

VACCINE HPV VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Nguyễn Vũ Quốc Huy

Tóm tắt

Nhiễm Human Papilloma Virus (HPV) các týp nguy cơ cao, tồn tại dai dẳng đã được khẳng định là yếu tố nguyên nhân gây ra ung thư cổ tử cung, với nguy cơ tương đối lên đến 300-400 lần. Mỗi liên hệ chặt chẽ này đã dẫn đến chiến lược dự phòng sơ cấp ung thư cổ tử cung bằng cách chủng vaccin để phòng nhiễm HPV và các tổn thương liên quan đến HPV. Bài báo trình bày về các đặc điểm sinh học phân tử và miễn dịch học của HPV; giới thiệu các vaccin HPV hiện hành và hiệu quả bảo vệ của chúng; mối quan hệ giữa việc chủng ngừa vaccin HPV và công tác sàng lọc ung thư cổ tử cung, đồng thời giới thiệu về các thử nghiệm vaccin điều trị HPV.

Summary

HPV VACCINE AND CERVICAL CANCER

Nguyen Vu Quoc Huy

Persistent infection with high-risk Human Papilloma Virus (HPV) has been identified as the causal factor of cervical cancer, with relative risk up to 300-400 folds. This very close relationship leads to the preventive strategy of vaccination against HPV infections and HPV-related lesions. The article describes molecular and immunologic characteristics of HPV, currently available HPV vaccines and its protective effects; the relationship between HPV vaccination and cervical cancer screening, and an introduction to therapeutic HPV vaccine trials.

1. MỞ ĐẦU

Điều kiện tiên quyết để hình thành tiền ung thư và ung thư cổ tử cung đã được khẳng định là nhiễm HPV nguy cơ cao. Nhiễm HPV mạn tính là giai đoạn trung gian trên con đường phát triển ung thư xâm lấn cổ tử cung. Đây là tình huống duy nhất trong lĩnh vực ung thư học, chưa có một ung thư nào ở người có được một mối quan hệ chặt chẽ với virus như vậy. So sánh với các yếu tố nguy cơ khác đã biết trong các ung thư ở người như hút thuốc lá (ung thư phổi), nhiễm virus viêm gan B (HBV) (ung thư gan), nguy cơ do HPV gây ra cao hơn nhiều. Nguy cơ tương đối của ung thư phổi do hút thuốc lá vào khoảng 10 lần, nhiễm HBV và ung thư gan khoảng 50 lần nhưng lên đến khoảng 300-400 lần giữa nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung. Mỗi liên hệ

chặt chẽ giữa nhiễm HPV và ung thư cổ tử cung đã dẫn đến hai dạng dự phòng: (1) sàng lọc nhiễm HPV như là một dấu chỉ điểm của tổn thương tiền ung thư cổ tử cung (CIN), (2) chủng vaccin HPV để dự phòng sự hình thành các tổn thương này.

Bảng 1: Các týp HPV sinh dục và nguy cơ sinh ung thư

Nguy cơ thấp	6, 11, 40, 42-44, 53-55, 66
Nguy cơ cao	16, 18, 26, 31-35, 51-52, 56, 58, 61, 67-70, 73

Hiện nay đã có hai loại vaccin được nghiên cứu phát triển và ứng dụng: (1) vaccin dự phòng để phòng nhiễm HPV và các tổn thương liên quan đến HPV, (2) vaccin điều trị để thúc đẩy sự thoái triển và lành bệnh của các tổn thương tiền ung thư hoặc ung thư cổ tử cung.

2. ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC PHÂN TỬ VÀ MIỄN DỊCH HỌC CỦA HPV

2.1. Đặc điểm sinh học phân tử

Papillomavirus là các virus AND, hình cầu, không có vỏ, đường kính 52–55 nm. Tiểu thể virus gồm một phân tử ADN chuỗi kép có khoảng 8000 cặp base (base-pairs - bp) gắn kết với histon và nằm trong một capsid protein. Capsid được tạo thành từ hai protein cấu trúc —L1 (55 kDa; chiếm 80% tổng protein của virus) và L2 (70 kDa), cả hai được mã hóa bởi các gen của virus. Có thể sản xuất các tiểu thể giống virus (virus-like particles - VLPs) bằng cách tạo ra L1 đơn thuần hoặc phối hợp với L2.

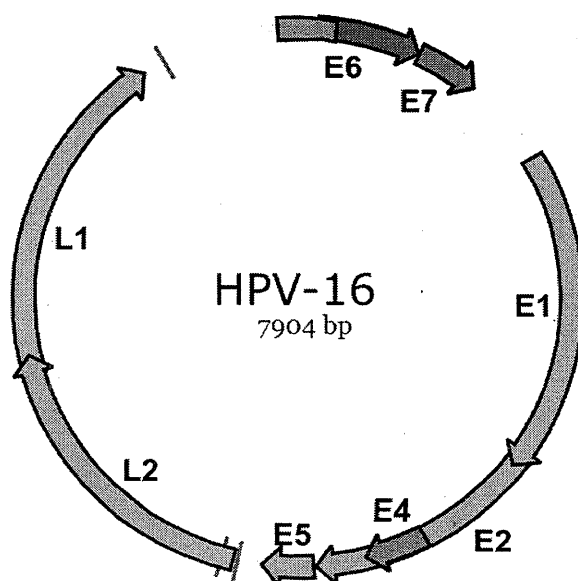
Bộ gen của tất cả các tít HPV đều chứa 8 khung đọc mở (ORF). ORF có thể được chia thành 3 vùng chức năng: vùng giải mã sớm (E) mã hóa các protein E1–E7 cần cho sự nhân lên của virus; vùng giải mã muộn (L) mã hóa các protein cấu trúc (L1–L2) cần thiết cho sự tổ hợp hạt virion và một phần không mã hóa, được gọi là vùng kiểm soát dài (LCR), chứa các yếu tố cần thiết cho sự nhân lên và chuyển mã của ADN virus.

Protein E1 và E2 của HPV có chức năng yếu tố nhận dạng nguồn gốc của sự nhân lên;

E2 cũng là yếu tố điều hòa chính của hoạt động chuyển mã gen. E4 lại tham gia vào giai đoạn muộn hơn trong chu trình cuộc đời của virus, E5 có vai trò trong cả hai giai đoạn sớm và muộn. Các protein E6 và E7 tác động đến một loạt các yếu tố điều hòa âm tính của chu trình tế bào, đặc biệt lên p105Rb và p53. Trong chu kỳ cuộc đời của virus, E6 và E7 đảm bảo cho việc duy trì sự ổn định của cấu trúc và kích thích các tế bào đang biệt hóa vào lại pha S. Các protein L1 và L2 tổ hợp để tạo thành capsid bao quanh bộ gen trong giai đoạn hình thành hạt virus.

Trong các trường hợp nhiễm trùng tồn tại dai dẳng do HPV nguy cơ cao, ADN HPV có thể tích hợp vào bộ gen vật chủ, dẫn đến sự cắt bỏ các gen không cần thiết, có tác dụng điều hòa của virus như gen E2, E4, E5, L1 và L2. Do E2 mã hóa protein ức chế chuyển mã của E6 và E7, E2 mất đi làm cho E6 và E7 trở thành các protein được giải mã chính trong tế bào bị nhiễm. Các protein E6 và E7 làm bất hoạt các gen ức chế khối u p53 và retinoblastoma (Rb), phá vỡ điều hòa chu trình tế bào. Từ đó các tế bào bị nhiễm HPV nguy cơ cao hình thành sự mất ổn định bộ gen, có thể dẫn đến sự tiến triển thành ung thư.

Hình 1. Bản đồ gen của HPV-16



2.2. Đặc điểm miễn dịch học

HPV tỏ ra rất hữu hiệu trong việc thoát khỏi hệ thống miễn dịch của vật chủ, do nó không lưu hành trong máu, không gây chết tế bào hay nhiễm hệ thống. Virus nhiễm vào các tế bào đáy, sẽ trưởng thành thành tế bào biểu mô và sau đó diễn ra hiện tượng chết tế bào được lập chương trình. Các virus mới được giải phóng ngay thời điểm chết tự nhiên của tế bào, do đó hệ thống miễn dịch không ghi nhận sự kiện vừa diễn ra như một dấu hiệu nguy hiểm. Kết quả là đáp ứng miễn dịch tại chỗ sẽ không được khởi động. Mặc dù vậy đa số trường hợp nhiễm HPV sẽ được thải trừ một cách tự nhiên. Cơ chế của hiện tượng này chưa được hiểu tường tận, nhưng người ta cho rằng miễn dịch qua trung gian tế bào bẩm sinh đóng một vai trò ban đầu, sau đó là đáp ứng kháng thể. Một thời gian sau nhiễm tự nhiên ban đầu người ta phát hiện kháng thể trung hòa với nồng độ thấp trong huyết thanh và dịch tiết cổ tử cung-âm đạo. Tuy vậy nồng độ kháng thể sau nhiễm tự nhiên không đủ để bảo vệ ở các lần nhiễm sau.

3. VACCIN DỰ PHÒNG HPV

Trong khoảng thời gian 1996 - 2011, công cuộc nghiên cứu và triển khai vaccin dự phòng HPV đã có nhiều bước tiến nhảy vọt. Mặc dù việc nghiên cứu chủ yếu diễn ra ở các quốc gia phát triển nhưng sau khi thành công các công trình đó là tiền đề cho ứng dụng đầy hứa hẹn dành cho các quốc gia đang phát triển, nơi đang phải chịu gánh nặng cao nhất về ung thư cổ tử cung. Các công ty Merck và GlaxoSmithKline (GSK) đã song song phát triển hai loại vaccin dự phòng HPV.

Để ức chế sự xâm nhập các vaccin dự phòng HPV đều nhằm mục đích tạo ra đáp ứng miễn dịch dịch thể bằng cách kích thích sản xuất kháng thể trung hòa kháng lại các protein L1 và/hoặc L2 của capsid HPV.

Các loại vaccin dự phòng hiện đang được phát triển và thử nghiệm đều dựa trên cơ sở

capsid của virus, được gọi là “thể tương tự virus” (Virus-like particle - VLP). Protein L1 của HPV có khả năng tự kết hợp thành VLP nếu được hình thành từ một nguồn sản xuất mạnh trong môi trường không có các sản phẩm protein khác của virus. Protein L2 của HPV cũng gắn kết với L1 theo tỷ lệ 1:30 như trong tự nhiên để tạo thành VLP. Về mặt hình thái các VLP giống hạt virus có khả năng lây nhiễm. Sau khi tiêm, VLP chứa L1 kích thích tạo hiệu giá kháng thể cao, có thể trung hòa in vitro các HPV; một lượng vừa phải VLP có khả năng gây đáp ứng miễn dịch và chống lại việc gây nhiễm HPV thực nghiệm.

Vaccin tứ giá (Gardasil®) được sản xuất nhờ nấm *Saccharomyces cerevisiae* và chứa 20 µg protein L1 của HPV-6 và HPV-18 và 40 µg protein L1 của HPV-11 và HPV-16, tá chất hydroxyphosphat-sulphat nhôm. Vaccin nhị giá (Cervarix®) chứa 20 µg protein L1 của HPV-6 và HPV-18 và một tá dược đặc biệt gọi là hệ thống hỗ trợ AS04. AS04 bao gồm muối nhôm và phân tử kích thích miễn dịch MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A).

Vaccin Gardasil đã được Cơ quan quản lý thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ cấp phép lần đầu tiên vào ngày 8.6.2006. Hiện nay trên thế giới có 2 loại vaccin phòng nhiễm HPV là Gardasil và Cervarix. Gardasil chứa protein capsid của 4 týp (6, 11, 16, 18), đã được cấp phép lưu hành tại 102 quốc gia; Cervarix chứa protein của 2 týp (16, 18) đã được cấp phép lưu hành tại hơn 100 quốc gia, trong đó Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép cho Gardasil ngày 08.6.2006 và Cervarix vào ngày 19.10.2009. Cả hai loại đều đã được Tổ chức Y tế thế giới chấp thuận và đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam.

Vaccin tạo ra kháng thể trung hòa đặc hiệu với nồng độ cao, được chế tiết vào chất nhầy cổ tử cung. Các kháng thể này gắn với capsid của virus và qua đó phòng được lây nhiễm vào tế bào vật chủ. Chủng vaccin chứa VLP của các týp papillomavirus ở động vật có ái

tính với niêm mạc có thể tạo bảo vệ đặc hiệu theo nhóm nhưng không làm thoái triển các tổn thương đã có. Điều này gợi ý rằng vaccin dự phòng không có tác dụng lên tổn thương đã hình thành.

Thành phần của vaccin không bao gồm ADN hay tế bào sống nên không có khả năng gây nhiễm. Vaccin HPV có hiệu quả trên 90% đối với phòng tít HPV 16 và 18, đạt hiệu quả cao nhất khi mỗi em gái được tiêm đủ 3 lần trong vòng 6 tháng, đúng lịch và tiêm trước khi có quan hệ tình dục lần đầu tiên. Vắc xin HPV không có tác dụng ngừa thai, phòng các bệnh như HIV/AIDS hay bệnh lây truyền qua đường tình dục khác. Chú ý rằng vắc xin không có tác dụng “bảo vệ ngược” đối với các tổn thương đã hình thành/đang phát triển do nhiễm HPV từ trước.

Đối tượng tiêm vaccin phòng HPV tốt nhất là các em gái vị thành niên trước khi bước vào tuổi có quan hệ tình dục để có thể tạo ra kháng thể phòng nhiễm HPV. Ở Việt Nam tuổi được khuyến cáo là 9-26 tuổi đối với Gardasil và 10-25 tuổi cho Cervarix. Cả hai loại vaccin được dùng qua đường tiêm với 3 liều, loại nhị giá vào thời điểm tháng thứ 0, 1 và 6, loại tứ giá vào thời điểm tháng thứ 0, 2 và 6.

Các phản ứng sau tiêm vaccin HPV thường nhẹ, bao gồm sưng nhẹ, đỏ, đau tại chỗ tiêm, đau đầu, chóng mặt, có thể kéo dài một vài ngày. Có rất ít trường hợp phản ứng nghiêm trọng sau tiêm vắc xin HPV. Một số trường hợp được ghi nhận trong các nghiên cứu bao gồm: đau đầu, viêm dạ dày ruột, viêm ruột thừa, viêm xương chậu, viêm cơ thắt phế quản và hen phế quản; tuy nhiên tỷ lệ này ở nhóm tiêm vaccin không thực sự cao hơn nhóm tiêm giả dược.

Là một tác nhân lây truyền qua đường tình dục, sự lây nhiễm HPV cần có vai trò tham gia của nam giới. Người ta hy vọng chủng vaccin cho nam giới có thể làm giảm tỷ lệ lây nhiễm HPV nói chung, trong đó có cả nhóm HPV nguy cơ cao sinh ung thư cổ tử cung lẫn nhóm

HPV nguy cơ thấp gây sùi mào gà. Ngày 16.10.2009, FDA Hoa Kỳ đã cấp phép lưu hành cho Gardasil với mục đích dự phòng sùi mào gà do HPV tít 6 và 11 ở nam giới trong độ tuổi 9 - 26. Cơ sở của sự cho phép này là một thử nghiệm lâm sàng do Palefsky và cộng sự tiến hành trên 4.055 nam giới trong độ tuổi 16 - 26. Kết quả cho thấy ở đối tượng chưa bị nhiễm HPV tít 6 và 11 tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, Gardasil có hiệu quả lên đến gần 90% phòng nhiễm sùi mào gà sinh dục do HPV tít 6 và 11 gây ra. Gardasil tỏ ra hữu hiệu nhất trong nhóm đồng tính luyến ái nam, là nhóm có nguy cơ rất cao nhiễm HPV, gây ra sùi mào gà sinh dục và ung thư hậu môn.

Hiệu quả bảo vệ

Do phụ nữ sẽ tiếp tục phơi nhiễm với HPV một khi họ còn sinh hoạt tình dục, điều quan trọng là vaccin HPV phải cung cấp bảo vệ dài hạn chống nhiễm HPV. Tuy vậy cần có nhiều năm nữa để chúng ta có thể biết chắc về khoảng thời gian bảo vệ chống nhiễm và các bệnh tật phát sinh.

Nhiều quốc gia đã triển khai chương trình tiêm chủng hệ thống với nhóm đích là trẻ gái vị thành niên trẻ, một số khác cũng tổ chức thêm chương trình bổ sung cho phụ nữ trẻ. Các chương trình tiêm chủng HPV đã được triển khai tại nhiều quốc gia trước khi biết rõ thời gian bảo vệ của cả hai loại vaccin nhị giá và tứ giá cũng như có cần liều nhắc lại hay không. Như vậy, chiến lược dự phòng đã được quyết định trước khi có bằng chứng cuối cùng về tác dụng bảo vệ dài hạn.

Hiệu quả tổng thể của vaccin Cervarix không xét đến tít ADN của HPV trong tổn thương và phân tầng dựa trên ADN HPV ban đầu và tình trạng huyết thanh đã được đánh giá trong nghiên cứu HPV-008. Ở những phụ nữ có ADN HPV ban đầu âm tính với 14 tít HPV gây ung thư và tất cả các phụ nữ không xét đến tít ADN của HPV trong tổn thương, hiệu quả của vaccin phòng CIN II+ và CIN I+ có ý nghĩa thống kê được chứng minh

trên nhóm thuần tập có tiêm ít nhất một mũi vaccin, ADN HPV âm tính và huyết thanh âm tính với các týp HPV được đánh giá tại thời điểm tháng 0 và nhóm thuần tập mở rộng bao gồm tất cả các phụ nữ được tiêm vaccin. Tác động của Cervarix làm giảm thiểu việc sử dụng các liệu pháp điều trị tại chỗ ở cổ tử cung cũng được đánh giá là có ý nghĩa thống kê trên cả hai nhóm thuần tập.

Đáp ứng miễn dịch chống lại HPV-16 và HPV-18 được đánh giá cho tới thời điểm 76 tháng sau khi tiêm mũi vaccin đầu tiên trong nghiên cứu HPV-001/007 ở các phụ nữ từ 15 đến 25 tuổi tại thời điểm tiêm vaccin. Trong nghiên cứu HPV-023, trí nhớ miễn dịch tiếp tục được đánh giá tới thời điểm 7,4 năm (88,6 tháng) sau đợt tiêm phòng đầu tiên đối với một tập hợp con của đối tượng trong nghiên cứu HPV-001/007. Trong nghiên cứu HPV-023, có trên 96,7% phụ nữ dương tính với cả chủng HPV-16 và HPV-18 xác định bằng phương pháp ELISA hoặc phản ứng trung hòa base

virus tổng hợp (PBNA) tới thời điểm 7,4 năm sau đợt tiêm phòng đầu tiên. Hiệu quả bảo vệ của vaccin Cervarix có ý nghĩa thống kê chống lại nhiễm dai dẳng 6 tháng đã được quan sát thấy đối với HPV các týp 31, 33, 45 và 51.

Cho đến giữa năm 2011, hiệu quả chống lại nhiễm trùng và tổn thương cổ tử cung do HPV-16/18 gây ra đã được chứng minh với thời gian lên đến 8,4 năm đối với vaccin nhị giá và 5 năm với vaccin tứ giá. Hiệu quả bảo vệ chéo chống lại các týp không có trong vaccin tỏ ra mạnh hơn ở vaccin nhị giá, tuy vậy cả hai loại vaccin đều tạo ra khả năng miễn dịch đủ để bảo vệ lâu dài. Sử dụng các ước lượng khắt khe, một mô hình dự báo với 3 kịch bản khác nhau đã cho thấy vaccin nhị giá có nồng độ kháng thể kháng HPV-16 và HPV-18 sẽ tồn tại ở mức trên mức bảo vệ nhiễm tự nhiên trong tối thiểu 20 năm. Mô hình dự báo áp dụng cho một vaccin đơn giá kháng HPV-16 (chưa được cấp phép) từ Hãng Merck cũng cho các kết quả tương tự.

Bảng 2. Các nghiên cứu dài hạn về hiệu quả của vaccin dự phòng HPV.

Mã số nghiên cứu	Đối tượng	Thời gian theo dõi được báo cáo	Dự kiến thời gian theo dõi
So sánh vaccin nhị giá và tứ giá			
HPV - 010	Phụ nữ độ tuổi 18–45	2 năm	4 năm
Vaccin nhị giá			
HPV- 001/007/023	Phụ nữ độ tuổi 15–25	Cho đến 8,4 năm từ mũi tiêm thứ nhất	~9,5 năm
HPV- 014	Phụ nữ độ tuổi 15–55	4 năm	Đã kết thúc
HPV- 013/025	Trẻ gái 10–14 tuổi	4 năm	10 năm
H PV- 012	Trẻ gái 10–14 tuổi và phụ nữ độ tuổi 15–25	4 năm	Đã kết thúc
PATRICIA	Phụ nữ độ tuổi 15–25	4 năm (trung bình ~3,7 năm sau mũi tiêm thứ nhất)	Đã kết thúc
Vaccin tứ giá			
V501- 007	Phụ nữ độ tuổi 16–23	5 năm	Đã kết thúc
FUTURE I và FUTURE II	Phụ nữ độ tuổi 15–26	Trung bình ~3,6 năm sau mũi tiêm thứ nhất	Đã kết thúc

4. VACCIN DỰ PHÒNG HPV VÀ SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Mặc dù giá thành vaccin HPV hiện nay đang còn tương đối cao và khả năng tiếp cận số đông vẫn còn hạn chế, nhiều nước đã triển khai hoặc có ý định xem xét đưa vaccin HPV vào chương trình tiêm chủng quốc gia, trong đó có Việt Nam. Theo một mô hình tính toán, hiệu quả làm giảm tần suất thương tổn cổ tử cung chỉ quan sát được sau khi vaccin được đưa vào sử dụng rộng rãi khoảng 20-30 năm; trong khoảng thời gian đó cộng đồng và mỗi phụ nữ đều cần đến các biện pháp sàng lọc thứ cấp như VIA, tế bào học, xét nghiệm ADN HPV ... Với hiệu lực của vaccin đạt đến trên 90% trong việc phòng nhiễm HPV 16, 18 và tác dụng bảo vệ chéo của các vaccin hiện nay đối với các týp khác ngoài 16 và 18, tiêm vaccin ước tính sẽ có tác dụng dự phòng đối với khoảng 70-80% các trường hợp ung thư cổ tử cung do các týp 16, 18 và một số týp liên quan khác, đặc biệt là 31 và 45. Như vậy ít nhất trong 20-30 năm đến, việc sàng lọc thường quy vẫn cần thiết để phát hiện sớm những trường hợp có thể rơi vào nhóm 20-30% còn lại.

Nếu vaccin phòng nhiễm HPV được triển khai ở quy mô Chương trình tiêm chủng mở rộng, sau khoảng 20-30 năm tỷ lệ các thương tổn cổ tử cung do HPV nguy cơ cao gây ra sẽ giảm đi khoảng 40%–60%. Sự sụt giảm này là dấu hiệu tốt trong việc giảm chi phí cho cả hệ thống y tế và người dân, tuy nhiên có khả năng sẽ dẫn đến việc sụt giảm chất lượng của việc sàng lọc bằng tế bào học. Trong bối cảnh đó, một test ADN HPV có các đặc tính sàng lọc hoàn hảo sẽ là ứng cử viên phù hợp nhất cho việc phát hiện sớm. Khi đó, định danh HPV cũng có thể giúp chỉ ra thương tổn hình thành là hậu quả của nhiễm HPV 16, 18 thoát khỏi sự kiểm soát của vaccin hay là do các týp HPV nguy cơ cao khác.

5. VACCIN ĐIỀU TRỊ HPV

Việc thương mại hóa các vaccin dự phòng là một dấu mốc đáng kể trong công cuộc kiểm soát ung thư cổ tử cung cũng như có thể các u ác tính khác liên quan đến HPV, nhu cầu vaccin điều trị HPV cũng được đặt ra rất cấp thiết. Lý do đầu tiên là quần thể nhiễm HPV trên toàn thế giới là đáng kể. Do một số tế bào khối u đã có hiện tượng tích hợp AND virus nhưng không biểu hiện các kháng nguyên capsid (L1 và L2) ở mức có thể phát hiện được, vaccin dự phòng HPV sẽ không hiệu quả trong việc loại bỏ các tổn thương do HPV gây ra này. Thứ hai, chi phí cao và nhu cầu dây chuyền lạnh bảo quản dành cho các vaccin HPV hiện có sẽ hạn chế việc sử dụng ở các nước đang phát triển, nơi có đến trên 80% các trường hợp ung thư cổ tử cung và điều kiện nguồn lực hạn chế trong y tế. Thứ ba, như trên đã nói, người ta ước tính sẽ mất khoảng từ 20-30 năm sau khi bắt đầu triển khai rộng rãi để vaccin dự phòng HPV có thể có tác động đến tỷ lệ ung thư cổ tử cung do nhóm đích nhiễm HPV khá lớn và tiến triển chậm của quá trình hình thành ung thư. Do đó, để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do các bệnh lý ác tính liên quan đến HPV việc nghiên cứu phát triển vaccin điều trị HPV rất quan trọng.

Để có khả năng loại bỏ tổn thương đang hiện diện, vaccin điều trị HPV cần nhắm đến đích là các kháng nguyên HPV được biểu hiện một cách liên tục trong tế bào bị nhiễm và tế bào ung thư ở vật chủ. Các protein E6 và E7 của virus là các mục tiêu lý tưởng cho can thiệp điều trị do chúng có một loạt các đặc điểm: trong khi L1 và L2 chỉ được biểu hiện trong các tế bào lát biệt hóa giai đoạn cuối, E6 và E7 được biểu hiện một cách thường quy ở tất cả các lớp của biểu mô có các tế bào bị nhiễm HPV. Do E6 và E7 cũng là các protein lạ, phản ứng miễn dịch chống lại các khối u do HPV cũng tránh được một số vấn đề liên quan

do vaccin chống ung thư thường gặp như sự dung nạp miễn dịch.

Nhiều chiến lược vaccin điều trị HPV đã tập trung chủ yếu vào việc kích thích sản xuất và hoạt hóa các lympho T chịu trách nhiệm phát hiện các tế bào bị nhiễm biểu hiện kháng nguyên đích E6 và E7. Bằng cách cung cấp kháng nguyên cho các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp, đặc biệt là các tế bào hình cây, vaccin điều trị có thể tạo ra các lympho T CD8+ và CD4+ đặc hiệu kháng nguyên. Lympho T-helper CD4+ loại 1 đặc biệt có khả năng kích thích và gia tăng một cách hiệu quả đáp ứng miễn dịch của các lympho T CD8+ độc tế bào. Khi phối hợp cùng nhau, cả hai hướng này của hệ miễn dịch sẽ có độ đặc hiệu và khả năng giết chết các tế bào bị nhiễm HPV

hoặc tế bào u liên quan đến HPV tại nhiều vị trí khác nhau trong cơ thể mà không gây ra các tổn thương đáng kể ở mô bình thường. Các chiến lược sản xuất vaccin điều trị khác nhau đã được thử nghiệm, bao gồm vaccin dựa trên vector sống, vaccin peptid hoặc protein, vaccin acid nucleic, vaccin tế bào và các cách tiếp cận phối hợp. Mỗi cách tiếp cận đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng biệt.

Cho đến đầu năm 2011 có khoảng 25 thử nghiệm lâm sàng pha I và II đang được tiến hành với vaccin điều trị HPV. Mặc dù các dữ liệu ban đầu về hiệu quả và độ an toàn in vitro và in vivo tỏ ra hứa hẹn, cần có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng pha III trong tương lai trước khi xem xét đưa vaccin điều trị HPV vào ứng dụng lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David MP, et al. *Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses*. Gynecol Oncol. 2009 Dec;115(3 Suppl):S1-6.
2. Descamps D, et al. *Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. A pooled analysis of 11 clinical trials*. Hum Vaccin 2009; 5:332-40.
3. Einstein MH, et al. *Comparison of the immuno-nogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years*. Hum Vaccin 2009; 5:705-19.
4. Einstein MH. On behalf of the HPV-010 Study Group. *Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines at month 24. Abstract and poster presented at the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Monte Carlo, Monaco, February 17–20, 2010*.
5. Fraser C, et al. *Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine*. Vaccine. 2007 May 22;25(21):4324-33. Epub 2007 Mar 12.
6. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. *GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives*. Expert Rev Vaccines 2007; 6:723-39.
7. Garland SM, Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. N Engl J Med. 2007 May 10;356(19):1928-43.
8. Harper DM, et al. *Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a*

- randomised controlled trial*. Lancet 2004; 364:1757-65.
9. Ma B, et al. HPV and therapeutic vaccines: *Where are we in 2010? Current Cancer Therapy Reviews*, 2010, 6, 81-103.
 10. Muñoz N, et al. *Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV associated genital diseases in young women*. J Natl Cancer Inst 2010; 102:325-39.
 11. Paavonen J, et al. *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet 2009; 374:301-14.
 12. Paavonen J, the HPV PATRICIA Study Group. *Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet 2009; 374: 301-14.
 13. Petaja T. The HPV-012 Study Group. *Long-term persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls and young women*. Abstract presented at the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Monte Carlo, Monaco, 17-20 February 2010.
 14. Romanowski B. *Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines*. Hum Vaccin. 2011; 7(2), 161-169.
 15. Roteli-Martins CM, et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: follow-up to 8.4 years*. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010.
 16. Schwarz TF, et al. *4 year follow-up of immu-nogenicity and safety of adolescent girls vaccinated with the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine*. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010.
 17. Schwarz TF, et al. *Long-term persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years*. Abstract presented at the Asia Oceania Research Organization on Genital Infections and Neoplasia, New Delhi, India 26-28 March 2010.
 18. Schwarz TF, Leo O. *Immune response to human papil-lomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature*. Gynecol Oncol 2008; 110:1-10.
 19. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vac-cine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years*. Lancet 2009; 374:1975-85.
 20. Villa LL, et al. *High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up*. Br J Cancer. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.
 21. Viscidi RP, et al. *Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:283-8.
 22. World Health Organization. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professional* 2007; Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/RHR_08_14/en/index.html. Accessed 16 June 2011.

BỔ SUNG KIẾN THỨC SAU ĐẠI HỌC: TÓM TẮT KHUYẾN CÁO CỦA EASL 2011 TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN SIÊU VI C

Trần Văn Huy
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Với gần 200 triệu người trên thế giới bị nhiễm HCV, mạn tính viêm gan siêu vi C thực sự là một gánh nặng của y tế toàn cầu, nhất là khi chưa có vắc xin phòng bệnh chủ động và việc điều trị còn gặp nhiều thách thức. Những nghiên cứu thử nghiệm về điều trị trong những năm gần đây đã đem lại một số thành tựu nhất định. Bài viết này nhằm tóm lược một số khuyến cáo chính trong điều trị viêm gan siêu vi C của Hội nghiên cứu bệnh Gan Châu Âu (EASL) năm 2011.

Summary

SUMMARY OF EASL 2011 GUIDELINES IN TREATMENT HEPATITIS C

Tran Van Huy

The ultimate goals of antiviral therapy are to eliminate HCV to improve or to normalize the liver tests and histology, to prevent progression to cirrhosis and liver cancer, to prolong survival, and to improve the quality of life. Only a sustained virologic response provides the possibility of achieving all of the ultimate goals, since most patients who have an SVR will remain in remission indefinitely. The optimal treatment is still a combined treatment with pegylated interferon and ribavirin. The duration of therapy depends on the genotype of the HCV. The recommended duration of treatment for HCV genotype 2 and 3 is 24 weeks and for genotype 1 is 48 weeks. Two protease inhibitors: boceprevir and telaprevir are awaiting approval in the United States. The triple therapy: pegylated interferon, ribavirin and protease inhibitor may increase SVR and thus, increase our ability to cure hepatitis C genotype 1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bảng 1: Các mức độ chứng cứ sử dụng trong khuyến cáo của EASL

Chứng cứ	Chú thích	
Chất lượng cao	Mức độ tin cậy hầu như không hề thay đổi với các nghiên cứu sau này.	A
Chất lượng trung bình	Các nghiên cứu sau này có thể có tác động lên độ tin cậy và làm thay đổi ước tính hiện tại.	B
Chất lượng thấp	Các nghiên cứu sau này rất có thể thay đổi độ tin cậy và ước tính hiện tại.	C
Khuyến cáo		
Mạnh	Các yếu tố ảnh hưởng đến độ mạnh của khuyến cáo được bao hàm trong chất lượng, kết quả điều trị bệnh nhân và giá thành	1
Yếu	Tài liệu tham khảo và giá trị thay đổi, ít chắc chắn. Khuyến cáo ít chắc chắn, đòi hỏi giá thành cao và sử dụng nhiều nguồn lực.	2