

DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA TỔN THƯƠNG CTC

do virus gây ung thư
Dịch tễ học và thuật ngữ

Pr J. LEROY
Faculté de Médecine de LILLE

Hô-Chi-Minh-Ville Mars 2011



PAPILLOMA VIRUS

một thông tin sai lệch của người dân và thậm chí là nhân viên y tế

VIRUS LÂY QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC CÓ THỂ GIẾT TÔI

- Virus thường gặp với tình trạng mang virus ngắn hạn.
- Hầu hết các trường hợp ung thư đều trải qua giai đoạn nhiễm HPV
Đây là điều kiện cần nhưng chưa đủ.
- Nhưng chỉ có một số nhỏ bệnh nhân mang virus HPV diễn tiến đến ung thư xâm lấn.
- Chúng ta không có phương pháp điều trị nào chống lại virus này.
- Chúng ta có vaccin dự phòng
- Ngày nay dự phòng ung thư rất hiệu quả và dựa trên những tổn thương mô học tiền xâm lấn ... sau đó phá hủy nó và tốt hơn nữa là cắt bỏ.

Phân loại theo kiểu gen virus HPV

HPV nguy cơ sinh ung thấp

90%



Tổn thương condylome
Hoặc LSIL*

- Tổn thương grad thấp
- tế bào lát trong biểu mô

HPV nguy cơ sinh ung cao

83%



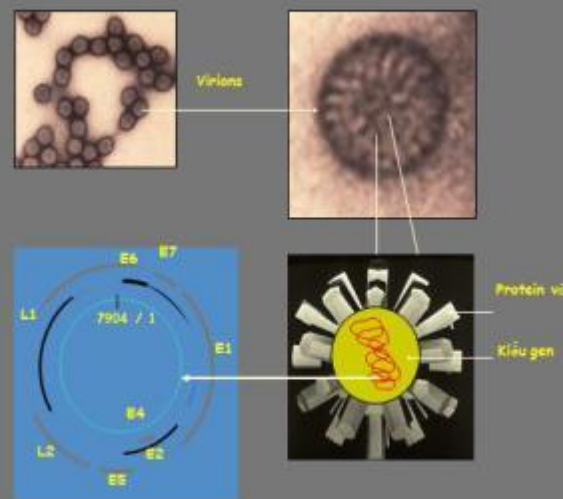
Diễn tiến đến HSIL*
Hoặc ung thư

- Tổn thương grad cao
- tế bào lát trong biểu mô

Pr DENIS

3

Cấu trúc của papillomavirus



Pr DENIS

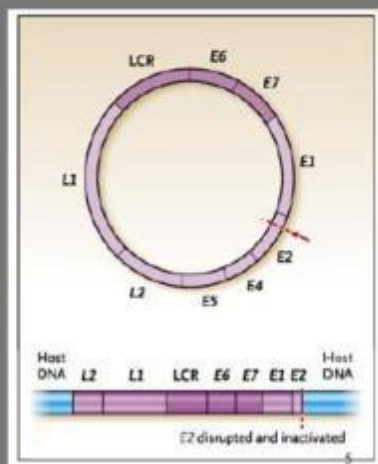
4

VIRUS DNA KÍCH THƯỚC NHỎ

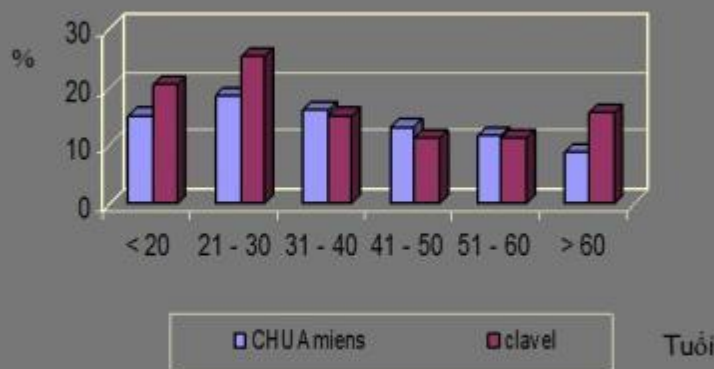
HƠN 120 TYPE ĐƯỢC MÔ TẢ Ở NGƯỜI

CHỨC NĂNG

- L1. Protéine vỏ chính
- L2. Protéine vỏ phụ
- E1. Nhân đôi virus
- E2. Vùng hòa nhập
- E3/4/5. Vùng chức năng virus
- E6. Vùng chuyển đổi (p53)
- E7. Vùng chuyển đổi (Rb)
- LCR. Gen điều hòa



HPV dương tính theo độ tuổi



CDC Atlanta 2006 mang HPV : 26,8%
HPV nguy cơ cao : 15,6%

DỊCH TỄ HỌC HPV

- Hiện diện trên khắp thế giới
 - Nhiễm HPV rất phổ biến
 - 70% dân số bị nhiễm WINER 2005
 - Trước 30 tuổi: 30 % phụ nữ có HPV + (phát hiện qua sinh học phân tử)
 - Thường
 - Không có triệu chứng (phết tế bào, mô học, soi CTC bình thường)
 - 80 % chuyển thành âm tính trong 12 đến 18 tháng
- Thời gian mang virus trung bình : 13,4 tháng nhóm nguy cơ cao
10,5 tháng nhóm nguy cơ thấp

6

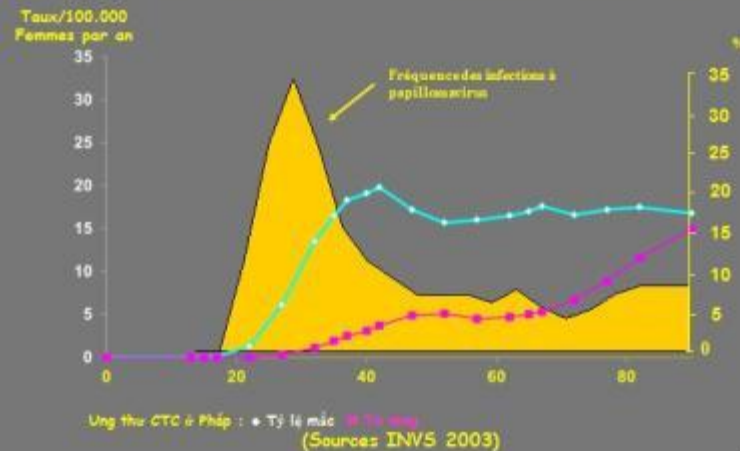
DỊCH TỄ HỌC HPV

LÂY NHIỄM HPV

- Lây qua đường tình dục : yếu tố nguy cơ
 - Tuổi quan hệ lần đầu
 - Số bạn tình
 - Quan hệ không bảo vệ
 - Quan hệ “ngoài” : 15% lây nhiễm trong 2 năm WINER
- Virus xâm nhập vào biểu mô CTC ở vùng chuyển tiếp
 - Vùng tiếp xúc với các tế bào đáy
 - Vùng chuyển tiếp: vùng bắt đầu có loạn sản hay loạn sản nặng
 - Các vùng khác có thể có âm đạo, âm hộ, hậu môn, dương vật

8

Papillomavirus sinh dục ở thanh niên trẻ Nguy cơ nhiễm virus ở những người trẻ



9

GEN BỆNH HPV

Cơ chế sinh ung:

HPV nguy cơ cao (sinh ung)

- **Nhiễm tiềm ẩn**
 - ADN của virus ở trạng thái tự do
 - Không nhân đôi
- **Hòa nhập ADN của virus vào bộ gen của tế bào bị lây nhiễm**
 - Mờ gen vòng ADN của HPV ở vị trí E2
 - Mất dịch mã 2 gen E6 và E7
 - Tăng sản xuất E6 và E7 tương tác với protein ức chế u p53 và p105RB
 - Kích hoạt tiền ung (c-myc, c-ras)

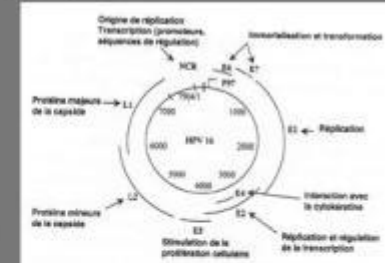
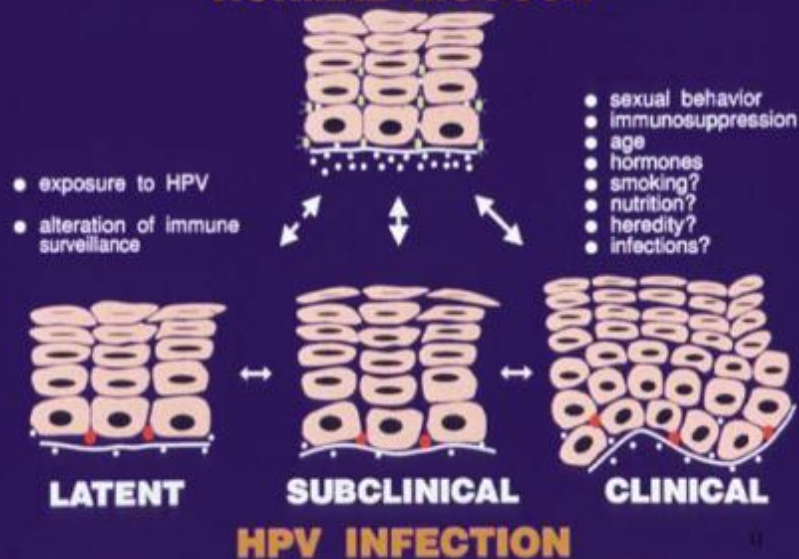


Figure 1. Structure génique de l'HPV 16.

10

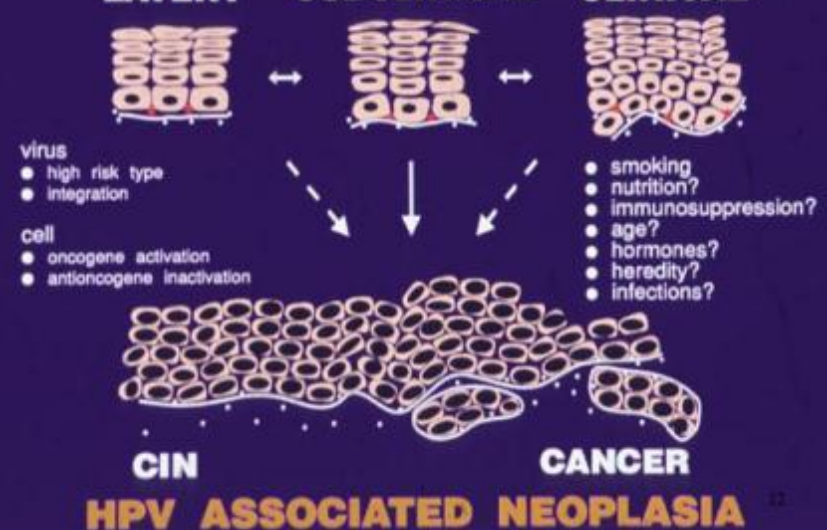
NORMAL MUCOSA



11

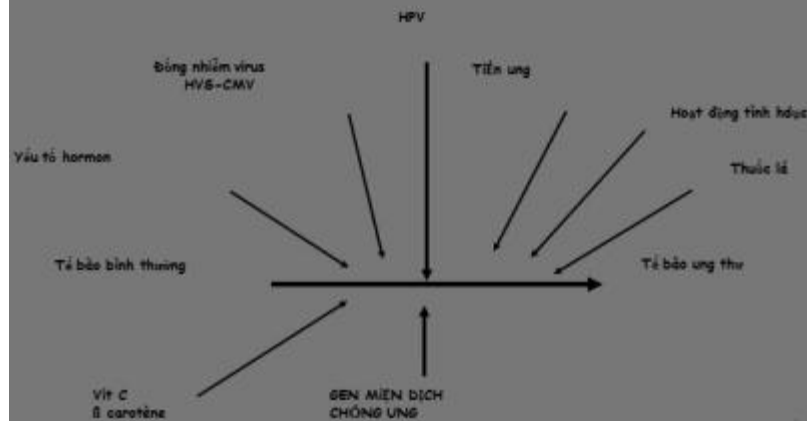
HPV INFECTION

LATENT SUBCLINICAL CLINICAL



12

YẾU TỐ GÂY UNG THƯ CTC



13

SINH BỆNH HỌC HPV

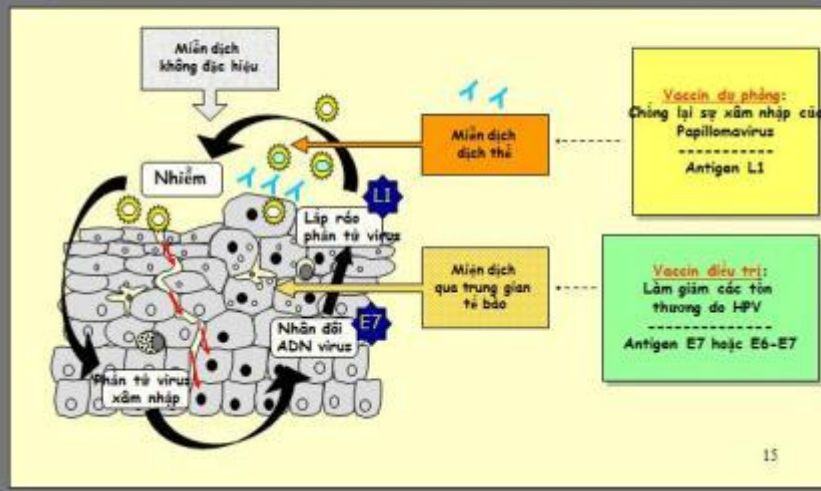
- **Tầm quan trọng của phản ứng miễn dịch**
 - Suy giảm miễn dịch làm thời gian mang virus kéo dài
 - Tổn thương grade thấp thường thoái lui
 - Tăng tần suất sang thương tiền ung thư
 - Ung thư xâm lấn hiếm
 - Trong các bệnh tự nhiên : miễn dịch qua trung gian tế bào
 - Vaccin dự phòng: tạo kháng thể trung hòa
- **HPV là yếu tố cần thiết nhưng chưa đủ gây ung thư**

Đồng yếu tố trong quần thể phụ nữ HPV +

- Thuốc lá
- Uống thuốc ngừa thai
- Sinh đẻ nhiều

14

MIỄN DỊCH HỌC CỦA NHIỄM HPV



15

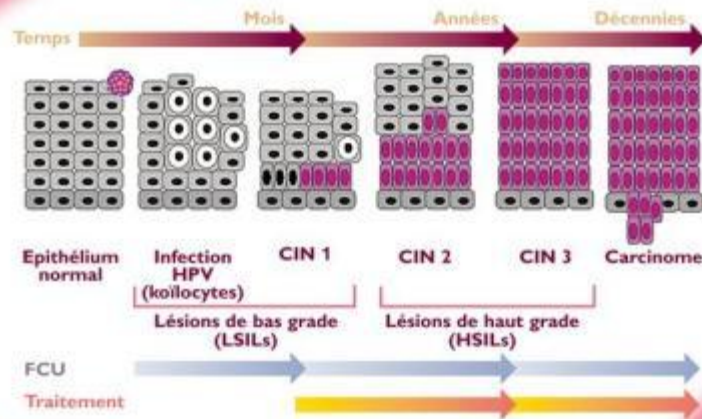


Tiến triển của tổn thương theo thời gian miễn dịch

16

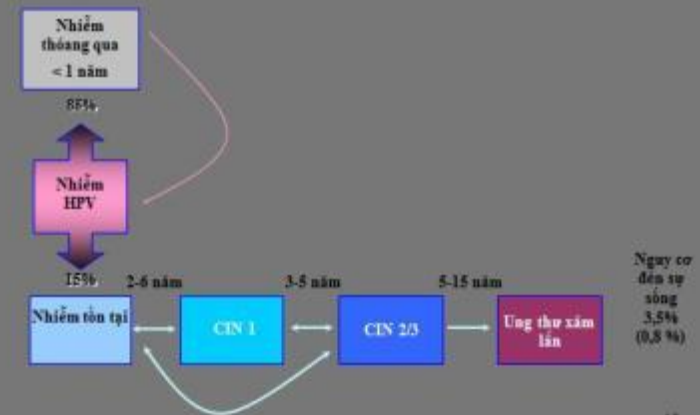
Les virus HPV

Progression de la maladie



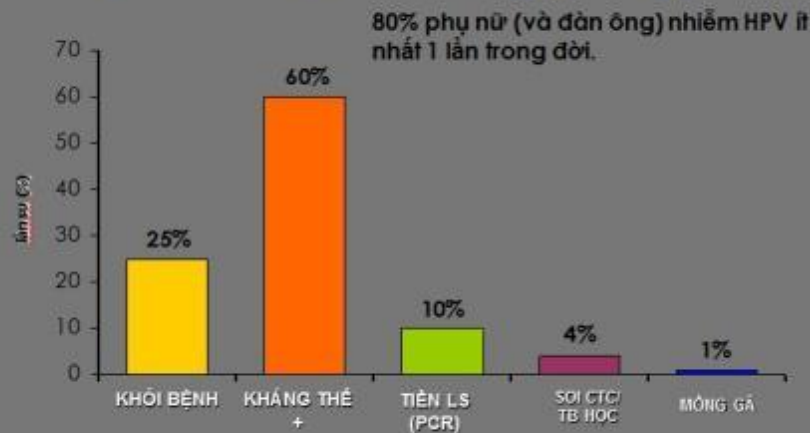
17

Diễn tiến tự nhiên của nhiễm Papillomavirus sinh dục



18

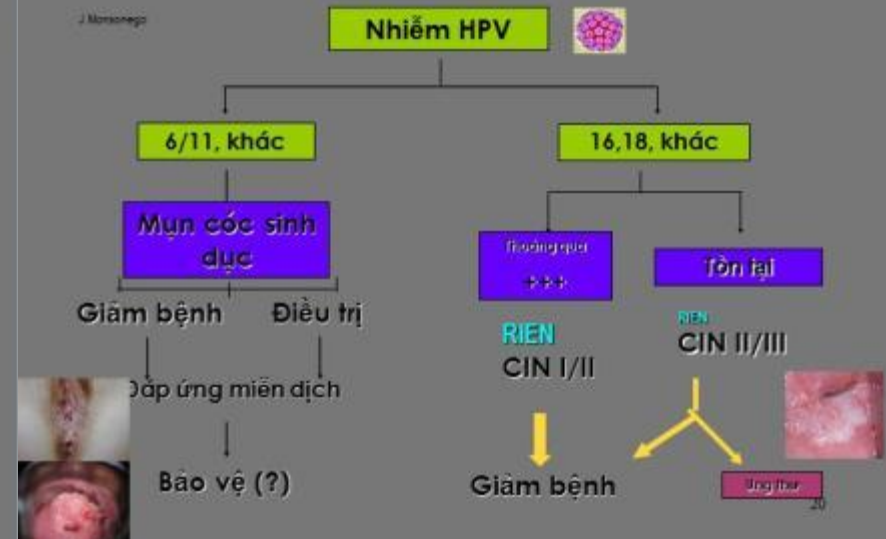
Biểu hiện lâm sàng và tình trạng mang HPV



Koutsky, Am J Med. 1997;102(5A):2-8.

19

HẬU QUẢ CỦA NHIỄM HPV



20

NGUY CƠ CIN3 sau 5 năm

Đa trung tâm nghiên cứu Châu Âu
Hội nghị HPV Prague 2006

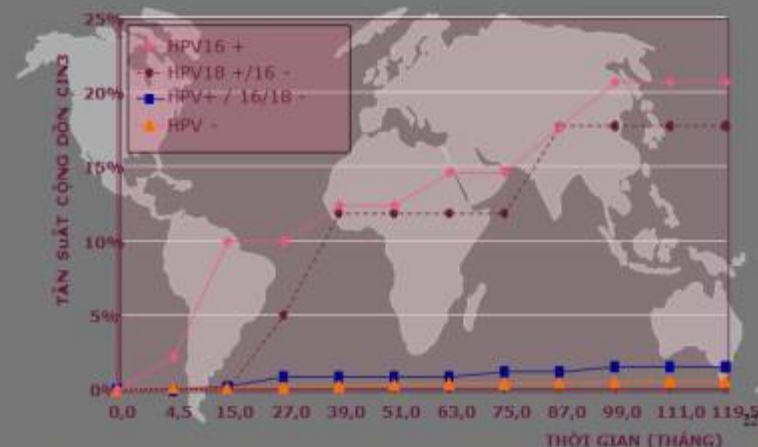
36059 phụ nữ được theo dõi trung bình 72 tháng

C +	HPV +	4394 / 10 000
C +	HPV -	283
C -	HPV -	24
C -	HPV +	1152

R x 49

21

TỶ LỆ CỘNG ĐÓN CIN3+
TRÊN 13 229 PHỤ NỮ TRONG KHOẢNG THỜI GIẠN 10
NĂM
KẾT QUẢ TEST HPV GIÚP CHỌN MẪU



WHAH ET AL. / HPV16 CANCER TEST 2005

Ung thư CTC ở Pháp

- Tỷ lệ mắc bệnh hiện tại: 7,1/100 000
- Năm 2005
 - Mắc bệnh : 3 068 ca mỗi năm (xếp hàng thứ 8)
 - Tử vong : 1 067 ca mỗi năm (xếp hàng thứ 5)
- Tỷ lệ giảm hằng định từ 20 năm (1980)
 - Mắc : 4879 ca
 - Tử vong : 1941 ca
- Trên thế giới : > 500 000 ca mỗi năm
273 000 ca tử vong

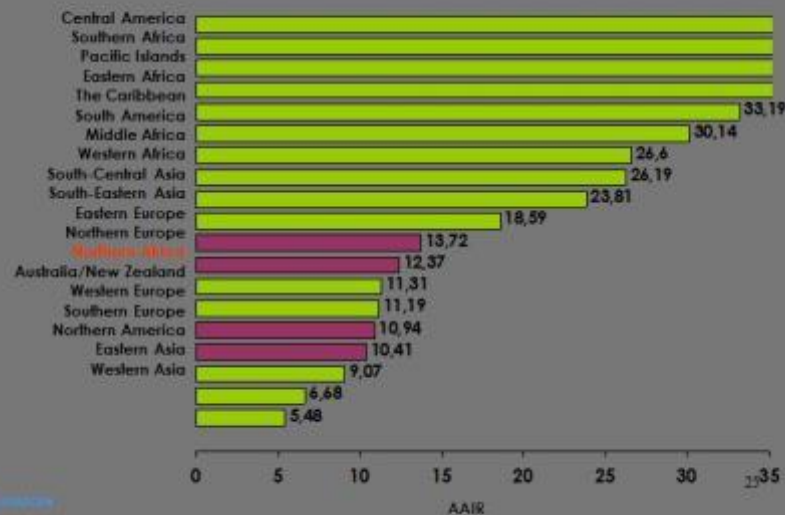
INVS 2005

Cervix uteri
Age-Standardized incidence rate per 100,000



24

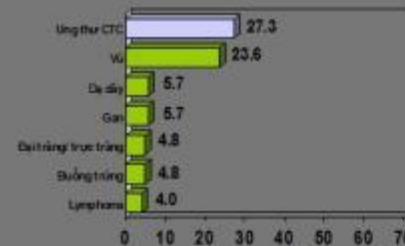
TỶ LỆ MẮC UNG THƯ CTC XẾP THEO TUỔI ĐIỀU CHỈNH THEO KHU VỰC ĐỊA LÝ 1990



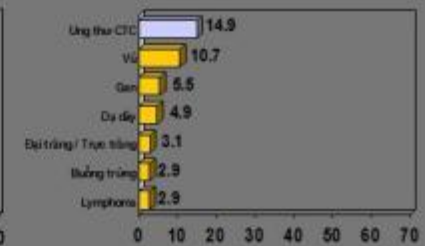
Những bệnh ung thư thường gặp ở phụ nữ

Châu Phi

Mắc bệnh



Tử vong



Globocan 2000

26

Tần suất các ung thư liên quan đến papillomavirus

Ung thư	Tần suất
Cổ tử cung	100%
Hậu môn	86%
Âm hộ	30%
Dương vật	25%
Hầu họng	30%
Thanh quản	10%
Khoang miệng	10%

Theo N. MUNOZ (2005)

TẦM SOÁT và DỰ PHÒNG UNG THƯ CTC NGUYÊN TẮC CHUNG

- Xác định tổn thương tiền xâm lấn
- Biết được diễn tiến tự nhiên
- Tầm soát tổn thương
- Để xác định sự hiện diện của tổn thương cần phải làm mô học
- Dự phòng ung thư xâm lấn bằng pp phá hủy hoặc cắt bỏ sang thương.

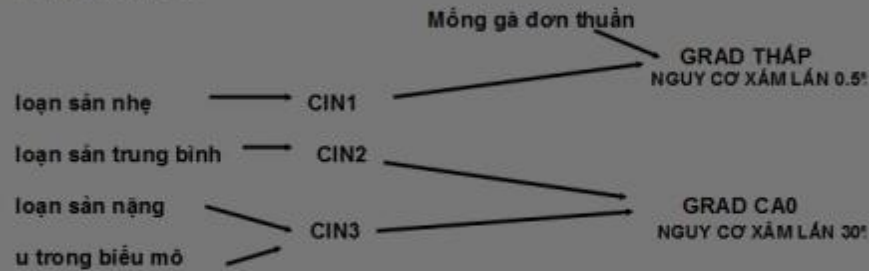
28

Xếp loại CIN

Tổ chức y tế TG : 1964
BETHESDA :1988

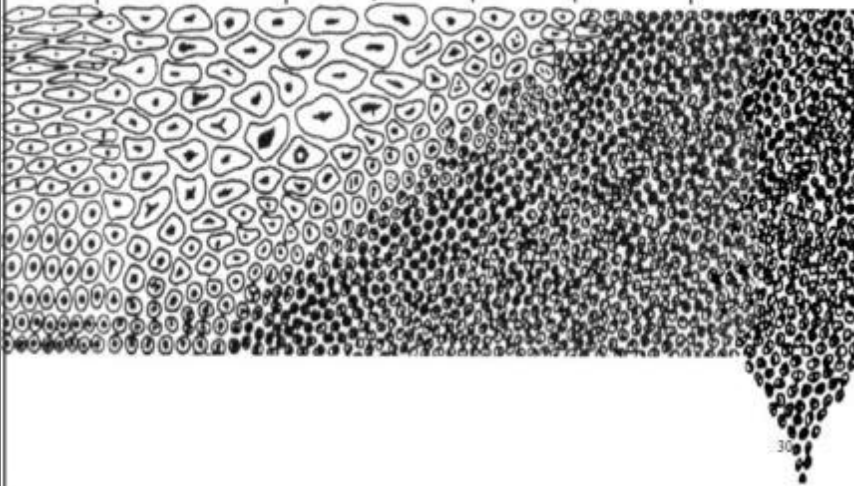
RICHART :1974

MEISELS :1978

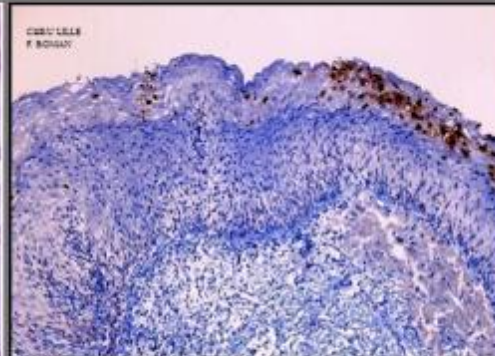
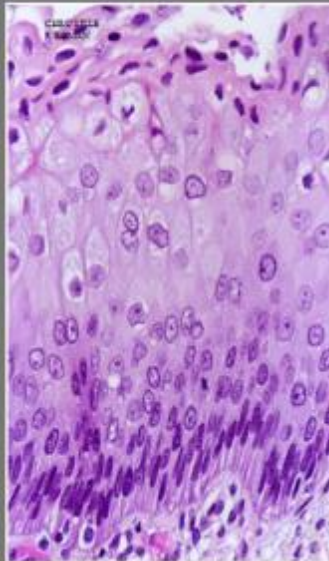


29

Cervical Intraepithelial Neoplasia

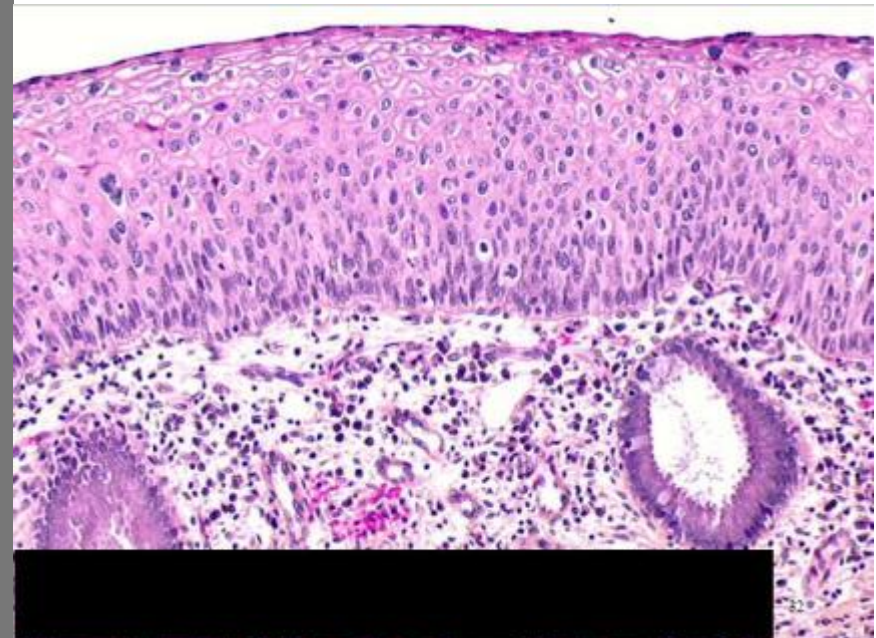
	CONDYLOMA	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	
	VERY MILD-DYSPLASIA		MODERATE DYSPLASIA	SEVERE DYSPLASIA	IN SITU CARCINOMA
NORMAL					
					30

CIN1

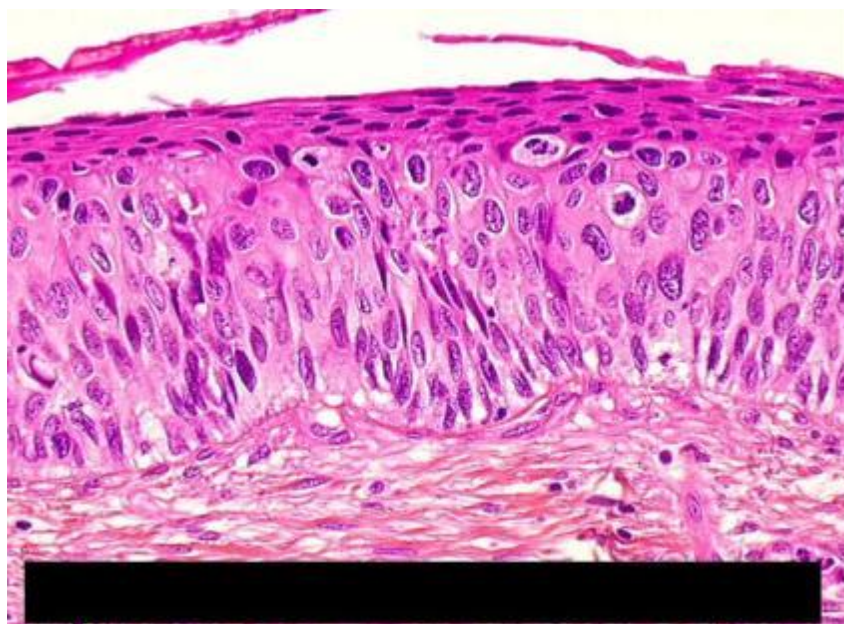


Nhân ADN của HPV tại bề mặt của biểu mô được đánh dấu (tại tại chỗ)

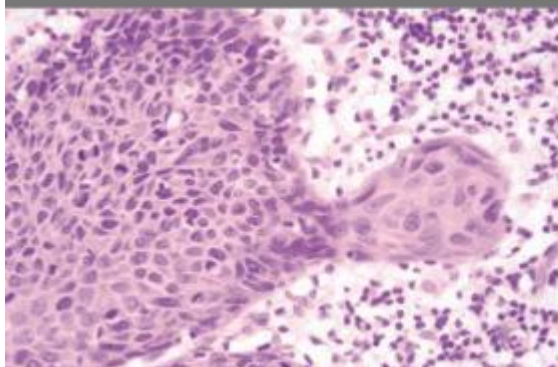
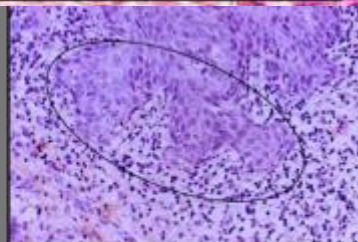
31



32



Ung thư vì xâm lấn biểu mô vảy



35

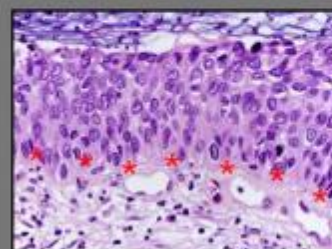
1994 - FIGO

- Stade IA1 = SGO 1974
3 mm of invasion
- Stade IA2
5 mm Deep
7 mm Large

36

Chẩn đoán xâm lấn bằng MÔ HỌC

Ung thư TẠI CHỖ
(mảnh khoét chóp)



* Màng đáy

Ung thư XÂM LẤN
(mảnh cắt tử cung)



36

QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN công cụ

- Tầm soát bằng tế bào học
- Giá trị tiên đoán âm tính của test HPV
- Phát hiện tổn thương trên soi CTC
- Sinh thiết dưới hướng dẫn
- Chẩn đoán mô học
- Nạo kênh CTC
- Tìm kiếm những tổn thương khác khu trú trên đường sinh dục

2002

VALIDATION AHAES 1996

ACTUALISATION

37

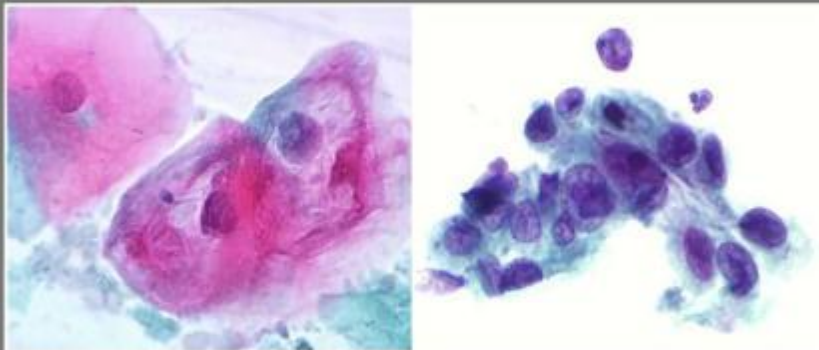
TÀM SOÁT

TẾ BÀO HỌC
Phân loại theo BETHESDA

VIRUS HỌC ?
IVA

38

PHẾT TẾ BÀO CTC



GRAD THẤP
(koilocytes)

GRAD CAO

39

KHẢO SÁT CTC

- TẾ BÀO HỌC tầm soát
- VIRUS HỌC có thể giúp xác nhận trên phết tế bào học nghi ngờ
- Soi CTC trong trường hợp phết tế bào CTC bất thường bao gồm cả ASCUS
- SOI CTC xác định tổn thương
- SINH THIẾT xác định chẩn đoán
- Trong trường hợp nghi ngờ, chúng ta có thể tiến hành khoét chóp chẩn đoán: cắt điện

40

VACCINATION DỰ PHÒNG

- Hiệu quả
- Không đáng kể
- HPV 16 18 (bảo vệ chéo 31 , 45 ?)
- Liên quan 84% ung thư xâm lấn ở Pháp
- Được xác nhận ở USA , Châu Âu, Pháp
- Bé gái 14 tuổi; có thể từ lứa tuổi 15 – 23 nếu có quan hệ tình dục < 1 năm
- 3 mũi tiêm bắp : T0 , 1 hoặc 2 tháng, 6 tháng
- Tác dụng điều trị : không
- Giảm ung thư xâm lấn chỉ thấy hiệu quả sau 10 đến 15 năm.
- Và phải được theo dõi tầm soát bệnh