu mô đúc nặn ung thư amidal của các bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô vảy amidal, vị trí sinh thiết là amidal tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong năm 2022. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy amidal nguyên phát. Bệnh nhân chưa từng được tiếp nhận bất kỳ một phương pháp điều trị nào.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu mô đúc nặn không

đủ mô u dùng để phân tích sinh học phân tử.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tiến hành trên 42 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Tách chiết DNA. Mẫu mô được bảo quản trong Paraffin được cắt lát độ dày khoảng 5µm. Tách DNA tổng số bằng QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, 56404) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm DNA sau tách chiết được lưu trữ ở nhiệt độ -20°C.

Xác định HPV DNA trong mẫu mô bằng kỹ thuật Semi nested PCR. Semi nested PCR khuếch đại gen L1 HPV có kích thước 150bp sử dụng cặp mồi đặc hiệu của tác giả Lê Hạ Long Hải và cộng sự,⁸ được thực hiện trên máy PCR Eppendorf Mastercycler (Germany) theo chu trình nhiệt vòng 1: biến tính ở 95°C trong 10 phút; lặp lại 40 chu kỳ ở 95°C trong 30 giây, 45°C trong 30 giây, 72°C trong 30 giây; giai đoạn kéo dài 72°C trong 10 phút. Chu trình nhiệt vòng 2: biến tính ở 95°C trong 10 phút; lặp lại 40 chu kỳ ở 95°C trong 30 giây, 58°C trong 45 giây, 72°C trong 30 giây; giai đoạn kéo dài 72°C trong 10 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2% kèm theo thang marker 100bp chuẩn (Invitrogen 100bp DNA ladder, 15628 - 19) cùng với mẫu chuẩn dương của HPV để xác định những mẫu dương tính với DNA HPV.

Xác định type HPV bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Sản phẩm PCR có kích thước khoảng 150bp được cắt khỏi bản gel và được tinh sạch bằng kit Spin Prep™ Gel DNA Kit. Mẫu được tiến hành giải trình tự gen trên máy ABI 3100 Genetic Analyzer và so sánh với GenBank để xác định type HPV.

Xử lý số liệu. Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý và phân tích thống kê và vẽ biểu đồ bằng Excel 2020. Kiểm định Fisher được sử dụng để xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kiểm định được coi là có ý nghĩa khi $p < 0,05$

2.3. Đạo đức nghiên cứu

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia và có sự đồng ý của gia đình bệnh nhân. Thông tin cá nhân của bệnh nhân tham gia nghiên cứu được hoàn toàn giữ bí mật.

- Nghiên cứu này được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học, không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng

nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Tuổi (Trung bình $\pm$ SD)	54,97 $\pm$ 9,64		
Nhóm tuổi	≤ 40	3	7,2
	40-49	9	21,4
	50-59	14	33,3
	> 60	16	38,1
Giới tính	Nam	37	88,1
	Nữ	5	11,9
Giải phẫu bệnh	Độ I-Biệt hóa cao	10	23,8
	Độ II-Biệt hóa vừa	23	54,8
	Độ III-Biệt hóa kém	9	21,4
Nhiễm HPV	Âm tính	32	76,2
	Dương tính	10	23,8
	HPV18	1	10
	HPV16	9	90

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 54,97 $\pm$ 9,64 tuổi, bệnh nhân nam chiếm đa số (88,1%); độ tuổi > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,1%); có 23,8% bệnh nhân có nhiễm HPV trong đó nhiễm HPV16 chiếm 90%, còn lại là HPV18. Kết quả giải phẫu bệnh mô học độ II-biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (54,8%).

3.2. Môi liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 2. Môi liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

		Tình trạng nhiễm HPV				p
		Dương tính		Âm tính		
		n	%	n	%	
Nhóm tuổi	≤40	0	0	3	100,0	> 0,05
	40-49	2	22,2	7	77,8	
	50-59	6	42,9	8	57,1	
	>60	2	12,5	14	87,5	
Giới tính	Nam	7	18,9	30	81,1	> 0,05
	Nữ	3	60,0	2	40,0	
Giải phẫu bệnh	Độ I-Biệt hóa cao	1	10,0	9	90,0	> 0,05
	Độ II-Biệt hóa vừa	6	26,1	17	73,9	
	Độ III-Biệt hóa kém	3	33,3	6	66,7	

Nhận xét: Tỷ lệ HPV dương tính trong ung thư biểu mô vảy amidal ở nam giới là 18,9% và ở nữ giới là 60%. HPV dương tính gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi từ 50-59 chiếm 42,9%, và HPV dương tính ở nhóm mô học độ III-Biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%).

IV. BÀN LUẬN

Ung thư amidal là dạng ác tính phổ biến nhất của bệnh ác tính vùng hầu họng. Tại Việt Nam, khoảng 40% ung thư đầu và cổ xảy ra ở

khoang miệng và ung thư amidal chiếm 1-3% tổng số các loại ung thư nói chung.³ Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 42 mẫu mô đúc nền của bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô vảy amidal, vị trí sinh thiết là amidal tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 12 năm 2022.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 29 tuổi và nhiều tuổi nhất là 70 tuổi, độ tuổi trung bình là 54,97 $\pm$ 9,64 tuổi. Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất trong nghiên cứu là trên 60 tuổi (38,1%). Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình mắc bệnh tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước, như nghiên cứu của Nguyễn Văn Công (2019) nghiên cứu trên 41 bệnh nhân ung thư amidal ở giai đoạn III và IVA-B cho thấy độ tuổi trung bình là 53,6 tuổi,⁶ nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc (2001) nghiên cứu trên 141 bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị đơn thuần ở các giai đoạn khác nhau trong đó chủ yếu là giai đoạn III, IVA-B cho thấy phần lớn bệnh nhân ở lứa tuổi từ 50-69 chiếm tỷ lệ 53,9%, tuổi trung bình mắc bệnh là 54,2,⁷ và nghiên cứu của Mehamma H. và cộng sự (2018) trên các bệnh nhân ung thư họng miệng tại 32 trung tâm ở nước Anh và Hà Lan từ 2012 đến 2016 cho thấy tuổi trung bình là 57 trong đó tuổi mắc bệnh phổ biến nhất là 52 đến 63 tuổi.⁹

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng ung thư biểu mô vảy amidal ở nam cao hơn ở nữ, tỷ lệ nam/nữ là 7,4. Kết quả này có sự tương đồng so với các nghiên cứu trước kia, tuy nhiên tỷ lệ có sự khác biệt. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Bảo Ngọc là 2,3⁷ và tác giả Mehamma H. và cộng sự (2018) cũng có kết quả là tỷ lệ nam giới chiếm 80%.⁹ Chúng tôi cho rằng, sự khác biệt về tỷ lệ này có thể do địa điểm và thời điểm nghiên cứu của chúng tôi khác nghiên cứu của các tác giả trên. Qua số liệu trên cho thấy trong ung thư amidal có sự khác nhau về phân bố giữa nam và nữ. Mặc dù có sự chênh lệch về tỷ lệ trong các nghiên cứu khác nhau, nhưng tỷ lệ mắc bệnh của nam là cao hơn nữ. Có thể giải thích hiện tượng này là do nam giới chịu ảnh hưởng nhiều của các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống rượu hơn so với nữ giới.

Kết quả giải phẫu bệnh của bệnh nhân ung thư biểu mô vảy amidal trong nghiên cứu của chúng tôi có 23,8% trường hợp là ung thư biệt hóa cao, 54,8% biệt hóa vừa và 21,4% biệt hóa kém. So sánh với các nghiên cứu trong nước về độ mô học như Nguyễn Văn Công (2019) nghiên cứu có tỷ lệ mô bệnh học UTBM tế bào vảy là

100%, trong đó, 4,9% là ung thư biệt hóa cao, 80,5% biệt hóa vừa và 14,6% biệt hóa kém.⁶ Khi so sánh với các tác giả nước ngoài, nghiên cứu Sang H.S và cộng sự (2017) trên bệnh nhân ung thư amidal cho thấy có 12,4% trường hợp biệt hóa cao, 59,4% biệt hóa vừa và 28,2% biệt hóa kém.¹⁰ Các kết quả cho thấy ung thư biểu mô biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất, tuy nhiên tỷ lệ về mức độ biệt hóa có sự thay đổi nhiều giữa các nghiên cứu. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về các đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ khác nhau giữa các khu vực khác nhau trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 23,8% bệnh nhân ung thư amidal dương tính với HPV. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HPV ung thư họng miệng nói chung và ung thư amidal nói riêng trên Thế giới. Nghiên cứu của tác giả D'Souza và Snijders, tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng hầu họng trên thế giới là 45-75%.⁵ Nghiên cứu của Mellin và cộng sự (2002), có 51% mẫu ung thư biểu mô vòm amidal nhiễm HPV. Trong nước, nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HPV trong ung thư biểu mô vòm amidal như nghiên cứu trên 100 mẫu mô đúc nền của tác giả Cao Minh Nga (2013) tìm thấy 39 trường hợp HPV dương tính chiếm 39%, và Vũ Thị Tâm Uyên tìm thấy 11/20 bệnh nhân ung thư amidal nhiễm HPV chiếm tỷ lệ 55%. Có rất nhiều nghiên cứu tìm thấy được HPV trong mẫu ung thư biểu mô vòm hầu họng. Tỷ lệ dương tính với HPV ở các nghiên cứu có khác nhau, sự khác nhau này có thể do việc sử dụng cặp mồi khác nhau hoặc do sự khác biệt về địa lý, lối sống. Qua những nghiên cứu trên về tỷ lệ nhiễm HPV, chứng tỏ HPV có mối liên quan đến các khối u vùng đầu cổ, trong đó có ung thư biểu mô vòm amidal.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có HPV (+) ở giới nữ cao hơn nam (60% so với 18,9%). Trong khi tỷ lệ nam giới mắc ung thư amidal chiếm đa số (88,1%). Kết quả tương tự cũng được Mellin ghi nhận: 65% HPV được ghi nhận tìm thấy ở nữ giới và 35% ở nam giới bị ung thư amidal. Trong nước, tác giả Cao Minh Nga cũng cho thấy mối liên quan giữa giới tính và HPV như sau: tỷ lệ bệnh nhân HPV(+) ở giới nữ là 56,52%, ở giới nam 33,77%. Nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất (42,9%), tiếp theo là nhóm tuổi 40-49 (22,2%) và HPV dương tính ở nhóm mô học độ III-Biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%). Tuy nhiên, chưa ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa

thống kê ($p < 0,05$) giữa tình trạng nhiễm HPV với giới tính, độ tuổi và kết quả giải phẫu bệnh ở bệnh nhân ung thư amidal ở nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xác định tỷ lệ HPV bằng kỹ thuật Semi Nested PCR trên 42 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vòm amidal cho thấy tỷ lệ HPV dương tính là 23,8%. Đồng thời phát hiện 2 type HPV nguy cơ cao là HPV16 và HPV18. Trong đó HPV16 có tỷ lệ phân bố cao nhất chiếm 9/10 mẫu dương tính với HPV và HPV18 chiếm 1/10 mẫu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Zumsteg ZS, Luu M, Rosenberg PS, et al.** Global epidemiologic patterns of oropharyngeal cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(12): 1544-1554. doi:10.1093/jnci/djad169
3. **GS. VS. Phạm Song, PGS. TS Nguyễn Hữu Quỳnh, Trần Hữu Tuấn.** Bách khoa thư bệnh học. Nhà Xuất Bản Giáo Dục. 2000; Tập 3.
4. **Nör JE, Gutkind JS.** Head and Neck Cancer in the New Era of Precision Medicine. *J Dent Res.* 2018; 97(6): 601-602. doi:10.1177/0022034518772278
5. **Phusingha P, Ekalaksananan T, Vatanasapt P, et al.** Human papillomavirus (HPV) infection in a case-control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in northeastern Thailand. *J Med Virol.* 2017;89(6):1096-1101. doi:10.1002/jmv.24744
6. **Ngô Quang Hùng.** Nghiên Cứu Đặc Điểm Lâm Sàng Mô Bệnh Học và Kết Quả Điều Trị Ung Thư Biểu Mô Amidal Tại Bệnh Viện K. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
7. **Trần Bảo Ngọc.** Nghiên Cứu Đặc Điểm Lâm Sàng, Mô Bệnh Học và Kết Quả Điều Trị Đơn Thuần Của Ung Thư Biểu Mô Amidal. Trường Đại học Y Hà Nội; 2001.
8. **Le HHL, Bi X, Ishizaki A, et al.** Human papillomavirus infection in male patients with STI-related symptoms in Hanoi, Vietnam. *J Med Virol.* 2016;88(6):1059-1066. doi:10.1002/jmv.24422
9. **Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al.** Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2019;393(10166): 51-60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1
10. **Song S, Wu HG, Lee CG, et al.** Chemoradiotherapy versus surgery followed by postoperative radiotherapy in tonsil cancer: Korean Radiation Oncology Group (KROG) study. *BMC Cancer.* 2017;17(1): 598. doi:10.1186/s12885-017-3571-3