



Bệnh viện Từ Dũ  
284 Công Quỳnh, Q1, TPHCM

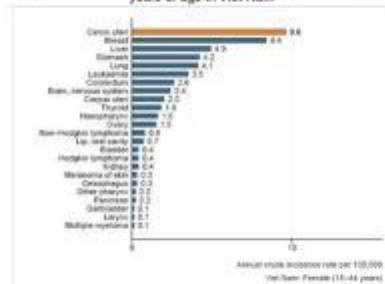
## VACCINE NGỪA HPV: DỰ PHÒNG CHỦ ĐỘNG K CTC

LÊ QUANG THANH



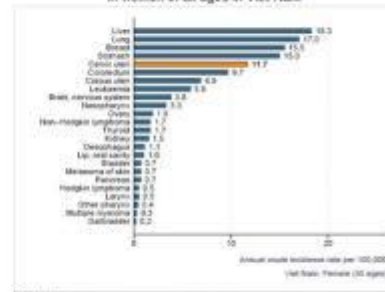
## VIỆT NAM - SỐ LIỆU THỐNG KÊ K CTC Ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ 15-44 tuổi

Figure 5: Age-specific cervical cancer incidence compared to age-specific incidence of other cancers among women 15-44 years of age in Viet Nam



WHO, GLOBOCAN 2008. Age specific data from GLOBOCAN 2008 were obtained from IARC personal communication. The specific collection methodology can be found at <http://globocan.gco.net/gocancer.asp>.

Figure 4: Incidence of cervical cancer compared to other cancers in women of all ages in Viet Nam



WHO, GLOBOCAN 2008. For specific statistical methodology see <http://globocan.gco.net/gocancer.asp>.

- Số phụ nữ Việt Nam được chẩn đoán K CTC mỗi năm: 5174
- Số phụ nữ Việt Nam tử vong do K CTC mỗi năm: 2472



WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre) 2010



## 10 loại ung thư thường gặp ở nữ giới TP.HCM

Vị trí	1998	1999	2003
*1 Vú	16.1	19.2	↗ 19.4
*2 Cổ tử cung	29.2	25.6	↘ 16.5
3 Phổi	9.2	11.8	↗ 12.4
4 Đại-trực tràng	10.1	9.6	9.0
5 Gan	5.7	5.9	6.0
6 Dạ dày	8.3	8.2	↘ 5.5
7 Bụng trứng	5.2	4.8	↘ 3.8
8 Tuyến giáp	3.6	2.9	↗ 3.8
9 Lymphô		3.0	3.2
10 Da	2.5	3.1	2.6



## HPV: TÁC NHÂN GÂY K THỮ NHÌ SAU THUỐC LÁ

- HPV: **H**uman **P**apilloma **V**iruses
- 5% K ở người 1
- 10% K ở phụ nữ 1
- 15% K ở phụ nữ các nước đang phát triển 2

1. Parkin DM. International Journal of Cancer 2005; 116(12): 3038-3044  
2. Parkin DM. Vaccine 2006; 24 (suppl 3): S11-S25



## HPV: tác nhân gây K CTC 1,2

K và tác nhân gây bệnh

Tỉ số nguy cơ<sup>2</sup>

K CTC do HPV

300–500

K gan do HBV (Đài Loan)

100

K gan do HCV (Ý)

20

K phổi do hút thuốc lá

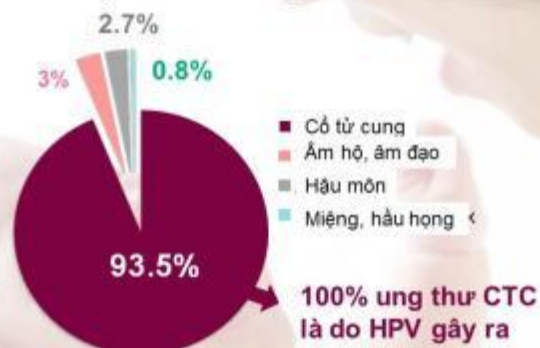
10

1. Walboomers JM, et al. J Pathol 1999; 189:12–19; 2. Bosch FX, et al. J Clin Pathol 2002; 55:244–265



## HPV nguy cơ cao chủ yếu gây K CTC

Tỉ lệ % của các ung thư do HPV



Adapted from Paolin DM & Bray P. Vaccine 2005; 23(Suppl 3):S11–S25; Walboomers JMA, et al. J Pathol 1999; 189:12–19



## HPV & K CTC

- HPV: 100 chủng
- Sinh dục – Hậu môn: 30 chủng
- Nguy cơ cao: 20 chủng
  - Tân sinh trong biểu mô CTC (CIN).
  - Tân sinh trong biểu mô âm đạo (VaIN).
  - Tân sinh trong biểu mô âm hộ (VIN).
  - Tân sinh trong biểu mô hậu môn.
  - Tân sinh trong biểu mô dương vật.



## Tần suất đột biến gây K CTC của các chủng HPV nguy cơ cao



Phần trăm những ca ung thư do các genotype trên toàn thế giới (%)

Munoz N et al. Int J Cancer 2004; 111:278–85



## Nhiễm HPV đường sinh dục

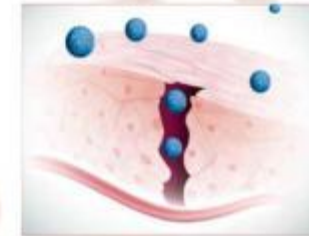
- Bệnh lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất<sup>1</sup>
- Đa số âm thầm về mặt lâm sàng và tự khỏi<sup>1</sup>
- Một số bị nhiễm vi rút dai dẳng: nguy cơ cao tiến triển thành tiền K CTC, ÂĐ, âm hộ và hậu môn<sup>1,2</sup>
- Có thể gây ung thư ở những vị trí khác<sup>2</sup>

1. Trotter H & Franco EL. *Am J Manag Care* 2006; 12:5462-472. 2. Parkin DM & Bray F. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S11-S25



## Cơ chế nhiễm HPV

- HPV gây nhiễm tế bào qua các vết vi trầy xước<sup>1</sup>
- Xuyên nhập vào tế bào biểu mô ở màng đáy<sup>2</sup>
- Sao chép trong tế bào biểu mô và hoàn toàn cư trú trong biểu mô<sup>3</sup>



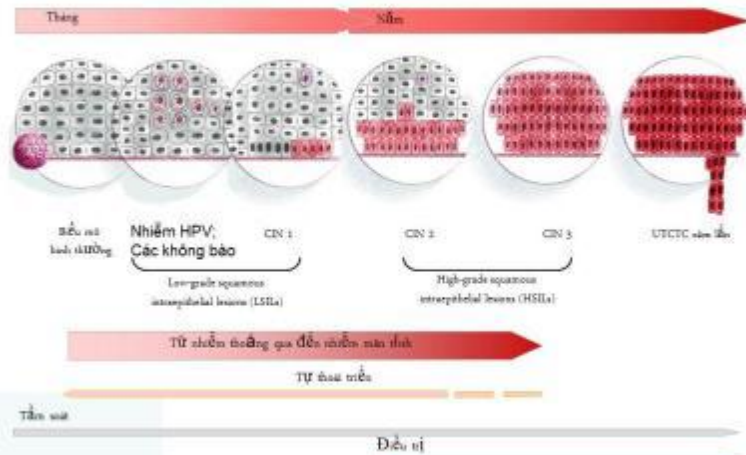
HPV lẩn tránh hệ miễn dịch

Biểu mô cổ tử cung

1. Stanley M. *Vaccine* 2000; 24: S105-12 2. Stanley M. *Vaccine* 2000; 24: S10-22 3. Stanley M. *HPV Today* 2007; 11: 1-15



## Nhiễm dai dẳng HPV nguy cơ cao là nguyên nhân cần thiết gây K CTC



Moronesago / *doi: From Science to Practice*, 2008, 00-1001

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia



## Diễn tiến tự nhiên của CIN1

### Tế bào

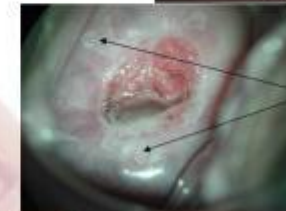
- Loạn sản nhẹ
- Thay đổi hình dạng và kích cỡ tế bào
- Thay đổi kích thước và hình dạng của nhân tế bào
- Không bào

Cổ tử cung bình thường!



### Tiên lượng<sup>3</sup>

- 57% sẽ thoái triển không cần điều trị
- 32% duy trì ở mức độ CIN1
- 11% tiến triển nặng hơn



Biểu mô trắng mờ sau phết a.acetic<sup>2</sup>

Cổ tử cung bị CIN1

1. Hình ảnh cổ tử cung của GS. Achim Schneider  
2. Hình ảnh cổ tử cung của BS. Alejandro Otsu de la Peña  
3. Principle and practice of gynecologic oncology by William J. Hoskins, page 633



## Diễn tiến tự nhiên của CIN2

### Tế bào

- Loạn sản vừa
- Nhiều nhân tế bào bất thường, đặc biệt là các tế bào chưa trưởng thành

### Tiên lượng <sup>1</sup>

- 43% sẽ thoái triển
- 35% duy trì CIN2
- 22% tiến triển nặng hơn



Biểu mô sau phết acetic trắng vừa

Cổ tử cung bị CIN2

Hình ảnh có sự cho phép của GS Mubeddine Seoud.  
1. Principle and practice of gynecologic oncology by William J. Hoskins, page 633



## Diễn tiến tự nhiên của CIN3

### Tế bào

- Loạn sản nặng
- Nhân tế bào biến đổi nghiêm trọng ở các tế bào đáy chưa trưởng thành
- Hiện tượng keratin hóa có thể xảy ra ở bề mặt hay các tế bào riêng biệt phía trong lớp biểu mô

### Tiên lượng <sup>1</sup>

- 32% thoái triển
- 56% duy trì CIN3
- 12% tiến triển thành ung thư xâm lấn



Vùng phết acetic trắng đục dạng khảm thô ráp

Cổ tử cung bị CIN3

Hình ảnh được sự cho phép của BS. Alejandro Ortiz de la Peña.  
1. Principle and practice of gynecologic oncology by William J. Hoskins, page 633



## Các dạng ung thư cổ tử cung

### Vị trí ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy cổ tử cung theo mô học



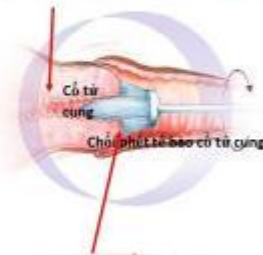
1. Buro OM, et al. Clin Microbiol Rev 2005; 18:1-17; 2. Kjaer SK, et al. Epidemiol Rev 1993; 15:466-498.



## Ung thư biểu mô tuyến khó phát hiện, tiên lượng xấu

- Ung thư biểu mô tuyến **khó phát hiện** bằng những phương pháp tầm soát thường quy <sup>1</sup>
- Ung thư biểu mô tuyến **xâm lấn nhiều hơn, tiên lượng xấu hơn** so với ung thư biểu mô vảy vì nó có khả năng tiến triển <sup>2</sup> và di căn <sup>3</sup>

Ung thư biểu mô tuyến: **chối** phết tế bào CTC có thể không tới



Ung thư biểu mô vảy: Chối phết tế bào luôn có thể đến được

<sup>1</sup> Hayes MM, et al. *Cytopathology* 1997; 8: 507 – 408, 2. Hildesheim A, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 571 – 577;  
<sup>3</sup> Kriger J, et al. *Epidemiol Rev* 1990; 15: 486 – 498.



**K CTC**

**CIN**

**BÌNH THƯỜNG**



## CHIẾN LƯỢC PHÒNG CHỐNG K CTC

- **Tiêm ngừa: dự phòng chủ động.**
- Sàng lọc K CTC: dự phòng cấp 2.
- Chẩn đoán/điều trị tổn thương tiền K và K.

**“Tiêm chủng là một phần của chiến lược tổng thể phòng chống K CTC”**

Available at: [http://www.immnanze.org/askexperts/experts\\_hgv.asp](http://www.immnanze.org/askexperts/experts_hgv.asp)



## TIÊM CHỦNG & VACCINE

- Tiêm chủng là gây **miễn dịch chủ động** giúp cá thể có khả năng tạo ra một cơ chế **bảo vệ** chống lại sự xâm nhập của một tác nhân hoặc độc tố từ ngoài.
- Vaccine là các tác nhân gây bệnh đã được làm **giảm độc tính** hoặc làm **bất hoạt**, hoặc là các **tiểu đơn vị** của các độc tố vi khuẩn hoặc virus.



## VACCINE NGỪA HPV: ĐỘT PHÁ CỦA Y HỌC

Vaccine ngừa HPV đã được chấp thuận từ 06/2006  
 Nhiều quốc gia đã cấp phép sử dụng, chương trình QG  
 Dữ liệu lâm sàng được cập nhật liên tục: 8,4 năm

Củng cố các quan điểm về:

- + chỉ định
- + cách dùng
- + hiệu quả
- + an toàn



## VACCINE NGỪA HPV

	<i>Cervarix</i> <sup>®1</sup>	<i>Gardasil</i> <sup>®2</sup>
Kháng nguyên	VLPs of HPV 16 and 18	VLPs of HPV 16, 18, 6 and 11
Chất bổ trợ	AS04 (Al(OH) <sub>3</sub> + MPL)	AAHS
Lịch chủng	Tháng 0, 1 và 6, TB	Tháng 0, 2 và 6, TB

1. Cervarix<sup>®</sup> European Summary of Product Characteristics, 2009  
 Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/emea-cb16e04721en.pdf> (accessed February 2010)  
 2. Gardasil<sup>®</sup> European Summary of Product Characteristics, 2010  
 Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/emea-cb16e04721en.pdf> (accessed February 2010)



## Chủng ngừa HPV

1. Đối tượng tiêm ngừa
2. Quan hệ tình dục và tiêm ngừa
3. Có cần xét nghiệm trước khi tiêm?
4. Lịch tiêm ngừa chuẩn và linh hoạt



## ĐỐI TƯỢNG TIÊM NGỪA

- WHO: tối ưu là trước khi có quan hệ tình dục
- Một số quốc gia: sử dụng cho nữ tới 45 tuổi.
- Việt Nam:  
*Gardasil*: sử dụng ở nữ 9 - 26 tuổi.  
*Cervarix*: sử dụng ở nữ 10 - 25 tuổi.

WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008





## PHỤ NỮ ĐÃ QUAN HỆ TÌNH DỤC

- Có thể giảm hiệu quả khi đã nhiễm chủng HPV có trong vaccine trước khi tiêm.
- Bảo vệ chống chủng HPV chưa nhiễm và phòng ngừa tái nhiễm.

**“Vaccine vẫn có lợi ích cho những người đã hoạt động tình dục”**

WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008



## Phụ nữ tiền căn bị CIN

- **Điều trị và theo dõi theo đúng phác đồ.**
- Có thể sử dụng vaccine.
- Bảo vệ chống những chủng HPV chưa nhiễm và phòng ngừa tái nhiễm.

Available at: [http://www.immunize.org/askexperts/experts\\_hpv.asp](http://www.immunize.org/askexperts/experts_hpv.asp)



## CCĐ & THẬN TRỌNG

- CCĐ: tiền sử dị ứng với bất cứ thành phần nào của vaccine.
- Bệnh cấp tính trung bình hoặc nặng: chờ cho đến khi bình phục.
- Suy giảm miễn dịch không phải là CCĐ, nhưng đáp ứng miễn dịch kém hơn người khoẻ mạnh.
- Trong thai kỳ

WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008



## XN TRƯỚC KHI TIÊM NGỪA?

ACIP – WHO khuyến cáo:

- **Không cần làm xét nghiệm Pap và HPV DNA hoặc kháng thể trước khi chủng ngừa.** vì đã có trong chương trình sàng lọc.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)  
WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008





## Tiêm ngừa & XN Pap

### Tiêm ngừa giúp ích cho xét nghiệm Pap?

- giảm nguy cơ bị XN Pap bất thường
- giảm nguy cơ phải làm các XN: soi CTC, sinh thiết, khoét chóp CTC



## Vaccine nhị giá HPV có chất bổ trợ AS04: giảm soi CTC và thủ thuật khoét chóp CTC

Giảm	Giảm, % (95% CI)
Ca cần soi cổ tử cung	29,0 (21,6 – 35,8)
Thủ thuật khoét chóp CTC	70,2 (57,8–79,3)

Wheeler CM, et al. *Gynecol Oncol* 2011; 120(suppl 1): S16–S17, Abstract 35.

30



## Tư vấn trước TIÊM NGỪA



- HPV & K CTC: chủng nguy cơ cao (16, 18)
- Hiệu quả của vaccine
- Tác dụng phụ
- Vaccine hiện có
- Tiếp tục chương trình sàng lọc
- Trả lời những câu hỏi: thai kỳ, cho con bú, test HPV, thời gian tác dụng, tiêm nhắc lại...



## Tiêm ngừa & chương trình sàng lọc

### Tiêm vaccine HPV vẫn phải sàng lọc K CTC

Vẫn có nguy cơ K CTC do

- Vaccine không phòng ngừa tất cả các chủng gây ung thư
- Đã nhiễm HPV nguy cơ cao trước khi tiêm ngừa
- Chưa thể khẳng định là bảo vệ suốt đời

**“Chương trình sàng lọc đặc biệt cho đối tượng đã tiêm ngừa”**

WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008







## LỊCH TIÊM CHỦNG

### NÊN TIÊM ĐÚNG LỊCH

Tiêm đủ 3 liều trong 1 năm cũng có hiệu quả.

Nguyên tắc lịch tiêm: liều 2 cách liều 1 ít nhất 1 tháng, liều 3 cách liều 2 ít nhất 3 tháng, liều 1 cách liều 3 khoảng 6 tháng.

### Tình huống thường gặp trên LS

Trễ lịch tiêm mũi thứ 2, thứ 3.

Tiêm 1 hay 2 mũi rồi phát hiện có thai.

### Tiêm ngừa tiếp ngay khi có thể



2010 Calendar

[http://www.immunize.org/askexperts/experts\\_hpv.asp](http://www.immunize.org/askexperts/experts_hpv.asp)



## Có cần tiêm nhắc lại?

- Đã nghiên cứu trên 8 năm.
- Các dữ liệu NC tới nay cho thấy:  
**Chưa cần tiêm mũi nhắc lại**
- Vẫn tiếp tục theo dõi kết quả và cập nhật.

WHO HPV Background Paper Sept 2008



## Hoán đổi giữa hai loại vaccine HPV

- Chưa có nghiên cứu nào chứng minh có thể hoán đổi giữa 2 vắc xin ngừa HPV
- 2 vắc xin này có hệ tá dược khác nhau, cách sản xuất và thành phần kháng nguyên khác nhau
- Không khuyến cáo hoán đổi.



## Tính an toàn của vaccine

1. Vaccine có gây nhiễm virus?
2. Phản ứng phụ nghiêm trọng
3. Ảnh hưởng đến thai?
4. Cho con bú



## Vaccine có gây nhiễm virus? **KHÔNG** Phản ứng phụ nghiêm trọng?

Vaccine tái tổ hợp: giả lập virus, không có ADN.  
Không gia tăng các tác dụng phụ nghiêm trọng so với nhóm chứng.  
CDC/FDA: vaccine an toàn và có lợi ích vượt xa nguy cơ (20/08/2009 ).

**REPORT**  
VACCINE REACTION  
OR VACCINE DAMAGE  
→ **HOW!**  
All countries!



## Vaccine/thai kỳ và cho con bú

- Không tiêm trong thai kỳ
- Dự định có thai: trì hoãn cho đến sau sinh.
- Có thai trước khi đủ liều: trì hoãn liều còn lại tới sau sinh và không CD CDTK.
- Cho con bú vẫn có thể tiêm ngừa HPV và cho con bú (cân nhắc giữa lợi ích - nguy cơ).



WHO Human Papillomavirus (HPV) Background Paper, Sept 2008



## Tính an toàn trong thai kỳ

Kết quả thai kỳ	Vaccine HPV 16/18	
	Vaccine N = 1600	Chứng N = 1590
Sơ sinh bình thường	70%	71%
Sảy/bỏ thai	9% / 10%	9% / 11%
Sơ sinh bất thường	2%	2%

**“CHƯA có bằng chứng cho thấy vaccine có tác dụng bất lợi lên sự thụ thai, thai kỳ và thai nhi”**

Pavlovskii et al. Lancet 2009; 374:300-314  
Available at: [http://www.immunize.org/askexperts/experts\\_hpv.asp](http://www.immunize.org/askexperts/experts_hpv.asp)



## KẾT LUẬN

Chọn lựa mới

Dự phòng chủ động bằng vaccin



- Vaccine: hiệu quả ngừa K CTC > 70%.
- Đã quan hệ tình dục cũng có hiệu quả.
- Chưa có khuyến cáo tiêm mũi nhắc lại.
- Trước khi tiêm không cần làm xét nghiệm.
- Giảm nguy cơ: Pap bất thường, soi CTC, sinh thiết và khoét chóp.
- Nên tuân thủ đúng lịch tiêm.



- Lịch tiêm linh hoạt: 3 mũi trong thời gian 1 năm vẫn có hiệu quả.
- Sau khi tiêm vẫn phải tuân thủ chương trình sàng lọc.
- Chưa có bằng chứng về tác dụng bất lợi đến sự thụ thai, mang thai, thai nhi.
- Không tiêm chủng HPV trong thai kỳ.



**Chân thành cảm ơn**  
**Chúc hội thảo thành công**

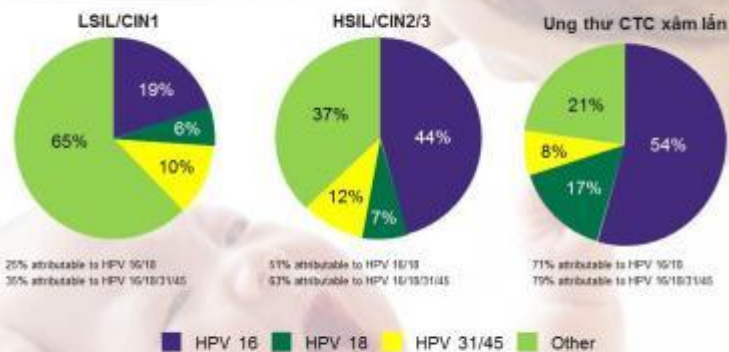


### **Chủng HPV/CIN II-III & ICC TẠI VN**

- Nhiễm một chủng HPV:
  - ICC: 91.5% (119/130)
    - HPV-16: 52.1%
    - HPV-18: 36.1%
  - CIN II/III: 83.9% (99/126)
    - HPV-16: 47.5%
    - HPV-52: 25.3%
    - HPV-58: 12.1%
- Nhiễm nhiều chủng HPV:
  - ICC: 6.2%
  - CIN II/III: 15.3%.



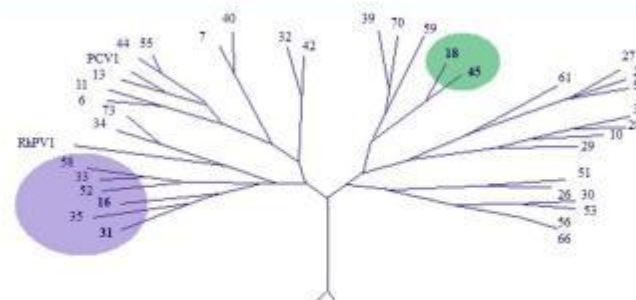
## Các tuýp HPV phổ biến nhất theo mức độ tổn thương cổ tử cung



LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion.

Adapted from: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed November 2010); de Sanjosé S, et al. *Lancet Oncol* 2010; **11**:1048-1056

## Cây phả hệ Papillomavirus



- Các chủng HPV sinh ung thư có liên hệ với HPV 16 và 18
- HPV 16 có liên hệ gần nhất với HPV 31
- HPV 18 có liên hệ gần nhất với HPV 45

Selected species and types are shown.

Adapted from de Villiers E, et al. *Virology* 2004; **324**:17-27.



## HIỆU QUẢ BẢO VỆ CHÉO

- HPV 16 & 31 và 18 & 45 gần về mặt phả hệ<sup>1</sup>
- Kháng thể kháng HPV 16 và 18 có thể gắn kết và trung hòa virus có quan hệ gần: **hiệu quả bảo vệ chéo** chống lại sự nhiễm và bệnh liên quan đến những tuýp này<sup>2</sup>
- Điều này đặc biệt quan trọng để bảo vệ ung thư cổ tử cung
  - > 76% ung thư tế bào gai (SCC) và > 90% ung thư tuyến (ADCs) do bốn tuýp HPV<sup>3</sup>

Chủng HPV	% cộng đồn	
	ADC	SCC
16	48.4	55.2
16 + 18	84.7	68.0
16 + 18 + 45	90.5	72.6
16 + 18 + 45 + 31	91.2	76.4

1. de Villiers E, et al. *Virology* 2004; **324**:17-27  
 2. Brown DR, et al. *J Infect Dis* 2003; **186**:926-935  
 3. Bosch FX, et al. *Vaccine* 2003; **21**:S11-K16