

NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS: THỰC TRẠNG VÀ GIẢI PHÁP

Dương Mỹ Linh, Bùi Quang Nghĩa, Dương Thị Khao Ry,
Hà Bảo Trân, Trần Kim Lan*

*Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
Email: dbmlinh@yahoo.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiễm Human papillomavirus (HPV) là một bệnh lây qua đường tình dục, ước tính khoảng 50-80% phụ nữ trên thế giới có quan hệ tình dục sẽ bị nhiễm HPV trong cuộc đời. Hầu hết nhiễm HPV là thoáng qua, không triệu chứng và tự thuyên giảm, chỉ một số ít phụ nữ nhiễm HPV phát triển thành ung thư cổ tử cung khi có sự kết hợp của các đồng yếu tố. Tỷ lệ nhiễm HPV chung ở phụ nữ trên thế giới là 11,7%, dao động từ 9,4% ở khu vực Châu Á đến 11,5% khu vực Châu Mỹ; 14,2% ở khu vực Châu Âu và cao nhất là ở Châu Phi với tỷ lệ 21,1%. Tại Việt Nam tỷ lệ nhiễm HPV dao động 2,5 – 10,2%; có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm giữa các nhóm tuổi và khu vực cũng như tùy vào nghiên cứu tại cộng đồng hay bệnh viện. Chiến lược dự phòng UTCTC với dự phòng cấp 1 là vaccin HPV với 3 loại Cervarix, Gardasil4 và Gardasil9 có hiệu quả trong việc bảo vệ chống lại 90% trường hợp nhiễm HPV và các bệnh liên quan đến HPV; dự phòng cấp 2 là xét nghiệm phát hiện DNA-HPV cho những phụ nữ có quan hệ tình dục được thực hiện bắt đầu từ 25 tuổi; các xét nghiệm tìm DNA-HPV có độ nhạy lên tới 90 - 95%. Tỷ lệ nhiễm HPV cũng như tử vong do ung thư cổ tử cung sẽ hầu như được loại bỏ ở những quốc gia mà tỷ lệ tiêm ngừa vaccine HPV được thực hiện thường qui cho tất cả các trẻ em gái từ 12 -13 tuổi. Tỷ lệ nhiễm HPV thay đổi theo cấu trúc địa lý thế giới, tiểu vùng địa lý, tuổi trung bình của phụ nữ, thời gian, phương pháp xét nghiệm HPV; và tiêm vaccine ngừa HPV cho trẻ em gái sẽ là giải pháp tối ưu cho việc giảm tỷ lệ nhiễm HPV.

Từ khóa: nhiễm HPV, vaccine ngừa HPV, DNA-HPV.

ABSTRACT

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION: SITUATION AND SOLUTIONS

Duong My Linh, Bui Quang Nghia, Duong Thi Khao Ry,
Ha Bao Tran, Tran Kim Lan*

Can Tho University of medicine and pharmacy

Background: HPV infection is one of popular sexually transmitted diseases, estimated 50 – 80% sexually women worldwide were infected with HPV in their lifetime. Most HPV infections are transient, asymptomatic, and self-resolving, with only a small number of women infected with HPV developing cervical cancer in the presence of a combination of cofactors. The overall rate of HPV infection among women in the world is 11.7%, ranging from 9.4% in Asia to 11.5% in the Americas; 14.2% in the European region and the highest in Africa at 21.1%. In Vietnam, the HPV infection rate ranges from 2.5 to 10.2%; There are differences in infection rates between age groups and regions as well as depending on the study in the community or hospital. The strategy of cervical cancer level 1 is HPV vaccination with 3 type : cervarix, Gardasil4 and Gardasil9 which is effective in protecting against 90% of cases of HPV infection and HPV-related diseases; Level 2 prevention is a DNA-HPV screening test for sexually active women done starting at age 25; tests for DNA-HPV have a sensitivity of up to 90-95%. Rates of HPV infection as well as mortality from cervical cancer would be virtually eliminated in countries where HPV vaccination coverage is routine for all girls aged 12-13 years. The prevalence of HPV infection varies according to world geographic structure,

geographic sub-region, average age of women, time, HPV testing method; and HPV vaccination for girls will be the optimal solution to reduce the rate of HPV infection.

Keyword: HPV infection, HPV vaccine, DNA-HPV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Human Papillomavirus bao gồm các virus DNA sợi kép lây nhiễm biểu mô vảy gây nên những tổn thương tăng sinh tạo ra các u nhú ở cơ thể vật chủ khi tiếp xúc [17], [31]. HPV đặc hiệu nhiễm trùng biểu mô các vùng trên cơ thể, bao gồm cả bộ phận sinh dục nam và nữ, đường hô hấp trên, đường tiêu hóa và các vị trí ở da. HPV có thể gây ra những tổn thương lành tính và những tổn thương ác tính như làm bất tử tế bào keratinocytes ở người. Mỗi type HPV có khả năng gây bệnh khác nhau, các loại HPV nguy cơ thấp (ví dụ HPV 6 và 11) có thể dẫn đến bất thường cổ tử cung nhẹ, mụn cóc sinh dục và đường hô hấp; HPV 1 thường được tìm thấy trên mặt lưng của ngón bàn tay hoặc ở lòng bàn chân trong khi các loại nguy cơ cao (ví dụ: HPV 16, 18, 31, 33, 35 và 45) có liên quan đến anogenital ung thư và các tổn thương tiền thân của chúng (tân sinh trong biểu mô), đặc biệt là cổ tử cung [10], [12].

Đường lây truyền chủ yếu của HPV là qua đường tình dục khi người phụ nữ còn trẻ [21], [22]. Mặt khác, HPV còn lây truyền qua đường quan hệ tình dục ở những người nam đồng tính, lưỡng tính và dị tính [24]. Do đó, HPV thường cũng được tìm thấy trong đường sinh dục của nam và nữ có và không có tổn thương lâm sàng [12]. Ngoài ra, HPV còn có khả năng lây truyền cho con trong khi sinh ngã âm đạo của những thai phụ bị nhiễm HPV với tỷ lệ 32% trẻ được sinh ra từ mẹ bị nhiễm HPV có sự hiện diện của HPV trong khoang miệng của trẻ [27]. Virus HPV rất đề kháng với nhiệt và khi bị làm khô, do đó rất dễ lây nhiễm, ngoài đường lây truyền qua đường tình dục còn có những cách khác như tiếp xúc mật thiết giữa da với da hoặc dùng chung quần áo lót bị lây nhiễm nhiều ngày cũng có nguy cơ bị bệnh [17], [31]. Các nghiên cứu dịch tễ học, huyết thanh học, mô bệnh học và đặc biệt là sinh học phân tử đã khẳng định HPV là virus gây ung thư ở người, 100% genotypes của HPV thuộc nhóm nguy cơ cao có liên quan với ung thư cổ tử cung [31].

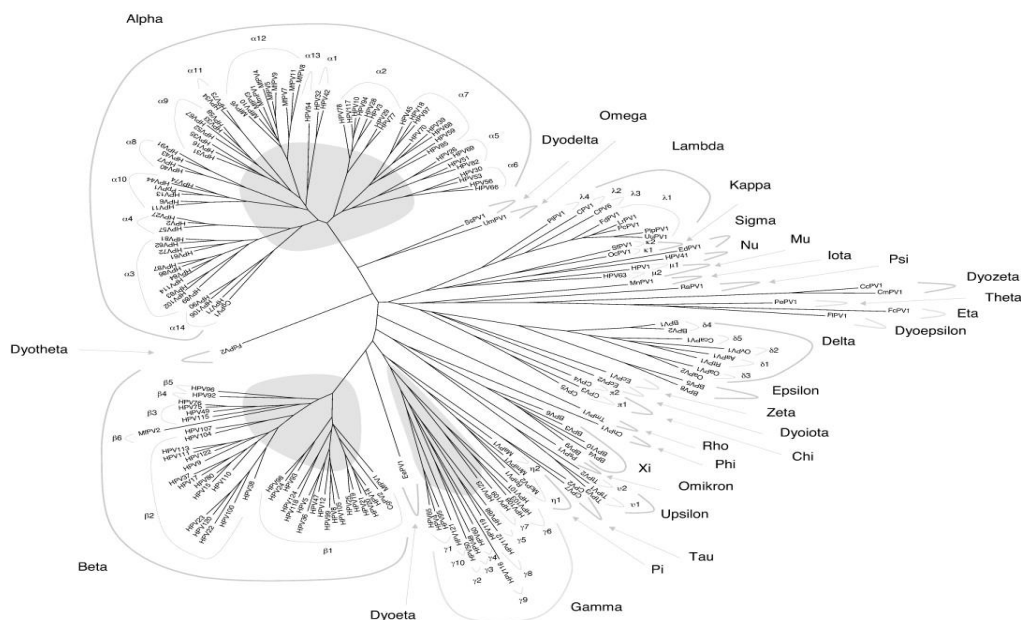
Nhiễm HPV là một bệnh lây qua đường tình dục, ước tính khoảng 50-80% phụ nữ trên thế giới khi có quan hệ tình dục sẽ bị nhiễm HPV trong cuộc đời [29]. Khoảng 50-80% phụ nữ sẽ bị nhiễm HPV trong vòng 2 - 3 năm sau lần quan hệ tình dục đầu tiên, hầu hết các nhiễm HPV là thoáng qua, không triệu chứng và tự thuyên giảm, chỉ một số ít phụ nữ nhiễm HPV phát triển thành ung thư cổ tử cung khi có sự kết hợp của các đồng yếu tố [30]. Tỷ lệ nhiễm HPV ở thanh thiếu niên có quan hệ tình dục thường rất cao, khoảng 50-80% trong vòng 2-3 năm sau lần quan hệ tình dục đầu tiên. Tỷ lệ này phản ánh hành vi tình dục và tính nhạy cảm sinh học của cơ thể. Tuy vậy, hầu hết quá trình nhiễm HPV là thoáng qua, không gây bất thường về mặt tế bào học. Ở một số ít thanh thiếu niên, sự nhiễm HPV này không mất đi và tình trạng nhiễm virus dai dẳng liên quan chặt chẽ với sự phát triển của tổn thương nội biểu mô gai bậc cao (HSIL) cũng như ung thư xâm lấn [9], [29]. Do đó, việc tầm soát nhiễm HPV tại thời điểm thích hợp ở nhóm đối tượng này rất quan trọng vì mối liên quan giữa giai đoạn quan hệ tình dục đầu đời với sự phát triển ung thư xâm lấn sau này đã được các nhà khoa học nhấn mạnh. Hơn thế nữa, sự ra đời của vaccin HPV đã giúp cho công tác dự phòng trước khi bắt đầu hoạt động tình dục ở thanh thiếu niên trở nên rất cần thiết.

II. NỘI DUNG

2.1 Phân loại HPV

Ethel-Michele de Villiers [17] đã mô tả cây sơ đồ của 118 loại *papillomavirus* với 16 nhóm, trong mỗi nhóm có những genotype (type) khác nhau. Hầu hết HPV gây bệnh trên người và động vật đều thuộc loại *Alpha papillomavirus* (thích ứng ở niêm mạc) hoặc thuộc loại *Gamma-papillomavirus* (thích ứng ở biểu mô sừng). Trong đó, nhóm *Alpha papillomavirus* có khoảng 70 type là nguyên nhân gây ra gần 5% bệnh ung thư ở người trên toàn thế giới, trong đó hai type nổi bật nhất trong số này là HPV16 và 18, những virus này được gọi là nguy cơ cao. Beta HPV phổ biến, thường gây nhiễm trùng không triệu chứng tại các vị trí da, đôi khi có thể gây tổn thương các nhóm *Papillomatoses* có khả năng gây ung thư.

Theo thời gian số lượng loài PV ngày càng được tìm thấy nhiều hơn. Hans-Ulrich Bernar [19] dựa vào bộ khuếch đại gen phụ của Papillomavirus (PV) và sự sắp xếp nhiều chuỗi nucleotide L1 được hướng dẫn bởi sự liên kết acid amin bằng phần mềm Muscle đã mô tả thêm 3 nhóm PV mới nâng tổng số nhóm PV lên 19 và 189 loại PV được tìm thấy. Trong đó có 120 loại được phân lập từ người, 64 loại từ động vật có vú, 3 loại từ chim và 2 loại từ bò sát. Đồng thời tác giả cũng mô tả thêm một bản mở rộng phân loại họ Papillomaviridae, với 29 chi được hình thành từ 189 loại papillomavirus và ông đề nghị bổ sung tiếp đầu ngữ “dyo” vào tên nhóm mới của PV theo bảng chữ cái Hylap như: dyodelta. Như vậy, có khoảng trên 200 type PV đã được tìm thấy.



Hình 1. Cây sơ đồ của 189 loại Papillomavirus [19].

[Nguồn: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii>]

2.2 Tình hình nhiễm HPV ở sinh dục nữ trên thế giới

Tỷ lệ nhiễm HPV chung ở phụ nữ trên thế giới là 11,7%, dao động từ 9,4% ở khu vực Châu Á đến 11,5% khu vực Châu Mỹ, 14,2% ở khu vực Châu Âu và cao nhất là ở Châu

Phi với tỷ lệ 21,1% [23]. Tỷ lệ nhiễm HPV thay đổi theo cấu trúc địa lý thế giới, tiểu vùng địa lý, tuổi trung bình của phụ nữ, thời gian, phương pháp xét nghiệm HPV.

- **Nhiễm HPV theo tuổi:** Nhiễm HPV rất thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Hiện tại, trên thế giới có khoảng 630 triệu người nhiễm HPV, trong đó phụ nữ mắc nhiều hơn nam giới [29]. Trong 1 phân tích tổng hợp 194 nghiên cứu trên 1.016.719 phụ nữ ở 5 châu lục trên thế giới [23] có kết quả tế bào học cổ tử cung bình thường, tác giả ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV chung là 11,7% (khoảng tin cậy (KTC) 95%: 11,6%-11,7%). Trong đó sự phân bố về tỷ lệ nhiễm khác nhau giữa các châu lục như Châu Mỹ Latinh và Caribbean 35,4%; Đông Phi 33,6%, Đông Âu 21,4%, Đông Nam Á 14% là những khu vực có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất. Tuy nhiên, có sự khác biệt đáng kể trong các ước tính, không chỉ giữa các khu vực mà còn giữa các quốc gia và giữa các nghiên cứu trong cùng khu vực. Ở Châu Mỹ và Châu Phi nhóm tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là < 25 tuổi và sự phục hồi thường gặp ở độ tuổi > 45 tuổi. Trong khi ở Trung Mỹ và Nam Mỹ nhóm tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất > 40 tuổi còn ở Tây Phi là > 55 tuổi.

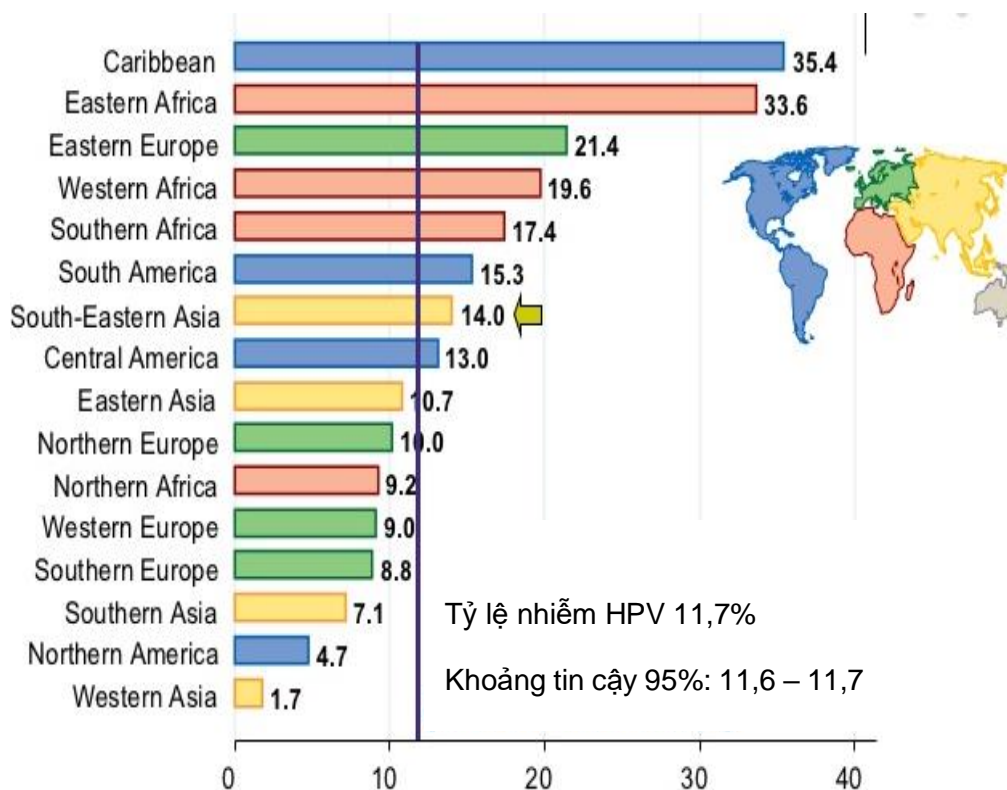
Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm HPV theo khu vực trên thế giới [23]

Khu vực	Nước	p thô (%)	p ^{hc} (%)
Thế giới		7,2	11,7
Các nước kém phát triển*		14,3	11,8
Các nước phát triển**		6,2	11,3
Châu Phi		21,3	21,1
Bắc Phi	Tunisia, Morocco, Egypt, Algeria	10,9	9,2
Cận Sahara		22,5	24
Đông Phi	Zimbabwe, Mozambique, Kenya	33,6	33,6
Nam Phi	South Africa	21	17,4
Tây Phi	Senegal, Nigeria, Guinea, Gambia, Cote d'Ivoire	21,5	19,6
Châu Mỹ		5,7	11,5
Mỹ Latinh và Caribbean		17,2	16,1
Caribbean	Trinidad and Tobago	35,4	35,4
Trung Mỹ	Mexico, Honduras, Guatemala, Costa Rica, Belize	20,6	13
Nam Mỹ	Peru, Paraguay, Colombia, Chile, Brazil, Argentina	13,2	15,3
Bắc Mỹ	United States, Greenland, Canada	4,8	4,7
Châu Á		10,9	9,4
Đông Á	Mongolia, South Korea, Japan, China	12,6	10,7
Nam Á	India	7,9	7,1
Đông Nam Á	Vietnam, Thailand, Philippines, Indonesia	8,4	14
Tây Á	Turkey, Bahrain	2,2	1,7
Châu Âu		9,7	14,2
Đông Âu	Russian Federation, Poland, Hungary, Belarus, Latvia	22,3	21,4
Bắc Âu	United Kingdom, Sweden, Norway, Lithuania, Ireland, Finland, Denmark	10,8	10
Nam Âu	Spain, Italy, Greece, Croatia	9,2	8,8

Khu vực	Nước	p thô (%)	p ^{hc} (%)
Tây Âu	Switzerland, Netherlands, Germany, France, Belgium	7,3	9

*Châu Phi, Châu Mỹ (trừ Bắc Mỹ), Caribbean, Trung Mỹ, Nam Mỹ, Châu Á (trừ Nhật Bản) và Châu Đại Dương (trừ Úc và New Zealand).

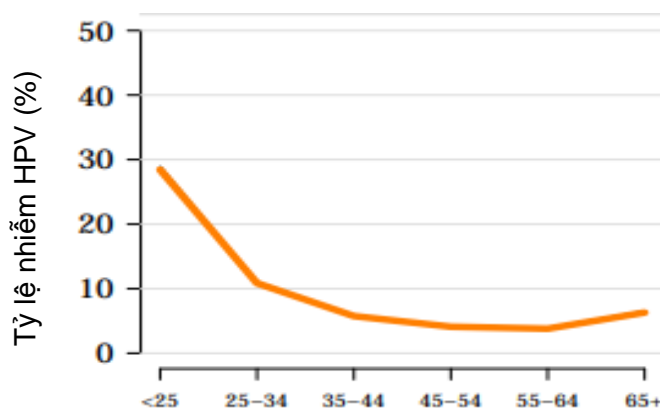
** Bắc Mỹ, Châu Âu, Nhật Bản, Úc và New Zealand.p^{hc}: p hiệu chỉnh: tỷ lệ nhiễm HPV được chuẩn hóa theo cấu trúc địa lý thế giới, tiểu vùng địa lý, tuổi trung bình của phụ nữ, năm kết thúc nghiên cứu, phương pháp xét nghiệm HPV, tỷ lệ các loại HPV nguy cơ cao được thử nghiệm, tỷ lệ các loại HPV nguy cơ thấp được thử nghiệm và phân cụm.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trên thế giới [23]

[Nguồn: NarendraMalhotra/cancer-cervix-burden-of-hpv]

Trong khi A. Bardina [11] báo cáo tỷ lệ nhiễm HPV là 16,6% ở phụ nữ, tỷ lệ lần lượt ở phụ nữ có và không có bất thường ở CTC là 65,7% và 14,4%. Tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất (24,2%) ở phụ nữ 25 - 34 tuổi, trong đó đáng chú ý là phụ nữ chưa kết hôn (37,3%). Tỷ lệ nhiễm HPV giảm xuống còn 8,6% ở độ tuổi 55.

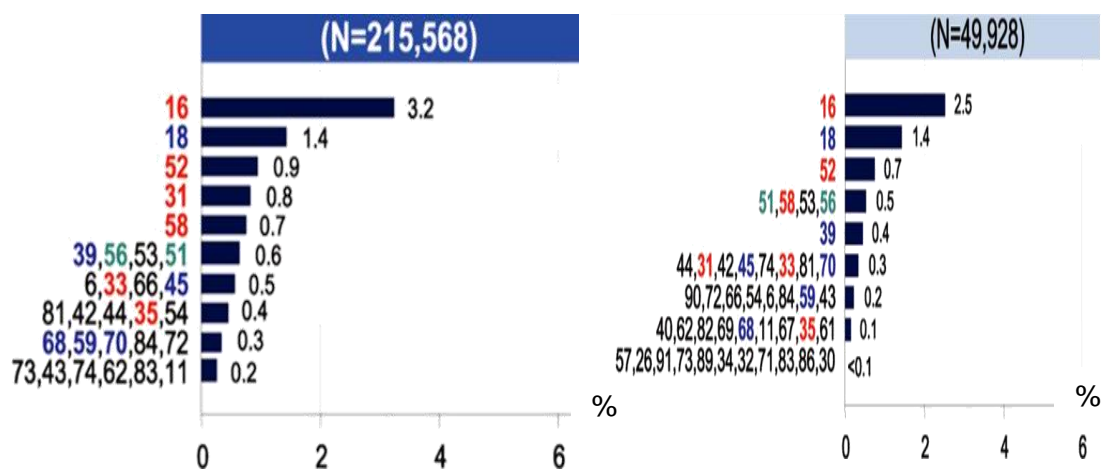


Biểu đồ 2. Tỷ lệ nhiễm HPV theo nhóm tuổi trên thế giới [13]

[Nguồn: [sciencedirect.com/science/article/abs/pii](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii)]

Theo báo cáo của ICO/IARC - Trung tâm thông tin về HPV và ung thư năm 2019 [13], tỷ lệ nhiễm HPV khác nhau ở các vùng trên thế giới. Tỷ lệ nhiễm HPV chung trên thế giới ở phụ nữ có tế bào học cổ tử cung bình thường là 3,8%; các nước Châu Phi 3,7% (KTC 95%: 3,5 - 4,1); Châu Mỹ 4,5% (KTC 95%: 4,4 - 4,6); Châu Á 3,4% (KTC 95%: 3,3 - 3,5); Châu Âu 3,8% (KTC 95%: 3,7 - 3,9); Châu Đại Dương 8,3% (KTC 95%: 7,4 - 9,7). Đồng thời, tỷ lệ nhiễm HPV giảm dần theo tuổi ở những phụ nữ có cổ tử cung bình thường, cao nhất là nhóm < 25 tuổi, kể đến là nhóm 25 – 34 tuổi, bình nguyên ở nhóm 35 – 44 tuổi, giảm dần ở nhóm 45 – 54 tuổi và thấp nhất ở nhóm 65 tuổi.

- **Nhiễm HPV theo type:** Một nghiên cứu với qui mô lớn của ICO/IARC [13] cho thấy 90% các trường hợp nhiễm HPV là do 8 type HPV phổ biến gây ra, xếp theo thứ tự tần suất giảm dần là HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35. A. Bardina [11] báo cáo 10,8% phụ nữ bị nhiễm 1 type và 4,6% bị nhiễm nhiều type HPV cùng lúc. Tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao là 11,3% so với các loại nguy cơ thấp (9,8%). Các loại nguy cơ cao phổ biến nhất ở phụ nữ không có bất thường cổ tử cung là HPV 16 (2,8%), 56 (1,8%), 45 (1,5%), 31 (1,3%) và 52 (1,3%). Ngoài ra tác giả cũng báo cáo nguy cơ nhiễm HPV tăng lên gấp 3,3 lần (khoảng tin cậy 95%: 1,6 - 6,8) ở những phụ nữ mà bạn tình của họ có QHTD với nhiều người.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ nhiễm các type HPV trên thế giới (A) và Châu Á (B) [23]

[Nguồn: academic.oup.com/jid/article]

Theo Laia Bruni [23] ghi nhận có 5 type HPV nhiễm phổ biến nhất trên thế giới thuộc nhóm nguy cơ cao là HPV 16 (3,2%), HPV 18 (1,4%), HPV 52 (0,9%), HPV 31 (0,8%) và HPV 58 (0,7%). Còn HPV 6 là loại có nguy cơ thấp thường gặp nhất ở châu Mỹ (0,9% và 2,0% ở Latin và Bắc Mỹ) nhưng ít gặp hơn châu Á (0,2%). Ở Châu Phi, HPV 6 có tỷ lệ lưu hành là 0,8%, tương tự như các loại HPV 83, 72, 70 và 51. So với các loại khác, HPV 31 đặc biệt phổ biến ở khu vực Châu Âu (2,3%), HPV 52 phổ biến ở Bắc Mỹ (2,1%), Châu Phi (2,4%), Châu Á (0,7%), HPV 45 rất hiếm gặp (0,5%) (Biểu đồ 4). Nhìn chung các type HPV thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với các type nguy cơ thấp như HPV type 6, 11, 42, 43, 44, ... (0,2- 0,5%). Theo bản đồ dịch tễ chung của thế giới, ở khu vực Châu Á, tỷ lệ phụ nữ nhiễm các type HPV thuộc nhóm nguy cơ cao cũng chiếm tỷ lệ cao so với các type HPV thuộc nhóm nguy cơ thấp, đặc biệt là HPV 16, 18 lần lượt chiếm 2,5%; 1,4%.

Theo Doudja Hammouda [16] tỷ lệ nhiễm HPV trong dân số nói chung là 6,3% trong đó 4,0% phụ nữ nhiễm các type nguy cơ cao, không có sự thay đổi đáng kể theo tuổi. Kết quả dương tính với HPV là cao hơn đáng kể ở những phụ nữ đã ly hôn, những phụ nữ trong các cuộc hôn nhân đa thê và những người báo cáo có chồng ngoại tình hoặc quan hệ tình dục với nhiều người. HPV 16, 18 chiếm 15% phụ nữ dương tính với HPV trong dân số nói chung. Điều này cho thấy nhiễm trùng HPV ở những người phụ nữ đã kết hôn ở Algeria thấp hơn nhiều so với châu Phi cận Sahara và cũng thấp hơn so với phần lớn các nước phát triển. Theo Ville N. Pimenoff [29] nhiễm đa type HPV gặp trong khoảng 6 - 8% các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn trên toàn thế giới. Phân tích theo cặp cho thấy các cặp HPV 16| 74, HPV 31| 33, HPV 31| 44, HPV 33| 44 và HPV 45| 70 thường xuyên được tìm thấy cùng nhau so với bất kỳ loại phối hợp HPV nào khác. Ngược lại, các cặp HPV 16| 31, HPV 16| 45, HPV 16| 51 và HPV 18| HPV 45 ít được tìm thấy hơn. HPV 16 là loại thường gặp nhất (58,4%), HPV 18 (21,0%) và HPV 45 (18,9%). Theo phân loại virus, Alpha-9 HPV gồm HPV 16 hiện diện 86,5% trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn, trong khi Alpha-7 gồm HPV 18 có liên quan đến 44,6% các trường hợp. Theo Bruni [13] tỷ lệ nhiễm HPV 16 ở những phụ nữ có cổ tử cung bình thường trên thế giới là 3,9%; ở những nước kém phát triển là 3,8%; sau HPV type 16 và type 18, sáu loại HPV phổ biến nhất là như nhau ở tất cả

các khu vực trên thế giới, cụ thể là các type: 31, 33, 35, 45, 52 và 58. Theo báo cáo gần đây của Wenting Wu [30] nghiên cứu trên 16.693 bệnh nhân ngoại trú ghi nhận tỷ lệ 16,64% trường hợp nhiễm HPV trong đó 13,04% nhiễm đơn type và 3,6% nhiễm đa type với 13 type HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 và 68). Như vậy, mặc dù ở các khu vực khác nhau trên thế giới nhưng nhìn chung các type HPV nhiễm chủ yếu vẫn là các type nguy cơ cao như type 16, 18, 31, 33, 35 đồng thời tình trạng nhiễm đa type ngày càng có khuynh hướng gia tăng.

2.3 Tình hình nhiễm HPV sinh dục nữ ở Việt Nam

- Tỷ lệ nhiễm HPV

Tại Việt Nam tỷ lệ nhiễm HPV dao động 0,9 – 12% [5]; có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm giữa các nhóm tuổi, vùng miền khác nhau cũng như ở những đối tượng phụ nữ khác nhau và khu vực cũng như tùy vào nghiên cứu tại cộng đồng hay bệnh viện. Trần Thị Lợi [7] ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Hồ Chí Minh là 10,84%, tỷ lệ nhiễm HPV type nguy cơ cao chiếm 9,1% và 1,74% trường hợp nhiễm type nguy cơ thấp; nhiễm đơn type là 69,64%; nhiễm 2 type là 26,19%; nhóm HPV nguy cơ cao có type 16 chiếm 55,95%, type 18 là 38,1%, 11,13% là type 58; nhóm HPV nguy cơ thấp có type 11 chiếm tỷ lệ cao nhất 4,76%. Đồng thời, Hà Nguyên Phương Anh [1] báo cáo tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ Hà Nội mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục là 17,27%; trong đó nhiễm đơn type 64,55%; nhiễm 2 type 28,18% và 7,27% nhiễm từ 3 type trở lên. Trong khi đó, tỷ lệ nhiễm HPV ở gái mại dâm thành phố Hải Phòng [6] lại rất cao 51,1%; chiếm 60,5% phụ nữ < 25 tuổi; 53,4% ở những phụ nữ có tiêm chích ma túy; các type nguy cơ cao được báo cáo là 75,87%; type nguy cơ thấp 16,5%; chưa xác định nguy cơ chiếm 7,63%. Theo Trần Ngọc Dung [3] tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ là 6,64% trong đó tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ thành thị là 8,65%; ở phụ nữ nông thôn là 4,4%; 100% phụ nữ nghiên cứu nhiễm type HPV nguy cơ cao, trong đó tỷ lệ phân bố các type HPV từ cao đến thấp là type 52 (29%), type 16 (16%), type 51 (13%); type 39 (8%), các type 18, 56, 58 đồng tỷ lệ 7%, type 35 chiếm 5%, các type còn lại từ 1-2%. Phần lớn các phụ nữ nhiễm đơn type (83,53%). Theo thống kê của Nguyễn Vũ Quốc Huy [5] báo cáo trong Hội nghị Phụ Sản Miền Trung – Tây Nguyên cho thấy tỷ lệ lưu hành nhiễm HPV trong cộng đồng dân cư ở Việt Nam dao động từ 0,9% đến 12% ở phụ nữ có tế bào học bình thường.

Sự dao động về tỷ lệ nhiễm HPV tùy theo địa phương nhưng nhìn chung tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ Việt Nam vẫn nằm trong tỷ lệ nhiễm chung trên thế giới. Khu vực thành phố Hồ Chí Minh có tỷ lệ nhiễm HPV (10,8-12%) cao hơn nhiều so với các khu vực khác trong cả nước (0,9 - 6,4%). Như vậy, tỷ lệ nhiễm HPV trong cộng đồng không cao. Trong khi đó, tỷ lệ nhiễm HPV tại bệnh viện lại rất cao dao động từ 55,4-74,3%. Đặc biệt là những phụ nữ có tổn thương cổ tử cung ở mức độ tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN- Cervical Intraepithelial Neoplasm) trên kết quả mô bệnh học cho kết quả nhiễm cao nhất 74,3%. Mặt khác những trường hợp phụ nữ có kết quả soi cổ tử cung bất thường khi xét nghiệm tìm sự hiện diện của HPV cũng cho ra tỷ lệ khá cao 55,4%. Ngoài ra, tùy đối tượng nghiên cứu mà tỷ lệ nhiễm HPV cũng khác nhau, tỷ lệ nhiễm HPV rất cao (17,27 -53,4%) ở những đối tượng nguy cơ cao như gái mại dâm, tiêm chích ma túy, đang mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục,... Trong khi tỷ lệ nhiễm HPV trong dân số không nguy cơ thì dao động từ 6,6%-10,8% phù hợp với tỷ lệ nhiễm chung trên thế giới. Kết quả này cũng tương tự với thống kê của Trung tâm thông tin ICO/IARC về HPV và ung thư về tình hình nhiễm HPV

tại Việt Nam vào ngày 12/6/2019 [12] ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV trong dân số những phụ nữ có kết quả tế bào học cổ tử cung bình thường có tỷ lệ dao động từ 2,5 – 10,2%.

- Tỷ lệ nhiễm các type HPV

Tỷ lệ nhiễm HPV thay đổi theo từng vùng địa lý và theo từng năm, dao động từ 6,64-19,97% trong những nghiên cứu tại cộng đồng. Trong khi đó tỷ lệ nhiễm HPV ở những đối tượng nguy cơ cao như phụ nữ mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục, gái mại dâm, ...chiếm tỷ lệ rất cao (32,9-55,4%). Trong tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ nhiễm các type nguy cơ cao chiếm đa số (41-100%). Trong các type HPV thuộc nhóm nguy cơ cao nhìn chung tỷ lệ nhiễm các type HPV 16, 18 rất cao. Như vậy các type HPV 16,18 là những type HPV lây nhiễm chủ yếu ở cơ quan sinh dục nữ.

Bảng 2. So sánh tỷ lệ nhiễm các type HPV

Tác giả	Năm	Tỷ lệ nhiễm (%)	Nguy cơ cao (%)	Genetype		Nguy cơ thấp (%)
				16	18	
Trần Thị Lợi	2010	10,84	83,9	55,95	38,1	16,1
Trương Quang Vinh	2010	55,4*	92,7	39,9	22,8	7,3
Lục Thị Vân Bích	2011	19,97	63,57	21,08	27,87	15,89
Hoàng Thị Thanh Huyền	2014	51,1**	75,87	12,53	6,5	16,5
Hà Nguyên Phương Anh	2015	32,9**	40,9	10,56	10,56	59,1
Trần Ngọc Dung	2016	6,64	100	16	7	-

*. Tỷ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ có tổn thương tiền ung thư, ung thư.

**. Tỷ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ nguy cơ cao: gái mại dâm, mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Bảng 3. So sánh tỷ lệ nhiễm số type HPV

Tác giả	Năm	Nhiễm đơn type (%)	Nhiễm đa type (%)
Trần Thị Lợi	2010	69,64	30,36
Trương Quang Vinh	2010	46,7	53,3
Hoàng Thị Thanh Huyền	2014	32,11	67,89
Hà Nguyên Phương Anh	2015	64,55	35,45
Trần Ngọc Dung	2016	83,53	16,47

Tỷ lệ nhiễm đơn type HPV trong các nghiên cứu thường chiếm nhiều hơn 50% trường hợp so với nhiễm từ 2 type HPV trở lên. Riêng Trương Quang Vinh nghiên cứu trên đối tượng có tổn thương tiền ung thư, ung thư cổ tử cung thì tác giả ghi nhận tỷ lệ nhiễm đa type 53,3% cao hơn nhiễm đơn type (46,7%) có thể do những phụ nữ nhiễm đa type HPV thì nguy cơ bệnh ung thư cổ tử cung cao hoặc là những phụ nữ có tổn thương cổ tử cung tiền ung thư, ung thư thì nguy cơ nhiễm nhiều type HPV hơn nên khi xét nghiệm tìm sự hiện diện của HPV vô hình chung ghi nhận tỷ lệ nhiễm đa type cao nhiễm đa type. Tương tự, Hoàng Thị Thanh Huyền cũng báo cáo tỷ lệ nhiễm đa type cao gấp đôi nhiễm đơn type (67,89 % so với 32,11%) do tác giả nghiên cứu trên những phụ nữ là gái mại dâm – quan hệ tình dục với nhiều bạn tình- nên nguy cơ nhiễm nhiều type HPV, tác giả đã phân lập được 630 chủng HPV trên 245 mẫu nhiễm HPV. Như vậy trung bình 1 phụ nữ nhiễm 2,5 type HPV.

Theo kế hoạch hành động quốc gia của Vụ Sức khỏe Bà mẹ trẻ em - Bộ Y tế về việc dự phòng và kiểm soát ung thư cổ tử cung giai đoạn 2016- 2025 [2] ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV ở thành phố Hồ Chí Minh luôn cao gấp 4-5 lần so với Hà Nội. Về các type nhiễm thì

thành phố Hồ Chí Minh có nhiều type HPV nhiễm hơn Hà Nội nhưng type HPV nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung thì ở Hà Nội lại nhiều hơn thành phố Hồ Chí Minh.

2.4 Các biện pháp phòng nhiễm HPV

- **Vaccin:** Vaccin ngừa HPV là các vaccin giúp chống lại viêm nhiễm của virus papilloma ở người. Vaccin này có hiệu quả trong việc bảo vệ chống lại 90% trường hợp nhiễm HPV và các bệnh liên quan đến HPV, chẳng hạn như mụn cóc sinh dục, CIN và ung thư cổ tử cung [25]. Hiện tại, có ba loại vaccin HPV dự phòng được cấp phép: Gardasil được cấp phép vào năm 2006 chỉ định để phòng ngừa mụn cóc sinh dục, các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản, và ung thư cổ tử cung ở phụ nữ và nam giới từ 9-26 tuổi cho các type HPV 6, 11, 16, 18; tuy nhiên, giá thành của Gardasil khá đắt. Do đó, để nhằm tiết kiệm chi phí cho việc tiêm ngừa vaccine. Năm 2009 với sự ra đời của Cervarix được chỉ định để phòng ngừa các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản và ung thư cổ tử cung ở phụ nữ cho các type HPV 16, 18 là cứu cánh cho những đối tượng có điều kiện kinh tế khiêm tốn. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu dịch tễ sau này cho thấy theo thời gian thì tình trạng nhiễm đa type HPV kể cả các type HPV nguy cơ cao và thấp có khuynh hướng ngày càng tăng nên sự ra đời của Gardasil 9 vào năm 2014 chỉ định để phòng ngừa mụn cóc sinh dục, các tổn thương tiền ung thư hoặc loạn sản, và ung thư cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và hậu môn ở phụ nữ và nam giới từ 9-45 tuổi cho các type HPV 6,11, 16,8, 31, 33, 45, 52, 58 đã giúp giải quyết một phần nào bài toán học búa này. Các nhà nghiên cứu cho rằng tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung sẽ hầu như được loại bỏ ở những quốc gia mà tỷ lệ tiêm ngừa vaccine HPV được thực hiện thường qui cho tất cả các trẻ em gái từ độ tuổi 12 - 13. Việc thực hiện tiêm ngừa vaccine HPV ngày càng phổ biến trên thế giới. Năm 2017, có khoảng 91 quốc gia đã thực hiện các chương trình tiêm chủng HPV. Đến năm 2019, con số này đã tăng lên hơn 100 quốc gia. Tuy nhiên chi phí vaccin là một vấn đề cần được quan tâm ở một số nước đang phát triển có nền kinh tế nghèo hoặc trung bình do giá thành của vaccine. Theo thống kê của Gregory D. Zimet [18] có 14% các quốc gia thu nhập thấp/ trung bình có chương trình vaccin HPV, so với 55% của các nước thu nhập cao/ trung bình cao thực hiện chương trình tiêm ngừa vaccine HPV.

- Lịch tiêm ngừa:

Bảng 4. Lịch tiêm ngừa vaccine theo FDA* [15]

Nhà sản xuất	Merck		GlaxoSmithKline
Tên vaccin	Quadrivalent	Nonavalent	Bivalent
Type HPV	6, 11, 16, 18,	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	16,18
Số liều	3	3	3
Thời điểm tiêm	0, 2, 6 tháng	0, 2, 6 tháng	0, 1, 6 tháng

* Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration-FDA).

Theo FDA [15] lịch tiêm ngừa của vaccine HPV là 3 liều cho tất cả trẻ gái từ 9-17 tuổi, tùy loại vaccine của các nhà sản xuất khác nhau mà thời điểm tiêm nhắc sẽ khác nhau. Tuy nhiên, theo tổ chức y tế thế giới khuyến cáo thực hiện tiêm vaccin lịch trình 2 liều cho những trẻ gái tuổi 9 - 15 với thời điểm cách nhau ít nhất 6 tháng và lịch trình 3 liều cho những phụ nữ lớn tuổi hơn với liệu trình 0-6-60 tháng.

Trong khi đó, vaccin phòng ngừa virus HPV được cấp phép sử dụng tại Việt Nam là Gardasil (Mỹ) và Cervarix (Bi). Lịch tiêm ngừa tại Việt Nam được khuyến cáo cho trẻ gái

và phụ nữ từ 9-26 tuổi với liệu trình 3 mũi trong vòng 6 tháng. Riêng đối với Gardasil 9: các trẻ gái từ 9-14 tuổi có thể thực hiện liệu trình 2 liều với khoảng cách từ 6-12 tháng hoặc liệu trình 3 liều trong vòng 6 tháng.

Bảng 5. Lịch tiêm ngừa vaccine ở Việt Nam [20]

Nhà sản xuất	GlaxoSmithKline	Merck Sharp and Dohm	
Tên vaccin	Cervarix	Gardasil 4	Gardasil 9
Type HPV	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18,31,33, 45,52,58
Số liều	3	3	2 - 3
Thời điểm tiêm	0, 1, 6 tháng	0, 2, 6 tháng	0, 2, 6 tháng
Đối tượng tiêm	Phụ nữ 10 - 25 tuổi	Phụ nữ 9 - 26 tuổi	9 – 14 tuổi: 2 - 3 liều (0, 6) ≥ 15 - 26 tuổi: 3 liều

Các chương trình tiêm chủng và chiến dịch giáo dục HPV có sự khác biệt rõ rệt giữa các quốc gia. Mặc dù vaccin đã chứng minh hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa nhiễm HPV và các tổn thương tiền ung thư tiến triển thành ung thư, nhưng vaccin này đã được thực hiện ở mức độ khiêm tốn và tỷ lệ hoàn thành tiêm vaccin còn khá thấp. Tại Việt Nam, mặc dù thuốc tiêm ngừa HPV đã được cấp phép sử dụng với 3 loại thuốc là: Cervarix, Gardasil 4 và Gardasil 9 nhưng việc tiêm ngừa tại Việt Nam trong những nghiên cứu gần đây không cao. Theo Lê Văn Hội (2019) [4] nghiên cứu tại trường Đại học Y Hà Nội báo cáo kết quả 76,7% sinh viên chưa được tiêm ngừa vaccine HPV để ngừa ung thư cổ tử cung; Lý do chưa tiêm vaccin là do giá thành cao chiếm tỷ lệ cao nhất (64,5%). Đặc biệt là mặc dù có 69,3% sinh viên đạt điểm kiến thức về HPV nhưng tỷ lệ sinh viên có kiến thức đạt về vaccin ngừa ung thư cổ tử cung lại rất thấp (17,2%). Đồng thời, tác giả cũng cho rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sinh viên có kiến thức đạt về HPV và vaccin phòng chống ung thư cổ tử cung giữa các đối tượng khác nhau. Tương tự, nghiên cứu của Trần Tú Nguyệt [8] về tiêm vaccine HPV ngừa ung thư cổ tử cung ở phụ nữ tại thành phố Cần Thơ báo cáo tỷ lệ phụ nữ có kiến thức đúng khá thấp 27,2%; tỷ lệ phụ nữ kiến thức chưa đúng là 72,8%; tỷ lệ học sinh/sinh viên có kiến thức chưa đúng là 60,5%. Tương tự, một nghiên cứu tại Singapore của Tahir Mehmood Khan [28] báo cáo có tới 90,2% phụ nữ chưa được tiêm ngừa HPV; trong đó có 41,7% không có ý định tiêm ngừa HPV và 26,9% người trong số họ cho rằng thiếu thông tin là rào cản lớn đối với việc tiêm ngừa HPV. Theo Sevgül Dönmez [26] nghiên cứu trên 690 nữ sinh viên điều dưỡng từ 5 trường đại học lớn ở Thổ Nhĩ Kỳ báo cáo tỷ lệ tiêm ngừa vaccine HPV chỉ có 2,8%; đa số sinh viên chưa từng nghe về vaccine HPV chiếm tỷ lệ cao 82,6%. Điều này cho thấy, tỷ lệ tiêm ngừa vaccine HPV còn rất hạn chế trong dân số nói chung ngay cả với đội ngũ là sinh viên y khoa mà nguyên nhân chủ yếu là do thiếu kiến thức.

- Các chương trình sàng lọc

Từ thập niên 50 của thế kỷ trước, nhờ phát minh của Papanicolaou, việc tầm soát ung thư cổ tử cung bằng phết tế bào cổ tử cung (gọi tắt là PAP) ra đời, đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng độ nhạy của PAP chỉ khoảng 50%, cao nhất là 70%, nghĩa là âm tính giả từ 30 - 50%. Do đó, có những bệnh nhân tuy vẫn được sàng lọc mà vẫn không phát hiện ra bệnh. Nhằm bù trừ tính kém nhạy, và ung thư cổ tử cung là một bệnh tiến triển chậm qua nhiều năm tháng nên PAP được lập lại thường xuyên, mỗi hai hoặc mỗi ba năm một lần. Đến năm 1976 Harald Zur Hausen, nhà virus học đã công bố giả thuyết Human Papillomavirus có thể là nguyên nhân quan trọng gây ra ung thư cổ tử cung, và đến những năm 1983-1984 ông xác định được đó là hai type HPV 16, 18. Phát minh của Hausen mở ra

một kỹ nguyên mới trong chiến lược dự phòng ung thư cổ tử cung với dự phòng cấp 1: vaccin HPV và dự phòng cấp 2: tầm soát ung thư cổ tử cung bằng cách phát hiện DNA-HPV. Độ nhạy của các xét nghiệm tìm DNA-HPV lên tới 90 - 95% [14]. Điểm đáng chú ý là có thể phát hiện tình trạng nhiễm HPV trước khi có những biểu hiện bất thường trên tế bào, những đối tượng nhiễm HPV sẽ được theo dõi chặt chẽ nhờ đó sẽ được chẩn đoán và điều trị bệnh sớm hơn.

Tại các nước đang phát triển, xét nghiệm HPV cũng được coi là một giải pháp “ưu việt” cho việc sàng lọc ung thư cổ tử cung. Xét nghiệm HPV dương tính sẽ giúp phân định được nhóm đối tượng nguy cơ ung thư cổ tử cung và từ đó để tiếp tục thực hiện các phương tiện chẩn đoán tiếp theo. Tại Việt Nam, trong những năm gần đây, tại một số tỉnh, thành phố cũng đã bắt đầu thực hiện sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm HPV cho những đối tượng có yêu cầu, những phụ nữ có xét nghiệm HPV dương tính được khuyến cáo xét nghiệm tế bào học đều đặn.

Ngày 8/1/2015 Hội Soi Cổ Tử Cung và Bệnh Học Cổ Tử Cung (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: ASCCP), và Hội Ung Thư Phụ Khoa (Society of Gynecologic Oncology: SGO) đưa ra hướng dẫn lâm sàng về sàng lọc ung thư cổ tử cung [21]:

- HPV là xét nghiệm đầu tay trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho những phụ nữ có quan hệ tình dục được thực hiện bắt đầu từ 25 tuổi.

- Những phụ nữ có kết quả HPV (-) sẽ được xét nghiệm lại sau ít nhất 3 năm.

- Những phụ nữ có kết quả HPV (+) với týp 16 hoặc 18 sẽ được soi cổ tử cung.

- Những phụ nữ có kết quả HPV (+) với 12 type nguy cơ cao khác sẽ được làm PAP.

Theo khuyến cáo của Novack [22] - textbook phụ khoa năm 2019: những phụ nữ có quan hệ tình dục nên xét nghiệm thường qui tìm sự hiện diện của HPV bắt đầu sau tuổi 30. Do đó, việc sàng lọc sớm tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ sẽ giúp giảm nguy cơ ung thư cổ tử cung ở phụ nữ.

III. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Một số vấn đề nghiên cứu có thể triển khai tại địa phương như:

1. Khảo sát về kiến thức, thái độ, thực hành tiêm ngừa vaccine HPV của phụ nữ tại địa phương để từ đó đưa ra các giải pháp nhằm nâng cao kiến thức, sự hiểu biết cho người dân trong cộng đồng nói chung và phụ nữ nói riêng về việc nhiễm HPV: nguy cơ, đường lây truyền, cách phòng ngừa, ...

2. Nghiên cứu xác định tỷ lệ tiêm vaccine HPV ở phụ nữ cũng như tìm ra một số yếu tố nào tác động đến việc không tiêm vaccine HPV ngừa ung thư cổ tử cung. Dựa vào các kết quả nghiên cứu sẽ giúp cho các nhà quản lý có kế hoạch cũng như chính sách hỗ trợ cho vấn đề tiêm vaccine ngừa HPV ở phụ nữ trẻ.

IV. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV trên thế giới dao động từ 9,4- 21,4% tùy theo cấu trúc địa lý, các loại HPV nguy cơ được thử nghiệm và phân cụm cũng như lối sống, hành vi của người phụ nữ nhưng nhìn chung tỷ lệ này không giảm theo thời gian. Đặc biệt là tỷ lệ nhiễm HPV cao ở những quốc gia có nền kinh tế đang phát triển hoặc kém phát triển. Ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HPV cũng nằm trong giới hạn nhiễm chung trên thế giới và có khuynh hướng ngày càng nhiều phụ nữ nhiễm các type HPV thuộc nhóm nguy cơ cao và nhiễm đa type HPV.

Việc nhận thức về nhiễm trùng và lây truyền Human Papillomavirus có thể giúp ngăn ngừa sự lây lan của HPV thông qua việc sửa đổi hành vi, hạn chế sự lây truyền virus. Do đó, người phụ nữ đã có QHTD ngoài việc hạn chế những hành vi nguy cơ lây nhiễm HPV còn cần phải tầm soát nhiễm HPV thường xuyên đặc biệt là sau tuổi 30 để phát hiện sớm nguy cơ nhiễm HPV. Còn đối với những trẻ em gái và phụ nữ trẻ (từ 9-26 tuổi) nên thực hiện chương trình tiêm ngừa vaccine HPV để giúp phòng ngừa nhiễm HPV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Nguyên Phương Anh (2015), *Nhiễm human papillomavirus trên bệnh nhân bị nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục và tác dụng của Cimetidin trong phòng tái phát bệnh sùi mào gà*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
2. Bộ Y Tế (2019), Quyết định về việc phê duyệt tài liệu “đề án thí điểm sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung và xử trí tại một số tỉnh giai đoạn 2019-2025”, Số: 3877/QĐ-BYT, ngày 29 tháng 8 năm 2019.
3. Trần Ngọc Dung và cộng sự (2016), *Nghiên cứu tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ bằng kỹ thuật PCR*. Sở Khoa học – Công nghệ thành phố Cần Thơ.
4. Lê Văn Hội (2019), *Kiến thức, thái độ, thực hành tiêm vắc xin phòng ung thư cổ tử cung của sinh viên nữ khối y học dự phòng Trường Đại Học Y Hà Nội năm 2019*. Luận văn thạc sĩ y tế công cộng, Đại Học Y Hà Nội.
5. Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), Sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm HPV: Tại sao? Ai? Thế nào? *Hội nghị Phụ Sản Miền Trung - Tây Nguyên mở rộng*, lần thứ VII.
6. Hoàng Thị Thanh Huyền (2014), *Xác định tỷ lệ nhiễm và Genotype của HPV trên gai mại dâm tại Hải Phòng - Việt Nam*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
7. Trần Thị Lợi và cộng sự (2010), *Khảo sát giá trị của xét nghiệm PAP và VIA trong tầm soát nhiễm HPV và tổn thương tiền ung thư cổ tử cung*. Sở Khoa học và Công Nghệ thành phố Hồ Chí Minh.
8. Trần Tú Nguyệt (2021), *Nghiên cứu kiến thức thái độ, thực hành tiêm vắc xin HPV phòng ngừa ung thư cổ tử cung ở phụ nữ 15-49 tuổi tại thành phố Cần Thơ năm 2020- 2021*. Tạp chí Y Dược Cần Thơ, (43), tr. 264 -271.
9. Anna-Barbara Moscicki (2007), HPV infections in adolescents, *Disease Markers* 23 229–234. *Journal of Cancer*, 127(12), pp. 2831–2840.
10. R. Aoki, B. M Clanner-Engelshofen, S. Charnowski *et al.* (2019), Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. doi: 10.1111/jdv.15547.
11. A. Bardina, S. Vaccarellab, G.M. Cliffordb *et al.* (2008), Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *European journal of cancer*, 44, pp. 557 – 564.
12. Bruni L, Albero G, Serrano B *et al.* (2019), *Human Papillomavirus and Related Diseases Report, Viet Nam*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, HPV Information Centre.
13. Bruni L, Albero G, Serrano B *et al.* (2019), *Human Papillomavirus and Related Diseases Report*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, HPV Information Centre.
14. Burd EM (2003), Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Review*, 16(1), pp. 1-17.
15. Claudia Robles, María de la Luz Hernández, Maribel Almonte (2018), Alternative HPV vaccination schedules in Latin America. *Artículo de revision*, 60, pp. 693-702.
16. Doudja Hammouda, Gary M. Clifford, Sophie Pallardy *et al* (2011), Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria. *International Journal of Cancer*, 128, pp. 2224–2229.

17. Ethel – Michele de Villiers, Claude Fauquet, Thomas R. Broker *et al.* (2004), Classification of Papillomaviruses. *Virology*, 324, pp: 17-27.
18. Gregory D. Zimet, Beth E. Meyerson, Tapati Dutta *et al.* (2020), Political and public responses to human papillomavirus vaccination. *Human Papillomavirus*, Proving and Using a Viral Cause for Cancer, pp. 363-377. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814457-2.00022-2>.
19. Hans-Ulrich Bernard, Robert D. Burk, Zigu Chen, *et al.* (2010), Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401 (1), pp. 70-79.
20. [https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/lieu-tiem-vac-xin-hpv-cervarix - vagardasil/](https://www.vinmec.com/vi/tin-tuc/thong-tin-suc-khoe/lieu-tiem-vac-xin-hpv-cervarix-vagardasil/) cập nhật ngày 20/07/2022.
21. Huh WK, *et al.* (2015), Use of primary high risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*, 136 (2), pp. 178-182.
22. Jonathan S. Berek *et al.* (2019), Intraepithelial disease of the cervix, Vagina and vulva. *Berek & Novak's Gynecology*, Sixteenth edition, Chapter 16. pp.381-408.
23. Laia Bruni, Mireia Diaz, Xavier Castellsague *et al.* (2010), Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), pp. 1789- 1799.
24. Liu H. Lin, X. Chen, W. Shen, X. Ye *et al.* (2019), Prevalence and genotypes of anal human papillomavirus infection among HIV-positive vs. HIV-negative men in Taizhou, China. *Epidemiology and Infection*, Vol 147, pp.1-8.
25. Renjie Wang, Wei Pan, Lei Jina *et al.* (2020), Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters*, 471, pp. 88–102.
26. Sevgül Dönmez, Ruşen Öztürk, Sezer Kısa *et al.* (2019), Knowledge and Perception of Female Nursing Students about Human Papillomavirus (Hpv), Cervical Cancer and Attitudes Towards HPV Vaccination. *Journal of American College Health*, pp. 1- 17.
27. Syrjanen S. (2018), Oral manifestations of human papillomavirus infections. *European Journal of Oral Sciences*, 126, pp. 49-66.
28. Tahir Mehmood Khan (2018), Factors involved in human papillomavirus (HPV) vaccine hesitancy among women in the South-East Asian Region (SEAR) and Western Pacific Region (WPR): A scoping review. *Human Vaccin Immunother*, 14(1), pp.124-133.
29. Ville N. Pimenoff, Sara Tous, Yolanda Benavente *et al.* (2018), Distinct geographic clustering of oncogenic human papillomaviruses multiple infections in cervical cancers: results from a worldwide cross-sectional study. *International Journal of Cancer*, <https://doi.org/10.1002/ijc.31964>.
30. Wenting Wu, Lei Song, Yongtao Yang *et al.* (2020), Exploring the dynamics and interplay of human papillomavirus and cervical tumorigenesis by integrating biological data into a mathematical model. *BMC Bioinformatics*, 21(7):152, pp 1-8.
31. Zigu Chena, Mark Schiffman, Rolando Herrero *et al.* (2018), Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV 26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV 30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV 34, 73), Alpha-13 (HPV 54) and Alpha-3 (HPV 61). *Virology*, 516, pp. 86-101.

(Ngày nhận bài: 14/9/2022 - Ngày duyệt đăng: 04/1/2023)
