

## Vaccine Human Papilloma Virus

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Nguyễn Thị Hương Xuân, Lê Hồng Cẩm

### Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của vaccine Human Papilloma Virus
2. Trình bày được thuộc tính của các loại vaccine Human Papilloma Virus hiện đang được lưu hành trên thị trường
3. Xác định được các đối tượng của tiêm phòng vaccine Human Papilloma Virus
4. Trình bày được lịch tiêm phòng vaccine Human Papilloma Virus cho một đối tượng cụ thể

### VACCINE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Vaccine ngừa HPV hoạt động trên cơ chế kích hoạt miễn dịch tế bào sản xuất kháng thể chuyên biệt type với protein capsid L1 của HPV (tổng hợp bằng công nghệ VLP).

Capsid của HPV tạo thành từ 72 capsome hình sao gồm 5 monomer của protein L1, và khung nâng đỡ là các protein L2.

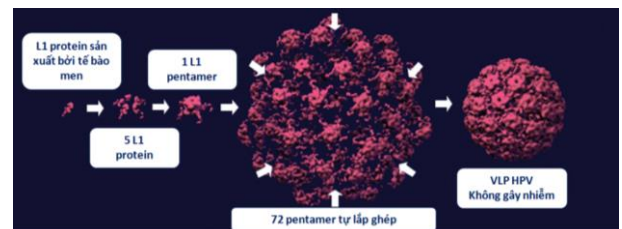
Kháng nguyên được chọn để sản xuất vaccine phòng HPV là protein L1 của capsid. Protein L1 là thành phần chính của capsid, có khả năng gây đáp ứng miễn dịch mạnh.

Protein L2 là thành phần thứ yếu của capsid nên không được chọn để chế tạo vaccine.

Vaccine phòng HPV không dùng virus sống, mà chỉ dùng capsid. Hoàn toàn không sử dụng HPV trong quá trình sản xuất vaccine (noninfectious virus-like particles) (VLP).

Genome của HPV được trích xuất. Đoạn gene mã hóa L1 được đưa vào genome của tế bào eukaryote, thường là một tế bào men. Vị trí đưa vào là cạnh đoạn gene khởi mào tiến trình giải mã tổng hợp protein (Open Reading Frame) (ORF), buộc tế bào eukaryote sản xuất monomer của L1.

Các monomer này được tổ hợp thành pentamer và cuối cùng là một capsid không có L2 và không có lõi DNA. Thành phẩm được dùng làm vaccine phòng HPV.



**Hình 2:** Từ L1 monomer đến VLP HPV  
Nguồn: jaoa.org

Hiện nay lưu hành 3 nhóm vaccine thương mại là:

Các vaccine nhị giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type **16** và **18**.

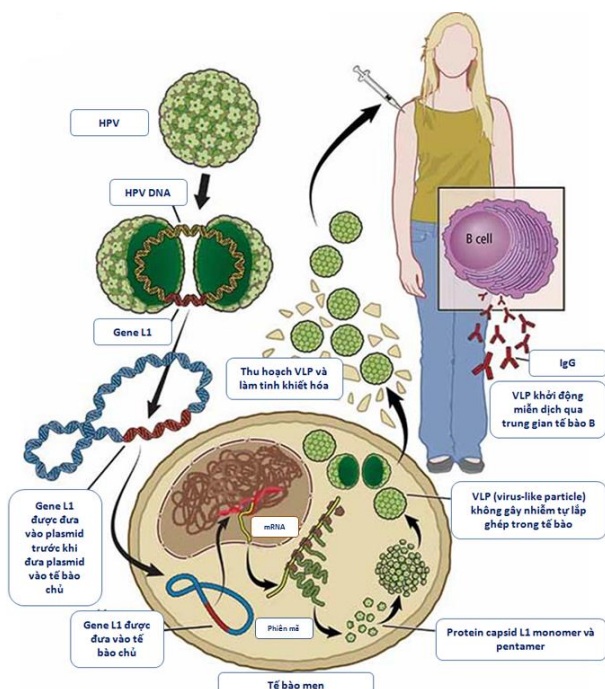
Các vaccine tứ giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type 6, 11, **16** và **18**.

Các vaccine cửu giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type 6, 11, **16, 18, 31, 33, 45, 52** và **58**.

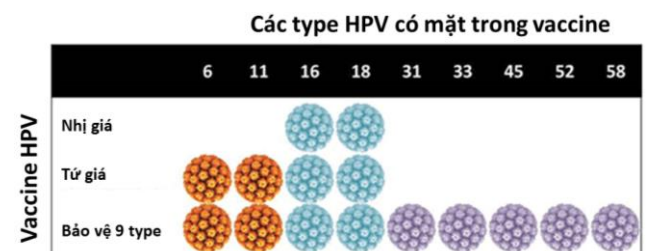
Các vaccine nhị giá (2vHPV) nhắm vào 2 genotypes sinh ung là type 16 và 18. Các genotypes này được tìm thấy trong 66% các ung thư cổ tử cung.

Các vaccine tứ giá (4vHPV) vẫn nhắm vào 2 genotypes sinh ung phổ biến là type 16 và 18, nhưng còn nhắm thêm vào 2 genotypes không sinh ung (tức genotypes gây mụn cóc sinh dục) là type 6 và 11.

Các vaccine chín giá (9vHPV) vẫn nhắm vào 2 genotypes không sinh ung là type 6 và 11, 2 genotypes sinh ung phổ biến là type 16 và 18, và đồng thời nhắm thêm vào 5 genotypes nguy cơ cao sinh ung khác là các types 31, 33, 45, 52 và 58. Các genotypes mới thêm vào này chịu trách nhiệm trong khoảng 15% tổng số các ung thư cổ tử cung.



**Hình 1:** Quy trình tổng hợp noninfectious virus-like particles phòng HPV  
Nguồn: everything-i-can.co.za



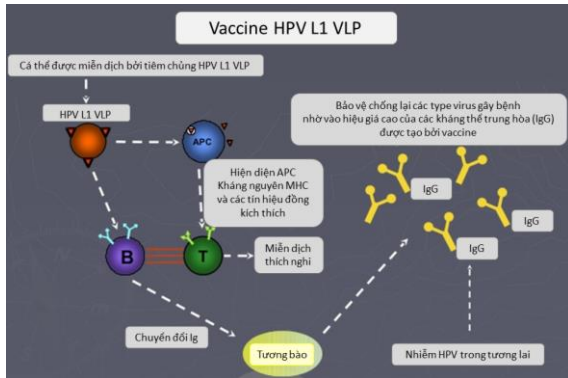
**Hình 3:** Phổ bảo vệ của vaccine HPV nhị giá, tứ giá và 9 type HPV  
Nguồn: slideshare.net

Sau khi được tiêm vaccine, VLP được nhận diện bởi các tế bào B, và với sự hỗ trợ của các tế bào T, sẽ kích hoạt các tương bào tạo IgG chuyên biệt cho VLP được đưa vào.

Ký ức miễn dịch tạo bởi con đường tế bào B-tế bào T-tương bào là một ký ức miễn dịch bền vững, chuyên biệt.

Ký ức miễn dịch này tạo ra cho các vaccine phòng HPV hai đặc điểm:

1. Miễn dịch dài hạn
2. Chuyên biệt cho type HPV. Một cách tổng quát, vaccine HPV không tạo ra hiệu quả bảo vệ chéo giữa các type HPV khác nhau.



**Hình 4:** Cơ chế sản xuất Immunoglobulin G chống lại protein capsid L1 VLP theo con đường “tế bào B - tế bào T - tương bào”  
IgG kháng VLP của HPV được tạo từ con đường “tế bào B - tế bào T - tương bào” cổ điển, đảm bảo miễn dịch chuyên biệt và dài hạn.  
Nguồn: slideshare.net

Vaccine HPV giúp ngăn ngừa nhiễm qua tiếp xúc đường sinh dục và ngoài sinh dục các type HPV chuyên biệt.

Có khác biệt giữa các vaccine nhị giá và tứ giá.

So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá		
Thông số	Vaccine HPV tứ giá	Vaccine HPV nhị giá
Thời gian theo dõi	36 tháng (nâng cao)	15 tháng (tạm thời)
Type bảo vệ	6, 11, 16, 18	16, 18
Hiệu quả trên CIN 2 <sup>+</sup> do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2 <sup>+</sup> do 16	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2 <sup>+</sup> do 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2 do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 3 do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả điều trị	Không	Không
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm hộ	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm đạo	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên mụn cóc sinh dục	Đã được chứng minh	Không phải là mục tiêu
An toàn sau 6 năm theo dõi	An toàn	An toàn
Tính chấp nhận (dung nạp)	Chấp nhận	Chấp nhận
Thời gian bảo vệ	5-6 năm	5-6 năm
Tạo miễn dịch ở vị thành niên	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Tạo miễn dịch ở nữ lớn tuổi hơn	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Ký ức miễn dịch sau 6 năm	Đã được chứng minh	Chưa báo cáo

**Bảng 1:** So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá  
Các thông số tô màu sậm là những thông số có sự khác biệt giữa vaccine nhị giá và tứ giá  
Nguồn: slideshare.net

Các tác động sau của vaccine nhị giá chưa được chứng minh là khả năng bảo vệ khỏi CIN 2 và cao hơn gây bởi HPV type 18, khả năng bảo vệ khỏi CIN 3 gây bởi type 16 và 18, khả năng bảo vệ khỏi tân sinh trong biểu mô âm đạo và condyloma accuminata, không có khả năng bảo vệ chéo và thương tổn và thiếu dữ liệu về khả năng bảo vệ dài hạn.

## SỬ DỤNG VACCINE HPV THEO ACIP<sup>1</sup>

ACIP đề nghị các đối tượng cần được tiêm phòng thường qui HPV vaccine như sau:

### Tiêm phòng thường qui

(mức khuyến cáo: mạnh, mức chứng cứ: trung bình)

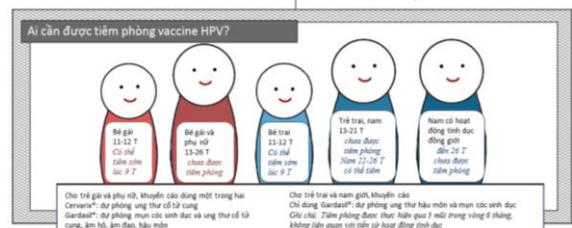
- Trẻ gái 11-12 tuổi: có thể bắt đầu từ năm 9 tuổi. Có thể dùng 2vHPV, 4vHPV hoặc 9vHPV.
- Trẻ trai 11-12 tuổi: có thể bắt đầu từ năm 9 tuổi. Vaccine chọn dùng là 4vHPV.

### Nếu chưa được tiêm phòng thường qui

- Phụ nữ được khuyến cáo tiêm phòng đến 26 tuổi.
- Nam giới được khuyến cáo tiêm phòng đến 21 tuổi. Có thể đến 26 tuổi.
- Nam giới có quan hệ tình dục đồng tính, người chuyển giới: nên tiêm đến 26 tuổi, nếu chưa được tiêm đầy đủ trước đó.
- Trẻ em bị tấn công hay lạm dụng tình dục nên bắt đầu tiêm từ 9 tuổi.

## Khuyến cáo của ACIP

Ủy ban cố vấn về thực hành tiêm chủng  
Vaccine Human Papilloma Virus



**Hình 5:** Tờ rơi của ACIP về đối tượng tiêm phòng thường qui HPV

Nguồn: ACIP

Theo ACIP, không cần thiết phải thực hiện các tầm soát yếu tố nguy cơ như Pap's test, HPV DNA hay kháng thể HPV trước khi tiêm.

## Các đối tượng không thường qui là trên phụ nữ đã phơi nhiễm với HPV<sup>2</sup>

- Vaccine HPV có thể ít hiệu quả trên những phụ nữ đã phơi nhiễm với virus HPV.
- Những phụ nữ đã quan hệ tình dục, tiền căn tế bào học cổ tử cung bất thường hay mụn cóc vẫn có thể có lợi từ việc tiêm phòng HPV.
- Những phụ nữ đã nhiễm virus HPV trước đó nếu tiêm vaccine HPV có thể tạo kháng thể bảo vệ đối với những type HPV mà họ chưa nhiễm.

<sup>1</sup> CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the ACIP. Aug 2014

<sup>2</sup> Chỉ đề cập đến vaccine phòng HPV. Ở đây không đề cập đến các vaccine ngăn chặn trực tiếp lên HPV cũng như các thuốc điều trị ung thư trực tiếp. Chúng đang được nghiên cứu, và tỏ ra có nhiều hứa hẹn.

Các loại vaccine đều được tiêm bằng đường tiêm bắp, vào cơ delta.

Lắc kỹ vaccine trước khi tiêm.

Lịch tiêm HPV phụ thuộc vào độ tuổi bắt đầu, không thay đổi theo loại vaccine dùng.

Nếu vaccine được tiêm trước 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ hai mũi.

Nếu vaccine được tiêm sau 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ ba mũi.

Nếu vaccine được tiêm trước 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ hai mũi.

1. Liều 1: ngày bắt đầu
2. Liều 2: 6-12 tháng sau liều đầu

Nếu vaccine được tiêm sau 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ ba mũi.

1. Liều 1: ngày bắt đầu
2. Liều 2: 1-2 tháng sau liều đầu
3. Liều 3: 6 tháng sau liều đầu

Nếu liều thứ 3<sup>rd</sup> đến vào tuổi 26 thì người dùng vẫn nên hoàn tất liệu trình 3 mũi, dù đang ở tuổi 27.

**Phải tuân thủ lịch tiêm. Không được tiêm sớm hơn khoảng cách tối thiểu giữa hai mũi tiêm.**

- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 1<sup>st</sup> và liều 2<sup>nd</sup> là bốn tuần (một tháng).
- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 2<sup>nd</sup> và liều 3<sup>rd</sup> là mười hai tuần (ba tháng).
- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 1<sup>st</sup> và liều 3<sup>rd</sup> là hai mươi bốn tuần (sáu tháng).

Những lưu ý trong khi thực hiện lịch tiêm:

#### Xử lý tiêm vaccine trễ hạn

- Nếu tiêm thuốc bị gián đoạn (tiêm trễ hạn), bắt chấp loại vaccine dùng là 2vHPV, 4vHPV hay 9vHPV.
- Không phải lặp lại từ đầu, mà chỉ tiếp tục liệu trình.
- Nếu mũi 2<sup>nd</sup> bị tiêm trễ thì phải tiêm mũi 2<sup>nd</sup>, và lưu ý rằng mũi 3<sup>rd</sup> phải cách mũi 2<sup>nd</sup> ít nhất là mười hai tuần (ba tháng).
- Số mũi tiếp tục phụ thuộc vào tuổi lúc bắt đầu tiêm chủng.

Một số lưu ý khác:

- Chỉ có 4vHPV và 9vHPV được FDA dán nhãn sử dụng (labelled) cho bé trai. 2vHPV không được FDA dán nhãn điều trị (labelled) cho bé trai.

#### TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ACIP. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Jun 2017.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.

- Nên tiêm với cùng một loại vaccine. Trong trường hợp bất khả kháng, vẫn phải tiếp tục tiêm vaccine thay cho loại đã dùng trước đó.
- Có thể tiêm vaccine cùng lúc với các vaccine khác như: uốn ván, bạch hầu, ho gà, vaccine màng não tứ giá. Chỉ cần tuân thủ rằng không được hòa chung vào một ống tiêm.
- Lưu ý tình trạng ngứa (do phản ứng dây X) có thể xảy ra sau tiêm. Cần theo dõi sau tiêm 15 phút.
- Chống chỉ định của tiêm phòng HPV là dị ứng với thuốc. 4vHPV và 9vHPV được sản xuất từ nấm *Saccharomyces cerevisiae* (men bột nổi làm bánh). Dị ứng với nấm men là chống chỉ định của 4vHPV và 9vHPV.
- Vaccine HPV không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai. Nếu có thai xảy ra sau khi tiêm, lịch tiêm sẽ được hoãn lại và hoàn thành sau khi sinh. Nếu vaccine được tiêm trong thai kì, không có can thiệp nào được khuyến cáo.
- Không nên tiêm HPV khi đang có một tình trạng không khỏe. Nếu đến lúc phải tiêm lặp lại, thì nên tiêm trễ hơn. Tuy nhiên, các tình trạng bệnh nhẹ như viêm hô hấp trên không phải là lý do để trì hoãn tiêm.
- ACIP khuyến cáo rằng liệu trình 3 liều vaccine HPV (0, 1-2, 6 tháng) cho nam và nữ từ 9 đến 26 tuổi với tình trạng suy giảm miễn dịch nguyên phát hay thứ phát có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch qua tế bào trung gian hay miễn dịch thể dịch như: giảm kháng thể lympho B, giảm một phần hay toàn phần lympho T, nhiễm HIV, tân sinh ác tính, chuyển sản, bệnh tự miễn, liệu pháp ức chế miễn dịch, bởi vì đáp ứng miễn dịch với vaccine sẽ giảm.
- Hiện tại FDA chỉ dán nhãn cho vaccine 9vHPV vì hiệu quả và chi phí quản lý ít hơn hai loại trước đó.
- Vaccine 9vHPV có thể được dùng tiếp tục hay kết thúc liệu trình của bất kì loại vaccine nào. Có nghĩa là dù đã tiêm khởi đầu với 2vHPV vaccine hoặc 4vHPV vaccine, lịch trình vẫn có thể tiếp tục hoặc kết thúc bằng 9vHPV. Lịch trình này vẫn đảm bảo kháng thể chống lại 9 type HPV đã đề cập và không làm tăng chi phí.
- Những trường hợp đã hoàn thành lịch tiêm của 2vHPV hay 4vHPV không có khuyến cáo sử dụng thêm 9vHPV.

#### TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG SAU TIÊM VACCINE HPV

Theo khuyến cáo của ACOG và ASCCP, chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung không thay đổi trên những phụ nữ đã chích ngừa vaccine HPV.