

TỈ LỆ NHIỄM HPV TRÊN NHỮNG PHỤ NỮ CÓ PHẾT TẾ BÀO CỔ TỬ CUNG BẤT THƯỜNG

PHẠM VIỆT THANH

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: HPV là nguyên nhân gây UTCTC.. Nghiên cứu xác định tỉ lệ nhiễm HPV và các týp nguy cơ cao ở các trường hợp có kết quả Ptb-CTC bất thường đối chiếu với kết quả GPB sẽ giúp ích trong tầm soát, tiên lượng.

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ nhiễm HPV và phân bố tỉ lệ các týp HPV ở phụ nữ có Ptb-CTC là ASCUS, AGUS, LSIL và HSIL.

Phương pháp nghiên cứu: Những phụ nữ có Ptb-CTC bất thường theo hệ thống Bethesda 2001 tại Bệnh viện Từ Dũ trong năm 2006 và 2007 thỏa mãn các tiêu chuẩn được chọn ngẫu nhiên thuận tiện. Các đối tượng nghiên cứu được lấy mẫu tế bào CTC làm xét nghiệm định týp HPV và soi CTC. Những trường hợp soi CTC bất thường sẽ được sinh thiết và xét nghiệm giải phẫu bệnh để xác định mức độ tổn thương và hướng dẫn điều trị.

Kết quả và bàn luận: 488 phụ nữ có kết quả Ptb-CTC bất thường được chọn vào nghiên cứu. Nhóm tuổi 40 – 49 chiếm 40,4% và cao nhất trong mẫu nghiên cứu. Tỉ lệ nhiễm HPV là $62,1 \pm 0,49\%$, trong đó nhiễm HPV týp nguy cơ cao là 71,3%. Tỉ lệ nhiễm HPV và HPV-NCC tăng theo mức độ tổn thương CTC. HPV 16 và 18 là 2 týp nguy cơ cao phổ biến nhất. Kết quả HPV phù hợp với kết quả GPB.

Kết luận: Nghiên cứu đã xác định tỉ lệ nhiễm HPV trên các phụ nữ có kết quả tầm soát tế bào CTC bất

thường. Có thể phối hợp xét nghiệm định týp HPV với Ptb-CTC để cải thiện khả năng tầm soát UTCTC.

SUMMARY

Background: HPV is the cause of cervical cancer. Studying the rate of HPV infection and its genotypes in abnormal Pap's smear women and comparing to histology will give information useful in screening, prognostics and management of cervix cancer.

Objective: To identify the HPV infection rate and its genotype distribution on women with ASCUS, LSIL and HSIL.

Method: Women with abnormal Pap's smear classified with Bethesda system 2001 at Tu Du Hospital in 2006 and 2007 were randomly and conveniently recruited. Cervical samples were taken to genotype HPV and colposcopy was performed for all recruited women. Only abnormal colposcopy cases were biopsied and analysed in histology to identify the level of lesions and guide the management.

Result: There were 488 abnormal Pap's smear women and the group age of 40 – 49 is highest, 40.4%. The HPV infection rate was $62.1 \pm 0.49\%$ in which high risk group occupied 71.3%. The infection rate increased along with lesion grade. HPV 16 and 18 were two most common genotypes. HPV results reflected the agreement with histology and other

studies.

Conclusion: We have indentified the HPV infection rate on abnormal Pap's smear women. HPV test can combined with Pap's smear to improve the screening capacity of cervical cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) hiện vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ giới. Ở Việt Nam, tỉ lệ UTCTC dao động từ 16-24/100.000. Tỉ lệ mắc bệnh khá cao tại TPHCM 28,6/100.000 dân [2],[7]. Chương trình tầm soát phát hiện các tổn thương tiền ung thư bằng phết tế bào cổ tử cung (Ptb-CTC) đã góp phần hạ thấp tỉ lệ tử vong. Nhiều công trình nghiên cứu đã khẳng định nhiễm HPV kéo dài là yếu tố quan trọng dẫn đến UTCTC. Phương pháp Ptb-CTC có độ nhạy 37 – 84% và độ đặc hiệu 86 – 90%, và tỉ lệ sót và âm tính giả khá cao [9]. Khả năng UTCTC không thể được loại trừ hoàn toàn khi bệnh nhân có kết quả Ptb-CTC bình thường hoặc tổn thương không điển hình, ASCUS. Việc theo dõi biến đổi tế bào ASCUS nhiều khi gặp khó khăn, phải thực hiện tầm soát lại mỗi 3 – 6 tháng. Ngoài ra, hiệu quả của Ptb-CTC phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: chất lượng mẫu, khả năng của phân tích, mạng lưới theo dõi và kiểm tra điều tra.

Xét nghiệm Human papillomavirus (HPV) dựa trên kỹ thuật PCR nhằm phát hiện các trường hợp nhiễm HPV nguy cơ cao (HPV-NCC) gây UTCTC đã được áp dụng. Độ nhạy của xét nghiệm HPV rất cao, 95 – 99%. Giá trị tiên đoán âm tính cũng đạt đến 99%. Nếu bệnh nhân có kết quả HPV-DNA âm tính trong 2 năm liên tiếp, tổn thương CTC sẽ không có nguy cơ tiến triển thành tiền ung thư hoặc ung thư trong vòng 5 đến 10 năm tiếp theo [9]. Việc nghiên cứu xác định tỉ lệ nhiễm HPV và các tít nguy cơ cao ở các trường hợp có kết quả Ptb-CTC bất thường kết hợp đối chiếu với soi CTC, GPB sẽ cung cấp thêm nguồn thông tin giúp ích cho các nhà lâm sàng trong công tác tầm soát, tiên lượng và xử trí UTCTC. Mục tiêu nghiên cứu là: Xác định tỉ lệ nhiễm HPV và phân bố tỉ lệ các tít HPV ở phụ nữ có Ptb-CTC là ASCUS, AGUS, LSIL và HSIL.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp mô tả cắt ngang

Đối tượng và cỡ mẫu: Những phụ nữ có Ptb-CTC bất thường theo phân loại theo hệ thống Bethesda 2001 tại Bệnh viện Từ Dũ trong năm 2006 và 2007 được chọn ngẫu nhiên thuận tiện.

Tiêu chuẩn lựa chọn: phụ nữ đã có quan hệ tình dục, có kết quả Ptb-CTC bất thường thực hiện tại Bệnh viện Từ Dũ, có hình ảnh soi CTC bất thường, được xét nghiệm giải phẫu bệnh (GPB) mô CTC và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ là: không thỏa tiêu chuẩn nhận vào, đang mang thai, đang mắc ung thư khác, rong kinh rong huyết, đang có kinh, đã cắt tử cung, đã đốt hoặc khoét chóp CTC, có bệnh thần kinh vận động hoặc tâm thần.

Cỡ mẫu nghiên cứu là 384 phụ nữ và được tính

theo công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * P (1-P)}{d^2}$$

với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ và $d = 0,05$.

Giá trị P được chọn là 0,5 dựa theo tỉ lệ nhiễm HPV của tác giả Solomon năm 2001 là 50% và tỉ lệ nhiễm HPV tít 16 là 22,7% theo nghiên cứu của Vũ Thị Nhung năm 2006.

Thiết kế nghiên cứu

Những trường hợp có Ptb-CTC là ASCUS, LSIL hoặc HSIL được ghi nhận ở phòng xét nghiệm tế bào từ 1/2006 đến 12/2007 là các đối tượng có tiềm năng tham gia nghiên cứu. Một bác sĩ phòng xét nghiệm tế bào được huấn luyện tham gia nghiên cứu sẽ đọc kiểm tra kết quả Ptb-CTC một lần nữa trước khi đưa vào nghiên cứu.

Đến thời điểm nhận kết quả, nếu đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu, người thu thập điền vào bảng câu hỏi soạn sẵn các thông tin cần thiết và chuyển bệnh đến phòng khám phụ khoa để lấy mẫu tế bào CTC làm xét nghiệm định tít HPV bằng kỹ thuật PCR và ELISA như đã mô tả trước đây [8]. Kết quả HPV sẽ được ghi nhận trước khi trả cho bệnh nhân.

Tất cả bệnh nhân đều được soi CTC và chỉ có những trường hợp bất thường sẽ được sinh thiết và xét nghiệm GPB để xác định mức độ tổn thương và hướng dẫn điều trị. Soi CTC có kết hợp với axit acetic được xem là bất thường khi có một trong những hình ảnh: vết trắng, chấm đốm, khuy áo, tăng sinh mạch máu, lát đá. Nếu soi CTC không thấy bất thường, bệnh nhân sẽ được tiếp tục theo dõi định kỳ.

Thu thập và xử lý số liệu

Thông tin được thu thập dựa vào bảng câu hỏi soạn sẵn và do người thu thập đã được tập huấn thực hiện. Chi tiết số liệu của bảng câu hỏi sẽ được kiểm tra sau khi hoàn tất phỏng vấn. Nếu có thiếu sót, chúng tôi tiến hành bổ sung ngay nếu được hay liên lạc sau đó với bệnh nhân qua điện thoại. Số liệu thu thập được lưu vào cơ sở dữ liệu chạy trên Microsoft Access 2003 và xử lý thống kê bằng STATA 10.0.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng cộng có 488 phụ nữ có kết quả Ptb-CTC bất thường được chọn ngẫu nhiên thuận tiện vào nghiên cứu với các đặc điểm: Nhóm tuổi 40 – 49 chiếm tỉ lệ 40,4% cao nhất trong mẫu nghiên cứu; Tuổi trung bình là $40,3 \pm 9,2$ tuổi; 90,2% các phụ nữ tham gia nghiên cứu lập gia đình và tuổi kết hôn trung bình là $22,9 \pm 4$ tuổi. Tuổi sinh hoạt tình dục lần đầu là $22,4 \pm 4,0$ tuổi; Trình độ văn hóa cấp trung học trở xuống chiếm 91%; và 55,5% sống ở các tỉnh thành khác ngoài TP.HCM.

Có 303 trong 488 đối tượng nghiên cứu bị nhiễm HPV chiếm tỉ lệ $62,1 \pm 0,49\%$. Trong số này nhiễm 1 tít là 51,2%, nhiễm HPV tít nguy cơ cao là 71,3% và 14,2% nhiễm tít nguy cơ thấp. Tỉ lệ nhiễm HPV tăng theo mức độ tổn thương CTC trên xét nghiệm Ptb-CTC (bảng 1).

Bảng 1. Phân bố tỉ lệ nhiễm HPV theo kết quả Ptb-CTC:

Kết quả Ptb-CTC	Tổng số	Nhiễm HPV	
		Tần số	Tỉ lệ%
AGUS	6	1	16,7
ASCUS	225	121	53,8
LSIL	179	115	64,2
HSIL	78	66	84,6
Tổng	488	303	62,1

Tỉ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Vũ Thị Nhung (2007) nhưng lại cao hơn tác giả Lê Minh Nguyệt (2002) [5] cũng như các tác giả nước ngoài khác. Ngoại trừ tác giả Rowe (2004), tỉ lệ nhiễm HPV chung 78,8% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng tỉ lệ nhiễm tít nguy cơ cao là 53,6% xấp xỉ với nghiên cứu chúng tôi. So sánh kết quả với các tác giả khác thực hiện định tít HPV trên nhóm phụ nữ có kết quả CIN và UTCTC được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. So sánh tỉ lệ nhiễm HPV giữa các nghiên cứu:

Nghiên cứu	Năm	Tiêu chuẩn chọn lựa	Tỉ lệ nhiễm HPV (%)
Takazawa A	1992	CIN, UTCTC	32,0
Zhao Li	2001	CIN, UTCTC	41,0
Lê Minh Nguyệt [5]	2002	CIN, UTCTC	35,4
Alice Lytwyn [6]	2000	Ptb-CTC bất thường	54,3
Leslie R. Rowe	2004	Ptb-CTC bất thường	78,8
Vũ Thị Nhung	2007	CIN, UTCTC	73,6
Nghiên cứu này	2008	Ptb-CTC bất thường	62,1

Tỉ lệ HPV dương tính khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do các tác giả báo cáo tỉ lệ này trên đặc điểm chọn bệnh khác nhau. Nếu theo GPB là UTCTC hoặc các tổn thương CIN 2 và 3 thì tỉ lệ nhiễm HPV là 32-41%. Ngược lại, nếu nghiên cứu chọn những người có tổn thương tế bào học ASCUS, LSIL hoặc HSIL thì tỉ lệ nhiễm HPV sẽ cao hơn so với nhóm tổn thương GPB. So với các nghiên cứu hơn 10 năm trước đây, tỉ lệ nhiễm HPV trong nhóm có xét nghiệm Ptb-CTC bất thường tăng lên nhiều. Ngoài ra, độ nhạy của các test HPV thế hệ sau tăng lên có thể là một nguyên nhân làm tỉ lệ phát hiện HPV tăng cao hơn hẳn trong những năm gần đây.

Bảng 4. Phân bố nhiễm HPV và HPV-NCC theo kết quả Ptb-CTC ở những phụ nữ có kết quả GPB.

Kết quả Ptb-CTC và nhiễm HPV		Kết quả GPB					
		Bình thường	Condy-loma	CIN1	CIN2	CIN3	UTCTC
Tần số ASCUS	(n = 84)	57	3	21	2	1	0
Tỉ lệ% HPV (+)	(n = 52)	40,3	66,7	100	100	100	-
Tỉ lệ% HPV-NCC	(n = 18)	31,6	33,3	100	100	100	-
AGUS	(n = 3)	1	0	0	1	0	1
Tỉ lệ% HPV (+)	(n = 1)	0	-	-	0	-	100
Tỉ lệ% HPV-NCC	(n = 1)	0	-	-	0	-	100
LSIL	(n = 115)	31	8	63	3	10	0
Tỉ lệ% HPV (+)	(n = 84)	19,4	75,0	93,7	100	100	-
Tỉ lệ% HPV-NCC	(n = 72)	16,1	62,5	77,7	100	100	-
HSIL	(n = 78)	0	3	33	3	36	3
Tỉ lệ% HPV (+)	(n = 66)	-	66,7	66,7	100	100	100
Tỉ lệ% HPV-NCC	(n = 63)	-	33,3	63,6	100	97,2	100
Tổng số Ptb-CTC	(n = 280)	89	14	117	9	47	4
Tỉ lệ% HPV (+)	(n = 203)	36,0	71,4	87,2	88,9	100	100
Tỉ lệ% HPV-NCC	(n = 100)	25,8	50,0	77,8	88,9	97,9	100

Có 453 lượt nhiễm HPV trên tổng số 488 trường hợp Ptb-CTC bất thường. Tỉ lệ nhiễm HPV 16 cao nhất (35,5%) và đứng đầu trong nhóm HPV nguy cơ cao. Thứ nhì là 2 tít HPV nguy cơ thấp 6,11 với tỉ lệ 19,2%. HPV 18 đứng hàng thứ ba với tỉ lệ 13,2% (bảng 3). Điều này phù hợp với nghiên cứu khác tại Việt Nam, theo đó HPV 16 chiếm tỉ lệ 22,7% cao nhất trong nhóm nguy cơ cao. Kết quả cả 2 nghiên cứu đều cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV 16 cao hơn so với HPV 18.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác ở châu Á đều cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV 16 cao nhất từ 20-30% và HPV 18 đứng hàng thứ nhì với tỉ lệ dao động từ 6,6 – 11,9% [1],[4]. Tuy nhiên gần đây, các tác giả cho biết có sự khác biệt về phân bố các tít HPV theo vùng địa lý. Theo đó tỉ lệ UTCTC ở các vùng dân cư sẽ khác nhau do bị ảnh hưởng bởi các tít khác nhau. Giả thuyết này đang được kiểm chứng qua một số nghiên cứu bệnh chứng.

Bảng 3. Phân bố các tít nhiễm và số lượt nhiễm theo kết quả xét nghiệm PCR và định tít HPV:

Chẩn đoán	Tần số	Tỉ lệ (%) ± ĐLC	
Không nhiễm HPV	185	37,9 ± 0,49	
Nhiễm HPV	303	62,1 ± 0,49	
Các tít HPV		453 lượt HPV	303 người HPV(+)
16	161	35,5	53,1
18	60	13,2	19,8
31	30	6,6	9,9
33	30	6,6	9,9
35	30	6,6	9,9
39	13	2,9	4,3
45	03	0,7	1,0
58	39	8,6	12,9
6/11	87	19,2	28,7
Tổng số	453	100	

Có 280 trường hợp soi CTC bất thường được sinh thiết và làm xét nghiệm GPB. Tỉ lệ nhiễm HPV trong nhóm này là 72,5% (203/280). Ngoài ra tỉ lệ nhiễm HPV tít chung và nhiễm HPV-NCC trong các trường hợp này cũng tỉ lệ thuận với độ nặng của tổn thương CTC trên GPB từ 80% trở lên (bảng 4).

Kết quả Ptb-CTC với ASCUS và AGUS phù hợp với GPB bình thường và Condyloma là 70,1%. Ptb-CTC với \geq LSIL phù hợp với GPB (\geq CIN 1) là 78,2%. Nếu sử dụng Ptb-CTC đơn thuần, khả năng bỏ sót là 29,9% (26/87) trường hợp. Tỷ lệ bỏ sót CIN1 chiếm đa số tuy nhiên đây là nghiên cứu cắt ngang nên không biết chính xác tỷ lệ CIN1 chuyển sang tổn thương nặng là bao nhiêu. Khả năng Ptb-CTC kết luận quá mức trong khi kết quả GPB bình thường là 21,8% (42/193). Nếu xét riêng từng nhóm, tỷ lệ phù hợp HSIL với GPB CIN 1,2,3 và UTCTC là 96,2%, tỷ lệ phù hợp LSIL với GPB CIN1 là 54,8%. Như vậy cần phải kết hợp với một xét nghiệm tầm soát khác để giảm tỷ lệ bỏ sót và kết luận quá mức để nâng cao hiệu quả phát hiện UTCTC.

Kết quả HPV phản ánh sự phù hợp với kết quả GPB. Độ phù hợp của xét nghiệm HPV (+) so với GPB là 79,3% và HPV (-) so với GPB là 79,2%. So với xét nghiệm Ptb-CTC, mức độ phù hợp của xét nghiệm HPV cao hơn so với Ptb-CTC lần lượt là 70,1% và 78,2%. Tổn thương GPB càng nặng, tỷ lệ nhiễm HPV càng cao.

Có 77 trường hợp HPV (-) soi CTC có hình ảnh bất thường nhưng GPB không có trường hợp nào từ CIN 3 trở lên, chỉ có 1,3% (1/77) có kết quả CIN 2 và 19,5% (15/77) ở CIN 1. Kết quả xét nghiệm HPV âm tính ở nhóm CIN 1 cao hơn nhóm CIN 2,3 cho thấy vai trò của giá trị tiên lượng âm của xét nghiệm HPV.

Có thể phối hợp xét nghiệm định typ HPV với Ptb-CTC để cải thiện khả năng tầm soát UTCTC. Các nghiên cứu khác cũng đưa đến kết luận tương tự. Theo Castle, tỷ lệ nhiễm HPV ở các tổn thương CIN 3 là 96%, CIN 2 là 94% và 93% ở CIN 1, nhưng khi phân tích theo nhóm HPV nguy cơ cao thì tỷ lệ nhiễm phân bố theo các tổn thương là 73% CIN 3, 50% CIN 2 và 28% CIN 1 [3]. Tỷ lệ nhiễm HPV theo các tổn thương GPB trong nghiên cứu này gần như phù hợp, nhưng HPV nguy cơ cao trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn nhiều. Lê Minh Nguyệt cũng kết luận có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng nhiễm HPV và nghịch sản CTC và UTCTC xâm lấn ở nhóm bệnh nhân 15-65 tuổi tại bệnh viện Từ Dũ (OR hiệu chỉnh = 4,3). Tần suất nhiễm HPV tăng theo mức độ nghịch sản và ung thư [5].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV chung của mẫu nghiên cứu là 62,1 \pm 0,49% trong đó đến 71,3% là nhiễm typ nguy cơ cao ở những phụ nữ có kết quả tầm soát tế bào CTC bất

thường.

HPV typ 16 và 18 là loại phổ biến nhất với tỷ lệ lần lượt là 35,5% và 13,2%.

Tỷ lệ nhiễm tăng theo mức độ tổn thương tế bào học và GPB.

Có một tỷ lệ nhỏ nhiễm HPV nhưng không có tổn thương trên Ptb-CTC và GPB.

Kết hợp Ptb-CTC và HPV DNA: khi kết quả xét nghiệm Ptb-CTC là ASCUS, AGUS và HPV nguy cơ cao âm tính thì 97,1% đối tượng không bị bệnh lý CTC ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bao, Y. P., Li, N., Smith, J. S. & Qiao, Y. L. (2008), "Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis", *Int J Gynecol Cancer*, 18(1), 71-79.

2. Brinton LA (2000), "Epidemiology of cervical cancer—an overview", *Scientific publication*, Vol 119, pp.3-23.

3. Castle P. E., Sadorra M., Garcia F., Holladay E. B. & Kornegay J. (2006), "Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology", *J Clin Microbiol*, Vol 44(11), pp.3915-3917.

4. Kulasingam S. L., Hughes J. P., Kiviat N. B., Mao C., Weiss N. S., Kuypers J. M., et al. (2002), "Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral", *Jama*, Vol 288(14), pp.1749-1757.

5. Lê Minh Nguyệt (2002), "Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nghịch sản và ung thư cổ tử cung", Luận án chuyên khoa cấp II chuyên ngành sản phụ khoa.

6. Lytwyn Alice, Sellors John W., Mahony James B., Daya Dean, Chapman William, Ellis Noella, et al. (2000), "Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial", *CMAJ*, Vol 163(6), pp.701-707.

7. Phạm Hồng Anh & cộng sự (2002), "Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1969-1999. Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư tháng 10/2002", *Y học thực hành*.

8. Phạm Việt Thanh (2007), "Hiệu quả của phương pháp PCR-ELISA trong chẩn đoán Human papillomavirus", *Tạp chí Y học thực hành* 11(627-8), 75-78.