

Nghiên cứu

## Nghiên cứu mối liên quan giữa p53, Ki-67 với một số đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở phụ nữ trẻ

Võ Thị Hạnh Thảo<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Phương Thảo Tiên<sup>1,2</sup>, Trần Anh Hùng<sup>1,2</sup>,  
Nguyễn Văn Mão<sup>1,3</sup>, Đặng Công Thuận<sup>1,3</sup>, Trần Nam Đông<sup>1,3</sup>, Đào Thị Na<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Mô Phôi, Giải phẫu bệnh- Pháp Y, Trường Đại học Y Dược Huế

<sup>2</sup>Đơn vị Bảo quản Tế bào và Mô, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

<sup>3</sup>Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

\*Tác giả liên hệ: Võ Thị Hạnh Thảo, email: vththao@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 10/12/2025; Ngày duyệt đăng (Accepted): 26/01/2026; Ngày xuất bản (Published): 28/06/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.3.731

### Tóm tắt

**Đặt vấn đề:** Ung thư vú ở phụ nữ trẻ (< 45 tuổi) thường có đặc điểm sinh học ác tính và tiên lượng kém. Trong số các dấu ấn phân tử, p53 và Ki-67 được quan tâm vì có liên quan đến tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị.

**Mục tiêu:** Đánh giá mối liên quan giữa p53 và Ki-67 với một số đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở phụ nữ trẻ.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 51 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, tuổi < 45, được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế giai đoạn 01/2023 - 06/2025. Các mẫu mô được nhuộm HE và hóa mô miễn dịch (p53, Ki-67, ER, PR, HER2). Phân tích thống kê sử dụng phép Chi-square với ngưỡng ý nghĩa  $p < 0,05$ .

**Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 38,5; nhóm tuổi 35 - 40 chiếm tỷ lệ cao nhất (56,9%). Thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô ống xâm nhập không đặc hiệu (NST, 76,5%). Giai đoạn II - III chiếm gần 80%, trong đó 58,8% có di căn hạch nách. Tỷ lệ p53 dương tính là 41,2%, trong khi Ki-67 cao ( $\geq 14\%$ ) chiếm 72,5%. P53 dương tính có xu hướng tăng ở độ mô học III (62,5%), nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p = 0,057$ ). Ki-67 cao có liên quan có ý nghĩa với độ mô học ( $p < 0,05$ ), nhưng không có mối liên quan với kích thước u, di căn hạch hay giai đoạn bệnh. Đáng chú ý, có mối liên quan có ý nghĩa giữa p53 và Ki-67: 90,5% trường hợp p53 dương tính kèm Ki-67 cao ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Biểu hiện p53 và Ki-67 cao là đặc điểm thường gặp trong ung thư vú ở phụ nữ trẻ, phản ánh sự tăng sinh mạnh và độ ác tính cao của ung thư. Sự phối hợp p53 dương tính và Ki-67 cao góp phần giải thích tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân này, đồng thời gợi ý giá trị của việc sử dụng kết hợp hai dấu ấn này trong phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị cá thể hóa.

**Từ khóa:** Ung thư vú; phụ nữ trẻ; p53; Ki-67; giải phẫu bệnh.

## Association between p53, Ki-67 expression and histopathological characteristics in breast cancer of young women

Vo Thi Hanh Thao<sup>1,2\*</sup>, Nguyen Phuong Thao Tien<sup>1,2</sup>, Tran Anh Hung<sup>1,2</sup>,  
Nguyen Van Mao<sup>1,3</sup>, Dang Cong Thuan<sup>1,3</sup>, Tran Nam Dong<sup>1,3</sup>, Dao Thi Na<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. Of Histology, Embryology, Pathology and Forensic Medicine,  
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

<sup>2</sup>Cells and tissue preservation unit, University of Medicine and Pharmacy Hospital

<sup>3</sup>Dept. Of Pathology, University of Medicine and Pharmacy Hospital

### Abstract

**Background:** Breast cancer in young women (< 45 years) often exhibits aggressive biological behavior and poor prognosis. Among molecular markers, p53 and Ki-67 have been widely investigated for their roles in tumor progression and prognostic implications.

**Objectives:** This study aimed to evaluate the relationship between p53 and Ki-67 expression and clinicopathologic characteristics in young breast cancer patients.

**Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 51 patients under 45 years old diagnosed with invasive breast carcinoma at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital between January 2023 and June 2025. Hematoxylin-eosin and immunohistochemistry (p53, Ki-67, ER, PR, HER2) were

performed. Associations between markers and clinicopathologic features were analyzed using the Chi-square test, with statistical significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** The mean age was 38.5 years, with the 35 - 40 age group accounting for 56.9%. The predominant histologic type was invasive carcinoma of no special type (NST, 76.5%). Stage II - III tumors represented nearly 80% of cases, with axillary lymph node metastasis observed in 58.8%. p53 positivity was found in 41.2% of cases, while high Ki-67 expression ( $\geq 14\%$ ) was detected in 72.5%. p53 positivity tended to be higher in grade III tumors (62.5%) without statistical significance ( $p = 0.057$ ). High Ki-67 expression was significantly associated with histologic grade ( $p < 0.05$ ) but not with tumor size, nodal status, or stage. Importantly, a significant association was observed between p53 and Ki-67 expression: 90.5% of p53-positive tumors also showed high Ki-67 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** High expression of p53 and Ki-67 is common in breast cancer among young women, reflecting enhanced proliferative activity and higher malignancy. The combined evaluation of p53 and Ki-67 may help explain the poor prognosis in this population and support their potential utility in risk stratification and personalized treatment approaches.

**Keywords:** Breast cancer; young women; p53; Ki-67; histopathology.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn cầu, chiếm khoảng 24,5% tổng số ca ung thư mới được chẩn đoán ở nữ giới và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ [1]. Mặc dù phần lớn ung thư vú xuất hiện ở phụ nữ trên 50 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh ở phụ nữ trẻ ( $< 45$  tuổi) đang có xu hướng gia tăng, đặc biệt ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam [2-6]. Bệnh nhân ung thư vú trẻ thường có đặc điểm sinh học bất lợi, bao gồm độ mô học cao, tình trạng thụ thể nội tiết âm tính, chỉ số tăng sinh cao và tiên lượng xấu hơn so với nhóm lớn tuổi [4].

Trong số các dấu ấn phân tử, p53 và Ki-67 được nghiên cứu rộng rãi vì có liên quan đến tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị. TP53 là một gen ức chế khối u, mã hoá protein p53, thường bị đột biến trong nhiều loại ung thư, khoảng 25 - 30% ung thư vú. Sự bất thường p53 có thể dẫn đến rối loạn kiểm soát chu kỳ tế bào, kháng apoptosis và thúc đẩy sự xâm lấn, di căn [7]. Biểu hiện p53 dương tính thường liên quan đến thể mô học ác tính cao, HER2 dương tính và tiên lượng kém [8, 9].

Ki-67 là một dấu ấn tăng sinh, phản ánh mức độ nhân lên của tế bào khối u. Chỉ số Ki-67 cao thường gặp ở nhóm ung thư vú độ mô học cao, thụ thể hormone âm tính và có nguy cơ tái phát cao [10]. Hiệp hội Ung thư Vú Quốc tế (St. Gallen) đã đưa Ki-67 vào tiêu chuẩn phân nhóm phân tử để định hướng điều trị [11].

Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa p53 và Ki-67. Biểu hiện p53 bất thường thường đi kèm với Ki-67 cao, phản ánh đặc tính ác tính mạnh hơn của khối u [12, 13]. Ở phụ nữ trẻ, sự kết hợp giữa p53 dương tính và Ki-67 cao được ghi nhận có liên quan đến kích thước u lớn hơn, di căn hạch bạch huyết và tiên lượng xấu [13].

Theo phân loại mô bệnh học ung thư vú của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019, độ mô học và hoạt tính tăng sinh tế bào là những yếu tố quan trọng trong phân tầng nguy cơ và đánh giá tiên lượng bệnh [14]. Do đó, các dấu ấn hóa mô miễn dịch như p53 và Ki-67 ngày càng được sử dụng rộng rãi nhằm phản ánh đặc điểm sinh học của khối u và hỗ trợ định hướng điều trị.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về mối liên quan giữa p53, Ki-67 và các đặc điểm giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi còn hạn chế. Do đó, việc khảo sát đồng thời các dấu ấn này có ý nghĩa quan trọng trong việc cung cấp thêm bằng chứng cho tiên lượng và định hướng điều trị cá thể hóa cho bệnh nhân [3].

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá mối liên quan giữa sự biểu hiện của p53 và Ki-67 với một số đặc điểm giải phẫu bệnh.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2025.

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân nữ  $< 45$  tuổi, chẩn đoán xác định Ung thư biểu mô tuyến vú nguyên phát.
- Có mẫu mô cố định paraffin, nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch đầy đủ (Ki-67, p53, ER, PR, HER2).
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin lâm sàng, kết quả mô bệnh học, hoá mô miễn dịch.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có điều trị hóa trị/xạ trị trước mổ.
- Mẫu mô không đạt chất lượng để phân tích.

**2.2. Cỡ mẫu:** chọn mẫu thuận tiện, gồm 51 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

**2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:** phương pháp mô tả cắt ngang, thu thập mẫu theo cả hình thức hồi cứu và tiến cứu.

#### 2.3.2. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Các đặc điểm giải phẫu bệnh gồm: Kích thước u, độ mô học, loại mô học, tình trạng hạch, giai đoạn bệnh.

- Đặc điểm Hóa mô miễn dịch: Ki-67, p53.

- Khảo sát mối liên quan giữa:

+ P53 và một số đặc điểm giải phẫu bệnh

+ Ki-67 và một số đặc điểm giải phẫu bệnh

+ P53 và Ki-67.

#### 2.3.3. Phương pháp thực hiện

- Các mẫu mô được nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) với kháng thể đặc hiệu với Ki-67 và p53. Việc đánh giá kết quả IHC tuân theo hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ/Hiệp hội Bệnh học Hoa

Kỳ (ASCO/CAP):

+ Ki-67 được phân loại thành 2 mức: thấp (< 14%) và cao ( $\geq$  14%).

+ P53: dương tính và âm tính.

+ Mô bệnh học được phân loại theo hệ thống phân loại mô học của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019 [14].

+ Các thông số ER, PR và HER2 được sử dụng để phân loại phân nhóm phân tử.

#### 2.3.4. Phân tích thống kê

- Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 26 để xử lý dữ liệu.

- Áp dụng các phép kiểm định phù hợp: Chi-square, Fisher's exact.

- Mức ý nghĩa thống kê được xác định là  $P < 0,05$ .

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của mẫu nghiên cứu

**Bảng 1.** Đặc điểm giải phẫu bệnh của mẫu nghiên cứu

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 35	8	15,7
	35 - 40	29	56,9
	40 - 45	14	27,5
Kích thước khối u	$\leq$ 2 cm	22	43,1
	> 2 - < 5 cm	22	43,1
	$\geq$ 5 cm	7	13,7
Di căn hạch nách	Không	21	41,2
	Có	30	58,8
Độ mô học	I	3	5,9
	II	32	62,7
	III	16	31,4
Thể mô bệnh học	Thể không đặc biệt (NST)	39	76,5
	Khác	12	23,5
Giai đoạn bệnh	I	10	19,6
	II	25	49,0
	III	16	31,4

Bảng 1 cho thấy: Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu ở độ tuổi 35 - 40 (56,9%). Tỷ lệ khối u có kích thước  $\leq$  2 cm và 2 - 5 cm tương đương nhau (43,1%). Tỷ lệ di căn hạch nách chiếm 58,8%. Các khối u có độ mô học II chiếm ưu thế (62,7%), độ III chiếm 31,6%. Thể mô bệnh học phổ biến là thể không đặc biệt (76,5%). Giai đoạn II chiếm 49%, giai đoạn III chiếm 31,4%, trong khi đó giai đoạn I chỉ chiếm 19,6%.

**Bảng 2.** Đặc điểm biểu hiện P53 và Ki-67

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
P53	Âm tính	30	58,8
	Dương tính	21	41,2

Ki-67	< 14%	14	27,5
	≥ 14%	37	72,5

Tỷ lệ khối u có p53 dương tính chiếm 41,2%, khối u có Ki-67 ≥ 14% chiếm tỷ lệ khá cao (72,5%).

### 3.2. Mối liên quan giữa p53, Ki-67 với đặc điểm giải phẫu bệnh

**Bảng 3.** Mối liên quan p53 với đặc điểm giải phẫu bệnh

		p53 âm tính		p53 dương tính		P
		Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)	
Kích thước khối u	≤ 2 cm	15	68,2	7	31,8	0,470
	> 2 - < 5 cm	11	50,0	11	50,0	
	≥ 5 cm	4	57,1	3	42,9	
Di căn hạch nách	Không	11	52,4	10	47,6	0,434
	Có	19	63,3	11	36,7	
Độ mô học	I	3	100,0	0	0,0	0,057
	II	21	65,6	11	34,4	
	III	6	37,5	10	62,5	
Thể mô bệnh học	Thể không đặc biệt (NST)	22	56,4	17	43,6	0,528
	Khác	8	66,7	4	33,3	
Giai đoạn bệnh	I	7	70,0	3	30,0	0,581
	II	13	52,0	12	48,0	
	III	10	62,5	6	37,5	

Kết quả cho thấy tỷ lệ p53 dương tính khác nhau giữa các nhóm độ mô học. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ); Tỷ lệ p53 dương tính cao hơn ở giai đoạn II (48,0%) so với giai đoạn I (30,0%) và III (37,5%), nhưng không có khác biệt thống kê. Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa p53 với kích thước u, di căn hạch và thể mô bệnh học ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4.** Mối liên quan Ki-67 với đặc điểm giải phẫu bệnh

		Ki-67 < 14%		Ki-67 ≥ 14%		P
		Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)	
Kích thước khối u	≤ 2 cm	7	31,8	15	68,2	0,369
	> 2 - < 5 cm	4	18,2	18	81,8	
	≥ 5 cm	3	42,9	4	57,1	
Di căn hạch nách	Không	7	33,3	14	66,7	0,639
	Có	7	23,3	23	76,7	
Độ mô học	I	1	33,3	2	66,7	0,012
	II	13	40,6	19	59,4	
	III	0	0,0	16	100,0	
Thể mô bệnh học	Thể không đặc biệt (NST)	10	25,6	29	74,4	0,879
	Khác	4	33,3	8	66,7	
Giai đoạn bệnh	I	4	40,0	6	60,0	0,241
	II	8	32,0	17	68,0	
	III	2	12,5	14	87,5	

Trong nghiên cứu này, biểu hiện Ki-67 được phân tích theo ngưỡng < 14% và ≥ 14% để đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh. Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa Ki-67 và kích thước khối u, tình trạng di căn hạch nách, thể mô bệnh học hay giai đoạn bệnh ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Ki-67 và độ mô học ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 5.** Mối liên quan giữa p53 và Ki-67

Đặc điểm	P53 âm	P53 dương	P
Ki-67 < 14%	12	2	0,037
Ki-67 ≥ 14%	18	19	

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện p53 và chỉ số tăng sinh Ki-67 ở bệnh nhân ung thư vú < 45 tuổi ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ Ki-67 cao ( $\geq 14\%$ ) ghi nhận nhiều hơn ở nhóm p53 dương tính (19/21 trường hợp) so với nhóm p53 âm tính (18/30 trường hợp).

**Bảng 6.** Mối liên quan phối hợp giữa p53 và Ki-67

Phân nhóm theo p53 và Ki-67	Số lượng	Tỷ lệ (%)
N1: P53 âm, Ki-67 < 14%	12	23,5
N2: P53 âm, Ki-67 ≥ 14%	18	35,3
N3: P53 dương, Ki-67 < 14%	2	3,9
N4: P53 dương, Ki-67 ≥ 14%	19	37,3

Các nhóm N2 (p53 âm, Ki-67  $\geq 14\%$ ) và N4 (p53 dương, Ki-67  $\geq 14\%$ ) chiếm tỷ lệ tương đương, cho thấy kiểu hình phối hợp Ki-67 cao thường gặp ở ung thư vú phụ nữ trẻ.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi (dưới 45 tuổi) được chẩn đoán ở nhóm 35 - 40 tuổi (56,9%), trong khi nhóm dưới 35 tuổi chỉ chiếm 15,7%. Kết quả này tương đồng với các báo cáo trong nước và khu vực Châu Á, cho thấy ung thư vú ở phụ nữ trẻ thường tập trung ở độ tuổi 30 - 40 [6]. Điều này phản ánh thực tế rằng bệnh nhân trẻ tuổi hiếm khi được tầm soát sớm và thường chỉ phát hiện khi có triệu chứng lâm sàng.

Về kích thước khối u, tỷ lệ u nhỏ hơn 2 cm và từ 2 đến 5 cm gần tương đương nhau (43,1%), trong khi kích thước u lớn hơn 5 cm chiếm 13,7%. Tỷ lệ khối u lớn hơn 2 cm khi chẩn đoán vẫn còn cao, phản ánh tình trạng phát hiện muộn. Tương tự, Sang và cs. (2021) cũng ghi nhận phần lớn bệnh nhân Việt Nam đến khám ở giai đoạn tiến triển do hạn chế trong tầm soát và tiếp cận y tế muộn [5].

Đáng chú ý, có tới 58,8% bệnh nhân có di căn hạch nách. Đây là một tỷ lệ cao, phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế, trong đó phụ nữ trẻ thường có khối u xâm lấn mạnh hơn và tỷ lệ hạch dương tính cao hơn [2,4]. Xét về độ mô học, đa số bệnh nhân có khối u thuộc độ II (62,7%), tiếp đến là độ III (31,4%), trong khi độ I chỉ chiếm 5,9%. Từ đó có thể nhận định rằng ung thư vú ở phụ nữ trẻ thường có độ mô học cao, gắn với tiên lượng kém [2,6].

Về mô bệnh học, thể thường gặp nhất là ung thư biểu mô ống xâm nhập không đặc biệt (NST, 76,5%), tương đồng với dữ liệu dịch tễ trên thế giới cũng như trong nước [16]. Giai đoạn bệnh cũng cho thấy sự chậm trễ trong chẩn đoán, khi gần 80% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn II–III. Điều này nhấn

mạnh vai trò quan trọng của các chương trình tầm soát, nâng cao nhận thức cộng đồng, đặc biệt ở phụ nữ trẻ tuổi [5, 15].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ p53 dương tính chiếm 41,2%, phù hợp với khoảng dao động 30–55% trong các báo cáo quốc tế [7, 13]. P53 dương tính thường phản ánh tình trạng đột biến gen, dẫn đến mất chức năng kiểm soát chu kỳ tế bào và hiện tượng chết theo chương trình, từ đó làm tăng khả năng ác tính của khối u [17]. Ở bệnh nhân trẻ, p53 dương tính có xu hướng liên quan tới độ mô học cao và tiên lượng xấu [8, 9].

Chỉ số Ki-67 được ghi nhận ở mức cao trong nghiên cứu của chúng tôi, 72,5% bệnh nhân có chỉ số Ki-67 lớn hơn 14%. Đây là con số nổi bật, cho thấy các tế bào khối u có khả năng tăng sinh mạnh, tương tự các nghiên cứu tại châu Á [16], cao hơn so với báo cáo ở châu Âu và châu Mỹ [18]. Ki-67 cao từ lâu đã được khẳng định là yếu tố tiên lượng độc lập, liên quan đến nguy cơ tái phát và di căn [10,18].

Sự kết hợp giữa tỷ lệ p53 dương tính cao (41,2%) và Ki-67 tăng mạnh (72,5%) trong nghiên cứu này nhấn mạnh đặc điểm sinh học tăng sinh mạnh, ác tính cao và tiên lượng kém của ung thư vú ở phụ nữ trẻ Việt Nam.

### 4.2. Mối liên quan giữa p53, Ki-67 và đặc điểm mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân ung thư vú dưới 45 tuổi, tỷ lệ p53 dương tính chiếm 41,2%, tương đồng với nhiều báo cáo quốc tế. Tỷ lệ p53 dương tính ở phụ nữ dưới 40 tuổi dao động từ 38 - 45%, cao hơn nhóm trên 50 tuổi, gợi ý rằng sự biến đổi gen *TP53* là một đặc điểm thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi. Khi phân tích mối liên quan, chúng tôi

ghi nhận p53 dương tính không liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u hay tình trạng hạch ( $p > 0,05$ ), tương đồng với nghiên cứu của Bocchi et al. (2019) [13]. Tuy nhiên, tỷ lệ p53 dương tính tăng dần theo độ mô học, đặc biệt ở độ III (62,5%), gần đạt ngưỡng ý nghĩa ( $p = 0,057$ ), với cỡ mẫu lớn hơn, kết quả này có thể sẽ thay đổi. Xu hướng đó phù hợp với báo cáo của Petr Dobes và cs. (2014) tại Châu Âu và Hwang et al. (2024) tại Hàn Quốc [8,9], cho thấy p53 liên quan chặt chẽ đến u có độ mô học cao và tiên lượng xấu. Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa biểu hiện p53 với thể mô bệnh học (thể không đặc biệt hay khác) cũng như giai đoạn lâm sàng ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, xu hướng p53 dương tính cao hơn ở giai đoạn II (48%) so với giai đoạn I (30%) và III (37,5%) gợi ý vai trò của p53 trong tiến triển bệnh có thể phức tạp, cần nghiên cứu thêm trên cỡ mẫu lớn hơn.

Với Ki-67, kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số này liên quan có ý nghĩa với độ mô học ( $p < 0,05$ ), trong khi không có sự khác biệt đáng kể theo kích thước, tình trạng di căn hạch hay giai đoạn bệnh. Điều này gợi ý rằng mức tăng sinh tế bào cao ( $Ki-67 \geq 14\%$ ) thường gặp ở các trường hợp có độ mô học cao hơn (độ II - III). Các nghiên cứu trước đây cũng khẳng định Ki-67 liên quan chặt chẽ với độ mô học, phản ánh hoạt tính tăng sinh và mức độ ác tính [19, 20]. Trong nghiên cứu này, ngưỡng  $Ki-67 \geq 14\%$  được lựa chọn nhằm phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây và điều kiện thực tế của cỡ mẫu. Mặc dù các khuyến cáo gần đây của Hội nghị St. Gallen đề xuất các ngưỡng cao hơn hoặc phân tầng Ki-67 thành nhiều mức để định hướng điều trị, việc sử dụng ngưỡng 14% vẫn có giá trị trong phân tích mối liên quan mô bệnh học và so sánh với các nghiên cứu tương tự.

Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa p53 và Ki-67 ở bệnh nhân ung thư vú dưới 45 tuổi ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ Ki-67 cao phổ biến hơn ở nhóm p53 dương tính, gợi ý rằng bất hoạt gen *TP53* có thể làm mất cơ chế kiểm soát chu kỳ tế bào, dẫn đến tăng sinh không kiểm soát, phản ánh qua tỷ lệ  $Ki-67 \geq 14\%$  cao [12, 13]. Kết quả này phù hợp với cơ chế sinh học đã được chứng minh: p53 đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát chu kỳ tế bào, sửa chữa DNA và khởi phát quá trình chết theo chương trình (apoptosis). Khi p53 bị đột biến hoặc mất chức năng, tế bào ung thư sẽ có xu hướng tăng sinh không kiểm soát, dẫn đến biểu hiện Ki-67 cao [17]. Các nghiên cứu lâm sàng cũng khẳng định các mối liên quan này. Nghiên cứu của Guojing Zhang

và cs. (2021) ghi nhận p53 dương tính có liên quan chặt chẽ đến Ki-67 cao [12]. Một phân tích của tác giả Mayara Bocchi và cs. (2021) cũng cho thấy sự phối hợp p53 dương tính và Ki-67 cao có thể dự báo tiên lượng xấu hơn, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi [13].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bổ sung bằng chứng rằng sự phối hợp p53 dương tính và Ki-67 cao là đặc điểm sinh học thường gặp ở ung thư vú trẻ tuổi, có thể góp phần giải thích xu hướng ác tính và tiên lượng xấu của nhóm bệnh nhân này.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn có một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu còn tương đối nhỏ, do đó một số phân tích có xu hướng khác biệt nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê. Thứ hai, thiết kế cắt ngang và chọn mẫu thuận tiện tại một trung tâm duy nhất có thể làm giảm tính khái quát của kết quả cho toàn bộ dân số. Thứ ba, nghiên cứu mới chỉ dừng lại ở mối liên quan hai biến, chưa phân tích đa biến để kiểm soát các yếu tố nhiễu như tình trạng thụ thể hormone hoặc HER2. Mặc dù các dấu ấn ER, PR và HER2 đã được thực hiện nhưng nghiên cứu này chưa phân tích sâu mối liên quan giữa p53, Ki-67 với các phân nhóm phân tử do cỡ mẫu còn hạn chế, làm giảm sức mạnh thống kê khi chia nhỏ các nhóm. Đây là hướng nghiên cứu cần được tiếp tục khảo sát trong các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn. Cuối cùng, chúng tôi chưa có dữ liệu theo dõi thời gian sống còn của bệnh nhân, bao gồm sống không tái phát (DFS - Disease-Free Survival) và sống toàn bộ (OS - Overall Survival), nên chưa đánh giá được liệu p53 và Ki-67 có thực sự ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát và khả năng sống lâu dài hay không.

## 5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ung thư vú dưới 45 tuổi cho thấy sự biểu hiện bất thường của p53 và mức tăng cao của Ki-67 đều liên quan chặt chẽ đến độ mô học cao - một đặc điểm giải phẫu bệnh bất lợi. Cả hai chỉ dấu này phản ánh hoạt động tăng sinh mạnh và rối loạn kiểm soát chu kỳ tế bào, góp phần giải thích tính chất ác tính và tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Việc phối hợp đánh giá p53 và Ki-67 có thể mang lại giá trị trong phân tầng nguy cơ và định hướng chiến lược điều trị cá thể hóa. Các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn, phân tích đa biến, có dữ liệu theo dõi sống còn là cần thiết nhằm khẳng định vai trò tiên lượng của hai marker này.

## 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: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71(3):209–249.
2. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in Oncology*. 2009; 36(3):237–249.
3. Foo CS, Su D, Chong CK, et al. Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ journal of surgery*. 2005; 75(7):566–572.
4. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of Thoracic Disease*. 2013; 5(Suppl 1):S2–S8.
5. Nguyen SM, Nguyen QT, Nguyen LM, et al. Delay in the diagnosis and treatment of breast cancer in Vietnam. *Cancer medicine*. 2021; 10(21):7683–7691.
6. Trieu PD, Mello-Thoms C, Brennan PC. Female breast cancer in Vietnam: a comparison across Asian specific regions. *Cancer biology & medicine*. 2015; 12(3):238–245.
7. Silwal-Pandit L, Langerød A, Børresen-Dale AL. TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(1):a026252.
8. Dobes P, Podhorec J, Coufal O, et al. Influence of mutation type on prognostic and predictive values of TP53 status in primary breast cancer patients. *Oncol Rep*. 2014; 32(4):1695-1702.
9. Hwang SH, Baek SH, Lee MJ, et al. Clinical Relevance of TP53 Mutation and Its Characteristics in Breast Cancer with Long-Term Follow-Up Date. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(23):3899.
10. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(22):1656-1664.
11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. 2015; 26(8):1533-1546.
12. Zhang G, Shi Z, Liu L, et al. The prognostic relevance of p53 and Ki-67 to chemotherapy sensitivity and prognosis in triple-negative breast cancer. *Translational cancer research*. 2021; 10(2):1082-1087.
13. Bocchi M, Sousa Pereira N, Furuya RK, et al. Expression of Ki67 and p53 Proteins: Breast Cancer Aggressivity Markers in Brazilian Young Patients. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2021; 10(4):379-388.
14. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020; 77(2):181-185.
15. Pham T, Bui L, Kim G, et al. Cancers in Vietnam-Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review. *Cancer Control*. 2019; 26(1):1073274819863802.
16. Dang Cong T, Nguyen Thanh T, Nguyen Phan QA, et al. Correlation between HER2 Expression and Clinicopathological Features of Breast Cancer: A Cross-Sectional Study in Vietnam. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2020; 21(4):1135-1142.
17. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 20(8):471-480.
18. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(2):174-183.
19. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 139(2):539-552.
20. Nguyen PTT, Nguyen DTD, Dang CT, et al. Studying on correlation between Ki-67 index and histopathological and immunohistochemical characteristics in invasive breast carcinoma. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy*. 2024 Jun; 14(3):172.