

HUMAN PAPILLOMAVIRUS: NHỮNG ĐIỀU CẦN BIẾT

BS. Lê Văn Khánh

Bệnh viện Mỹ Đức

Từ những năm 1970, các nhà khoa học đã nhận thấy mối liên quan giữa việc nhiễm Herpes simplex virus và ung thư đường sinh dục. Đến năm 1983 bác sĩ, nhà siêu vi học người Đức Harald Zur Hausen đã phân lập được Human papillomavirus (HPV) type 16 và chứng minh được mối liên quan của nó và ung thư cổ tử cung. Cho đến nay, HPV type 16 và HPV type 18, cũng được phòng thí nghiệm này tìm ra 1 năm sau đó, được cho là nguyên nhân gây ra khoảng 70% trường hợp ung thư cổ tử cung cũng như gây ra những tổn thương tiền xâm lấn, xâm lấn ở các bộ phận khác như âm hộ, âm đạo, dương vật, hậu môn và vùng đầu, cổ. Nhờ sự phát triển của trình độ y học, kiến thức về HPV ngày càng được gia tăng đáng kể. Bài tổng quan này tổng hợp những đặc điểm sinh học của HPV, bao gồm cả sự lây nhiễm, chu kỳ sống cũng như dịch tễ học và chiến lược tiêm chủng phòng ngừa HPV.

VI SINH HỌC

Sự lây nhiễm

HPV được lây truyền chủ yếu qua đường quan hệ tình dục, từ những vi tổn thương do HPV ở trong da hay ở bề mặt niêm mạc. Do đó, những dữ liệu ban đầu cho thấy chỉ có những phụ nữ đã quan hệ tình dục mới có nguy cơ bị lây nhiễm HPV và tỉ lệ nhiễm HPV tăng tỉ lệ thuận với số bạn tình. Tuy nhiên, không phải mọi cặp bạn tình đều bị nhiễm HPV khi quan hệ tình dục, tỉ lệ cả 2 người cùng nhiễm HPV là 40-60%. Những yếu tố nguy cơ nhiễm HPV vẫn đang được làm sáng tỏ, trong đó, các yếu tố như: tổng thời gian quan hệ tình dục, tần số quan hệ, sử dụng bao cao su và số bạn tình đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong việc lây nhiễm.

HPV được tìm thấy ở nhiều vị trí trên cơ thể như dương vật, cổ tử cung, hậu môn và tay, trong đó cổ tử cung là nơi bị nhiễm HPV nhiều nhất. HPV cũng được tìm thấy ở những vùng da của bộ phận sinh dục như bìu và âm hộ, điều này lý giải cho việc tại sao sử dụng bao cao su không thể ngăn ngừa hoàn toàn khả năng lây nhiễm HPV. Trong một nghiên cứu cho thấy, khả năng lây nhiễm HPV từ cổ tử cung sang dương vật gấp 3 lần khả năng lây nhiễm HPV từ dương vật sang cổ tử cung.

Cắt bao quy đầu có vai trò trong việc giảm nguy cơ lây nhiễm HPV, do đó, có một số ý kiến cho rằng đây là một biện pháp quan trọng để giảm nguy cơ ung thư dương vật.

Phương pháp lây nhiễm chính của HPV là qua quan hệ tình dục, nhưng bên cạnh đó lây nhiễm từ mẹ sang con cũng đã được ghi nhận. Nguyên nhân của sự lây nhiễm được cho là qua sự tiếp xúc với niêm mạc âm đạo và cổ tử cung trong quá trình chuyển dạ, qua nhau thai, qua sự trao đổi dịch ối hay lây nhiễm qua tiếp xúc sau sinh.

Một nghiên cứu gần đây cho thấy sự lây nhiễm dọc từ mẹ truyền sang con khoảng 20-30%, các trường hợp lây nhiễm đó thường tự khỏi trong 1 năm đầu đời. Cũng trong một nghiên cứu khác, 17% trẻ sinh ra từ người mẹ không bị nhiễm HPV sẽ có kết quả xét nghiệm HPV dương tính sau 2 năm đầu đời, điều này cho thấy vai trò quan trọng của việc lây nhiễm qua tiếp xúc ở thời kỳ sau sinh.

Vòng đời của HPV

Sau khi xâm nhập vào tế bào của ký chủ từ những vi khuẩn thương, mục tiêu của HPV là xâm nhập đến lớp tế bào đáy. Ở lớp biểu mô gai bình thường, lớp tế bào đáy là khu vực xảy ra hoạt động phân chia tế bào. Sau khi được phân chia, các tế bào con sẽ được di chuyển ra khỏi lớp tế bào đáy và không còn bị ảnh hưởng bởi sự phân chia tế bào. Các tế bào sừng đã được biệt hóa sẽ sản xuất ra chất sừng đến khi màng nhân bị phá vỡ và tế bào trở thành một túi trống chứa đầy chất sừng.

Ở những tế bào bị nhiễm HPV, các tế bào sừng không được biệt hóa hoàn toàn. Sau khi nhiễm vào các tế bào đáy, HPV sẽ được nhân lên qua quá trình phân chia tế bào. Các tế bào nhiễm HPV sau khi được phân chia sẽ di chuyển ra khỏi lớp đáy với đặc trưng là các virus ở trạng thái hoạt động đã được nhân lên. Ở lớp ngoài cùng của biểu mô, DNA của HPV được gắn kết vào các thể virion có khả năng lây nhiễm. Tế bào nhiễm HPV có nhiều dạng điển hình như koilocytosis, đa nhân, hay hạt nhân giãn lớn, nguyên nhân gây ra các dạng tế bào này là do sự gắn kết của các hạt virus lên lớp ngoài cùng của biểu mô. Lớp biểu mô này sau đó sẽ bong ra và mang theo những cấu trúc chứa HPV, nhờ đó HPV có thể lây nhiễm sang các cá thể khác.

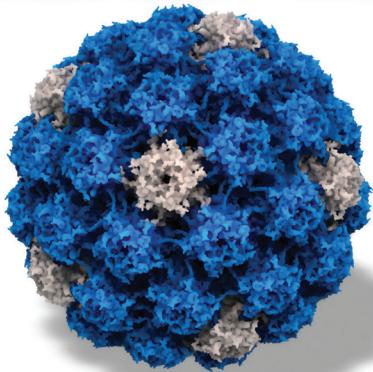
Không phải tất cả các trường hợp nhiễm HPV đều tiến triển đến loạn sản hay ung thư xâm lấn. Tiềm năng gây ung thư của mỗi loại HPV được quyết định chủ yếu do protein E6 và E7. Những protein này được phiền mã vào những giai đoạn sớm của vòng đời HPV. Những

Bảng 1. Phân loại HPV

	Type HPV
Nguyên nhân ung thư	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Có khả năng gây ung thư cao	68
Khả năng gây ung thư vừa	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
Các loại HPV có thể xét nghiệm chẩn đoán được	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Nguy cơ thấp	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89

(Nguồn: Erickson. HPV review. Am J Obstet Gynecol 2013)

WHAT YOU SHOULD KNOW ABOUT HPV VIRUS



protein này có hoạt động khá phức tạp. Protein này gắn kết và làm giảm protein úc chế u P53 của tế bào chủ, úc chế sự hoạt động của các gen tham gia quá trình tự chết theo chương trình của tế bào (apoptosis) và quá trình bắt giữ tế bào. Do đó, quá trình apoptosis và bắt giữ tế bào ít xảy ra hơn là gây ra sự tăng sinh các tế bào. Protein E7 trong nhiễm HPV nguy cơ cao còn gây rối loạn sự phát triển của tế bào thông qua sự kết hợp với dòng protein retinoblastoma (Rb).

TỈ LỆ NHIỄM HPV

Nhiễm HPV là bệnh lý lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất. Có trên 40 loại HPV gây viêm nhiễm đặc hiệu ở đường sinh dục, hậu môn. Các loại HPV này được chia thành nhiều nhóm dựa theo tiềm năng gây ung thư của chúng. Theo phân loại của Tổ chức Nghiên cứu về ung thư thế giới thì có 12 loại HPV là tác nhân gây ra ung thư, và 8 loại có thể gây ra ung thư (Bảng 1). Các xét nghiệm chẩn đoán hiện nay có thể xác định được 14 loại trong số những loại có khả năng gây ra ung thư cao.

Có nhiều yếu tố được xem là có liên quan đến tỉ lệ nhiễm HPV như chủng tộc, khu vực địa lý... nhưng yếu tố được cho là có mối liên quan mạnh nhất với việc nhiễm HPV là tuổi của người phụ nữ. Theo một nghiên cứu trên 4.000 phụ nữ Hoa Kỳ năm 2011, tỉ lệ nhiễm 37 loại HPV tính

chung khoảng 42,5% dân số, trong đó tỉ lệ nhiễm HPV có tiềm năng gây ung thư cao là 29%. Độ tuổi có tỉ lệ nhiễm HPV thấp nhất là 14-19 tuổi (32,9%) còn độ tuổi có tỉ lệ nhiễm HPV cao nhất là 20-24 tuổi (53,8%).

Trong một vài nghiên cứu khác, các tác giả nhận thấy có một tỉ lệ nhiễm HPV cao ở người phụ nữ đã qua tuổi mãn kinh. Điều này có thể giải thích là do hệ miễn dịch của những phụ nữ độ tuổi này bị suy giảm liên quan với sự lão hóa các chức năng miễn dịch ở tuổi mãn kinh.

Do HPV là một bệnh lý lây truyền qua đường tình dục nên dịch tễ học của nhiễm HPV ở nam giới cũng cần được quan tâm đúng mức. Những nghiên cứu lớn nhất ở Hoa Kỳ cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV ở nam giới là 61%, trong đó tỉ lệ nhiễm loại HPV nguy cơ ung thư cao là 23%. Khác với phụ nữ, tỉ lệ nhiễm HPV ở nam giới không có sự liên quan với độ tuổi.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM HPV

Quan hệ tình dục có sự liên quan mật thiết đối với việc lây nhiễm HPV. Số lượng những người bạn tình mới cũng như tổng số bạn tình trong cuộc đời tỉ lệ thuận với nguy cơ bị nhiễm HPV, đặc biệt HPV nguy cơ ung thư cao. Trong một số nghiên cứu cho thấy tuổi bắt đầu quan hệ tình dục sớm cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập cho việc nhiễm HPV.

Sự đồng nhiễm với những bệnh lý lây truyền qua đường tình dục khác và viêm nhiễm âm đạo cũng làm tăng sự nhạy cảm với nhiễm HPV. Viêm âm đạo do vi khuẩn, do Trichomonas, nhiễm Herpes simplex, hay bị mụn cóc âm hộ đều tăng nguy cơ nhiễm HPV, mặc dù sự tương quan với việc tiến triển tăng sản trong biểu mô cổ tử cung (CIN) là không cao. Sự viêm nhiễm Chlamydia lâu đà được chứng minh là có liên quan với ung thư biểu mô gai cổ tử cung xâm lấn. Những nghiên cứu gần đây còn cho thấy rằng viêm nhiễm Chlamydia còn tạo điều kiện cho HPV lây nhiễm và tồn tại.

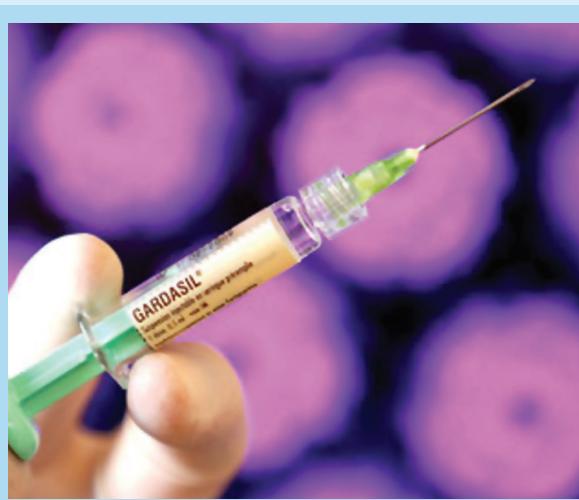
Từ năm 2004, ung thư cổ tử cung đã được Hội Nghiên cứu ung thư Quốc tế đưa vào danh sách những bệnh

lý ung thư có liên quan đến thuốc lá. Hầu hết những nghiên cứu đều đưa ra kết quả những phụ nữ hiện đang hút thuốc có nguy cơ nhiễm HPV cao hơn người không hút cũng như đã từng hút thuốc. Đồng thời việc hút thuốc cũng làm tăng khả năng tiến triển thành CIN2/3 thông qua việc kéo dài quá trình viêm nhiễm HPV.

Những người bị nhiễm HIV có mối liên quan cao với sự lây nhiễm, tồn tại và phát triển của HPV. Số lượng CD4 và nồng độ RNA của HIV có ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm HPV nguy cơ ung thư cao. Liệu pháp điều trị kháng siêu vi liều cao cho thấy có hiệu quả trong việc điều trị nhằm kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân nhiễm HIV nhưng hầu như không có tác động đến sự lây nhiễm và phát triển của HPV.

DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA HPV SAU KHI LÂY NHIỄM VÀ TỈ LỆ BỆNH TẬT

Mặc dù tỉ lệ bị nhiễm HPV là cao nhưng phần lớn các trường hợp sẽ tự hồi phục sau khi bị nhiễm, chỉ còn một số ít HPV vẫn tiếp tục tồn tại và phát triển tạo nên tổn thương CIN hay ung thư xâm lấn. Trong vòng 1 năm sau khi bị nhiễm HPV, 40-70% các trường hợp có thể tự khỏi. Ở phụ nữ trẻ, khả năng tự phục hồi tốt hơn, theo nghiên cứu thì 2-5 năm sau khi nhiễm HPV có 70-100% phụ nữ còn trẻ tuổi có thể tự hồi phục. Ở nam giới thì khả năng tự phục hồi cao hơn, khoảng 75% người bị nhiễm HPV có thể tự hồi phục sau 1 năm.



Trong số những phụ nữ không tự phục hồi được sau khi nhiễm HPV, có khoảng 8-28% số trường hợp sẽ tiến triển thành CIN2/3. Hơn nữa, 3-5% các trường hợp sẽ diễn tiến thành ung thư cổ tử cung nếu không được can thiệp.

Hiện tại, có khá ít thông tin về những biện pháp can thiệp giúp tăng khả năng tự phục hồi hay giảm khả năng phát triển của HPV sau khi lây nhiễm. Một số nghiên cứu ban đầu đã cho thấy chế độ ăn có một vai trò quan trọng, tăng sử dụng riboflavin, thiamin, vitamin B12 và folate qua thức ăn hay các dược phẩm hỗ trợ có liên quan đến tỉ lệ tiến triển thành CIN thấp.

Việc lây nhiễm và tồn tại HPV là điều kiện cần thiết để phát triển thành ung thư cổ tử cung và các tổn thương khác. Ung thư cổ tử cung là ung thư chiếm tỉ lệ cao nhất trong các loại ung thư phụ khoa và là loại ung thư đứng hàng thứ ba trong số những ung thư gặp ở phụ nữ trên toàn thế giới. Ở những quốc gia đã có chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung thì tỉ lệ ung thư cổ tử cung thấp hơn những nước chưa có, tuy nhiên, tại Hoa Kỳ năm vừa qua cũng phát hiện được khoảng 12.000 trường hợp mới nhiễm HPV. Tỉ lệ nhiễm HPV ở ung thư biểu mô gai cổ tử cung khoảng 40%, ở ung thư âm hộ là 65% và ở ung thư dương vật là 50%. HPV type 16 là loại HPV được tìm thấy nhiều nhất trong ung thư âm hộ (29%), ung thư âm đạo (55%) và ung thư dương vật (31%).

XÉT NGHIỆM TẦM SOÁT - CHẨN ĐOÁN HPV

Cục Quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã thông qua 5 loại xét nghiệm giúp chẩn đoán HPV. Do tỉ lệ mắc cũng như tỉ lệ tự phục hồi sau nhiễm HPV là khá cao, do đó xét nghiệm chẩn đoán HPV không được khuyến cáo thực hiện như một xét nghiệm đầu tay. Tuy nhiên, xét nghiệm chẩn đoán HPV có giá trị rất quan trọng khi kết hợp với xét nghiệm tế bào trong các phác đồ tầm soát ung thư cổ tử cung. Nhiều phác đồ gần đây đã sử dụng xét nghiệm chẩn đoán HPV với PAP để tầm soát ung thư cổ tử cung nhằm tăng độ nhạy của

việc tầm soát. Theo một nghiên cứu lớn được thực hiện ở các nước Châu Âu, Canada và Hoa Kỳ: so sánh giữa xét nghiệm chẩn đoán HPV và xét nghiệm tế bào học trong hiệu quả phát hiện dị sản cổ tử cung đã cho thấy xét nghiệm chẩn đoán HPV có độ nhạy cao hơn đáng kể. Độ nhạy của xét nghiệm chẩn đoán HPV trong việc phát hiện tổn thương mức độ cao là 96% trong khi của xét nghiệm tế bào học là 53%, nhưng độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán HPV lại thấp hơn xét nghiệm tế bào học (90% so với 96%). Một nghiên cứu khác cho thấy việc kết hợp xét nghiệm HPV và xét nghiệm tế bào học giúp tăng độ nhạy trong việc chẩn đoán CIN3 lên 96,7%, nhưng đồng thời cũng làm tăng số ca phải soi cổ tử cung lên 35% so với chỉ thực hiện xét nghiệm chẩn đoán HPV đơn thuần.

Do những trường hợp nhiễm HPV không có triệu chứng ở nam giới chưa có chỉ định điều trị nên xét nghiệm tầm soát nhiễm HPV ở nam giới không được khuyến cáo.

Tuy có nhiều lợi điểm nhưng xét nghiệm chẩn đoán HPV vẫn chưa được sử dụng một cách rộng rãi, do hiện nay vẫn chưa có chiến lược hợp lý để quản lý những ca bệnh có nhiễm HPV. Việc soi cổ tử cung cho tất cả những ca nhiễm HPV sẽ làm tăng những ca thực hiện việc soi cổ tử cung không cần thiết, gây tổn kém cho người bệnh.

TIÊM PHÒNG HPV

Với vai trò ngày càng được làm rõ của HPV đối với những tổn thương ác tính đường sinh dục, việc tiêm phòng HPV thật sự là một yếu tố quan trọng trong việc ngăn ngừa ung thư. Vaccine được tổng hợp từ việc tái tổ hợp protein L1, là 1 trong 2 protein vỏ của HPV, tạo thành các thể giống virus có khả năng gây ra các phản ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Sau khi tiêm vaccine, nồng độ kháng thể trong cơ thể sẽ cao gấp 20-80 lần so với sau khi nhiễm tự nhiên.

Hiện nay có 2 loại vaccine được phép sử dụng tại Hoa Kỳ. Vaccine từ giá Gardasil giúp bảo vệ khỏi các loại HPV 6,

HPV 11, HPV 16 và HPV 18 được tiêm theo phác đồ 0, 2, 6 tháng. Vaccine nhị giá Cervarix giúp ngăn ngừa lây nhiễm HPV 16 và HPV 18 được tiêm theo phác đồ 0, 1, 6 tháng. Cả 2 loại vaccine đều có hiệu quả cao (>99%) trong việc ngăn ngừa CIN cũng như ung thư tuyến cổ tử cung tại chỗ (AIS – adenocarcinoma in situ) do HPV 16 và HPV 18 gây ra. Việc tiêm ngừa sẽ giảm hiệu quả nếu người được tiêm ngừa đã nhiễm HPV trước đó.

Tuy cơ chế chưa được làm rõ nhưng việc tiêm ngừa vaccine nhị giá với các tá dược kèm theo đã được chứng minh là có tác dụng bảo vệ chéo trong việc ngăn ngừa ung thư do các loại HPV 33, 31, 45 và 51 gây ra. Trong một thử nghiệm lớn cho thấy việc tiêm ngừa có hiệu quả 94% trong việc ngăn ngừa CIN3, bất kể là do loại HPV nào, và có hiệu quả 100% trong việc ngăn ngừa AIS.

ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI

Mặc dù đã có những sự phát triển vượt bậc trong việc tầm soát ngăn ngừa và xử trí những trường hợp bất thường, tỉ lệ bệnh cũng như tỉ lệ tử vong do ung thư đường sinh dục vẫn là một vấn đề đang được quan tâm trên toàn thế giới. Những kiến thức mới về HPV đã giúp cải thiện việc chẩn đoán cũng như chế tạo vaccine dự phòng giúp giảm đáng kể nguy cơ mắc bệnh. Trong tương lai, hy vọng sẽ có những phác đồ thật sự hiệu quả được đưa ra nhằm sử dụng một cách tốt nhất xét nghiệm HPV trong tầm soát, tối ưu hóa việc tiêm ngừa vaccine, đảm bảo sự tuân thủ và thực hiện những biện pháp tầm soát.

Tài liệu tham khảo

1. Britt K.Erickson, Ronald D.Alvarez, Warner K.Huh. Human papillomavirus: what every provider should know. American Journal of Obstetrics & Gynecology. Volume 208, Issue 3, Pages 169-175, March 2013.
2. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. and the ATHENA HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. Am J Obstet Gynecol 2013;208:184.e1-11.