

วัคซีนป้องกัน HPV ป้องกันมะเร็งปากมดลูก

รวมรวมและเรียนรู้โดย พญ.จิราภรณ์ ครุพานิช

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 2 ในสตรีทั่วโลก รองลงมาจากมะเร็งเต้านม แต่ในประเทศไทยพบว่ามะเร็งปากมดลูกพบมากที่สุดของโลกละเร็งทั้งหมดในสตรี และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของสตรีไทยเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งทั้งหมด โดยรองลงมาจาก มะเร็งตับ มะเร็งปอด ตามลำดับ แต่ถ้าันบเดียว มะเร็งในสตรีไทยพบว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นอันดับ 1 ที่พบมากที่สุด 19-24 ต่อแสนคน มะเร็งเต้านมพบเป็นอันดับ 2 คือ 16 ต่อแสนคนและจำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่งของมะเร็งปากมดลูกที่ตรวจพบจะเสียชีวิต ก่อนวัย 60 ปี มะเร็งปากมดลูกราว 6,200 คนต่อปี จะมีผู้ชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก 2,600 คน คิดเป็นร้อยละ 42 ของอัตราที่เป็น

HPV (human papilloma virus) มากกว่า 100 สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรค แต่มีประมาณ 30 สายพันธุ์ ที่แบ่งได้เป็นสายพันธุ์ความเสี่ยงสูงหรือสายพันธุ์ก่อมะเร็งราว 18สายพันธุ์ และสายพันธุ์ความเสี่ยงต่ำราว 12สายพันธุ์ (1)

(1) การป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ก่อมะเร็งและรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN 2,3) ในหญิงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่มีความสำคัญในการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก การฉีดวัคซีนเป็นหลัก ป้องกันโรคติดเชื้อ HPV อาจช่วยให้บรรลุการลดการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้

หลักการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การติดเชื้อ HPV กระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน 2 ระบบ คือ

1. ภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (CMI Cell Mediated immunity) เกิดขึ้นเมื่อเชื้อเข้าไปในเซลล์ และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะช่วยป้องกัน การติดเชื้อสายพันธุ์เดียวกันเมื่อรอยโรคหายไป ร่างกายสร้างจากทั้ง T Cell + B Cell โดยจะจับกับ Ag ที่เข้ามาในเซลล์

2. ภูมิคุ้มกันผ่านของเหลว (HMI humoral mediated immunity) เกิดจากการกระตุ้นของโปรตีน L1 ที่เปลือกหุ้ม HPV ร่างกายทำให้สร้างแอนติบอดี้จากเซลล์ B Cell B lymphocyte; Antibody ; Plasma cell T lymphocyte; Adaptive memory cell ; Specific lymphocyte Antibody production จาก T dependent antigen เป็นโปรตีนT independent เป็น weak memory จาก polysaccharides B cell จับกับ Ag เป็น IgM,IgG,IgG3,IGE,IgA ถ้าเป็นครั้งแรกใช้เวลา 5-10 วันในการสร้าง IgG และเมื่อเป็น ครั้งที่2 โดยกระตุ้นทาง memory B Cell ชั้ง Peak การสร้างสั้นๆ 1-3 วันและได้ IgG มากกว่าและนานกว่าการกระตุ้นให้เกิดmemory B Cell ต้องใช้ Protein Ag + T dependent และใช้ Adjuvant ช่วย ชั้งทั้ง 2 วัคซีน มีสารนี้ คือ Aluminum +ASO4 ตามลำดับ ทำให้เกิด Immune response แรงกว่า สร้าง Ab หากกว่า และวัด Sero conversion ที่เป็นที่ยอมรับคือ 80-90% จึงยอมรับได้ Ab ที่เกิดขึ้นสูงมากๆป้องกัน shedding และ reinfection ของ virus

วัคซีน Bivalent HPV; ผลิตจากยีน L1 ของเชื้อ HPV ซึ่งนำไปสร้างใน Baculovirus และไวป์สกัดให้บริสุทธิ์และจับตัวกันเองเป็นอนุภาคคล้ายไวรัส (VLP virus like particle) ประกอบด้วย VLPs ของเชื้อ HPV16 และ HPV18 อย่างละ 20 ไมโครกรัมผสมกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน Adjuvant เรียกว่า ASO4 ซึ่งประกอบด้วย Monophosphoryl lipid A (MPL) จะช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งที่เกิดจาก CMI และ HMI ให้เร็วและแรงขึ้น

ศักยภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน; HPV กระตุ้นให้มีการสนองทางภูมิคุ้มกันทั้ง 2 ระบบ

1. ภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (CMI) เพื่อทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อหรือรอยโรคหายไป และช่วยป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธ์เดียวกัน

2. ภูมิคุ้มกันผ่านของเหลว (HMI) เกิดจากการกระตุ้นด้วยโปรตีน L1 ที่เปลือกหุ้ม HPV ทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี้

*การติดเชื้อธรรมชาติ Neutralizing Ab ที่เกิดจะต่ำมาก เพราะไวรัสเกาะติด cervical mucus ไม่เข้าสัมผัสถึงเชื้อไม่มี viremia ตรวจพบการสร้าง Ab เพียงร้อยละ 40-50 เท่านั้น

Bivalent vaccine สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้สูง มี seroconversion 98% ระดับ Ab สูงสุดในเดือนที่ 7 (1 เดือนหลังฉีดเข็ม3) และค่อยลดลงจนถึงเดือนที่ 18 และเป็นแนวโน้ม แต่ยังสูงกว่าการติดเชื้อธรรมชาติ 10-20 เท่า อายุอย่างน้อย 60 เดือนหลังฉีด ปัจจุบันติดตามถึง 6.4 ปี พบรุ่งถึง 11 เท่า (3)

กลไกการป้องกันการติดเชื้อ HPV จากการฉีดวัคซีน เชื่อว่ามี 2 กลไก (2)

1. Ab ออกจากซีรัมในรูปของ exudate เมื่อเยื่อบุผิวหลอดออกเหลือแต่ชั้น BM (Basement membrane) ทำให้ IgG จับกับเชื้อ HPV ทำให้เข้าเซลล์ไม่ได้

2. Ab ซึ่มออกจากซีรัมในรูป transudate หรือของเหลวใสซึ่มมาเคลือบบริเวณปากมดลูกและช่องคลอด ทำให้ Ab IgG มาจับกับเชื้อ HPV เช่นกัน

จากการศึกษาพบว่า Ab ในสารคัดหลังของมดลูกและช่องคลอด (cervico vaginal secretion) เปรียบเทียบกับระดับ Ab ในกระแสเลือดหลังการฉีด Bivalent vaccine ในอาสาสมัคร 90 ราย พบรุ่งว่าเดือนที่ 18 พบร้อยละ 100 ต่อทั้ง HPV 16,18 และระดับ Ab ใน CVS ลัมพันธ์กับระดับ Ab ในซีรัม การศึกษาในสตรีอายุ 15-25 ปี เมื่อติดตามหลังฉีดนาน 6.4 ปี จำนวน 1,113 ราย (3) ที่มี seronegative ไม่เคยติดเชื้อ HPV 16,18 มาก่อน และ HPV-DNA neg ไม่เคยติดเชื้อ High risk HPV 14 สายพันธ์ และไม่มีประวัติ abnormal pap smear.

ความผิดปกติที่เกิดจากเชื้อ HPV 16, 18 ประสิทธิภาพร้อยละ (%) (95%CI)

การติดเชื้อแบบชั่วคราว 95 (87.4-98.7)

การติดเชื้อแบบเนินนาน 6 เดือน 100 (90 -100)

การติดเชื้อแบบเป็นนาน 12 เดือน 100 (81.8-100)

รอยโรคก่อนมะเร็ง CIN 1+ 100 (73.4-100)

CIN 2+

100 (51.3-100)

ผลของการศึกษาประสิทธิภาพของ HPV Vaccine (เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) ในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และร้อยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกันที่มีในวัคซีนพบว่า (1)

1. HPV Vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากยังมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันการเกิด high grade cervical lesion(CIN 2,3) ในกลุ่ม per protocol meta analysis ซึ่งทำใน 2 การศึกษา Future II trial (จำนวนอาสาสมัคร 12,167) และ PATRICIA study (จำนวนอาสาสมัคร 18,644 คน)

2. HPV Vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันการเกิดร้อยโรค CIN ทุกระดับความรุนแรง ทั้ง low grade และ high grade lesion

3. HPV Vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกัน 6 mo และ 12 mo persistent infection

4. HPV Vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันร้อยโรคที่อวัยวะเพศภายนอกได้แก่ หูดหงอนไก่ Extra genital wart (EGN),VIN และ VAIN

Cross Protection of HPV vaccine

- เชื้อ HPV เป็นไวรัสที่ประกอบด้วยสารพันธุกรรม (DNA) จำนวน 2 สาย โปรตีน L1 เป็นโปรตีนที่เปลือกหุ้ม (Capsid protein) ของเชื้อ HPV ที่นำมาผลิต HPV Vaccine การระบุสายพันธุ์ของเชื้อ HPV จะดูจากลำดับของ DNA ในโปรตีน L1 เป็นส่วนใหญ่ เชื้อ HPV ที่มีลำดับของ DNA คล้ายกันมากจะถูกจัดอยู่ในสกุล (species) เดียวกัน

- เชื้อ HPV มีประมาณ 200 สายพันธุ์ แต่มีประมาณ 100 สายพันธุ์ที่ทราบการเรียงลำดับของ DNA อย่างครบถ้วน ซึ่งส่วนใหญ่จะทราบจากการตรวจด้วยวิธี PCR (polymerase chain reaction)

- เชื้อ HPV ที่ก่อโรคและมีความสำคัญทางคลินิกอยู่ใน Genus alpha 5,7 (5-7) ซึ่งมี 3 สกุล (species) ที่ก่อโรคบริเวณอวัยวะเพศ ได้แก่

A7 ได้แก่ เชื้อ HPV18,39,45,59,68 และ 70 ซึ่งก่อโรค CIN และมะเร็งปาก

มดลูก

A9 ได้แก่ เชื้อ HPV16,31,33,35,52,58 และ 67 ซึ่งก่อโรค CIN และมะเร็งปาก

มดลูก

A10 ได้แก่ เชื้อ HPV 6,11,13,44,74 ซึ่งก่อโรคหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ (genital wart) และโรคหูดที่กล่องเสียง (Laryngeal papilloma) เชื้อ HPV ที่อยู่ในสกุลเดียวกันจะมีลำดับ DNA เหมือนกันในสัดส่วนที่สูงมากกว่าร้อยละ 80

- คณะกรรมการกำหนดแนวทางมาตรฐานทางชีวิทยาขององค์การอนามัยโลก (8) ได้กำหนดแนวทางการประเมินประสิทธิภาพของการป้องกันข้ามสายพันธุ์ของ HPV vaccine ไว้โดยจะต้องแสดงให้เห็นดังนี้

- ป้องกันการเกิดรอยโรค เช่น CIN ทุกระดับตามรุนแรง รอยโรค CIN 2/3 หรือ AIS ที่เกิดจากเชื้อ HPV ต่างสายพันธุ์ได้

- ป้องกันการติดเชื้อ HPV ต่างสายพันธุ์ได้นานกว่า 12 เดือน (12Mo persistent infection)

ตาราง วัคซีน HPV ที่ใช้ในประเทศไทย

ชื่อนมวัคซีน	บริษัท GSK	บริษัท MSD
ชื่อการค้า	Cervarix	Gardasil
ชนิดของเชื้อเอชพีวี ปริมาณแอนติเจน ระบบการผลิต สารเสริมการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ตารางการฉีด การบริหารยา ข้อมูลความปลอดภัย ข้อมูลการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ข้อมูลประสิทธิภาพการป้องกัน วันที่ได้รับอนุญาตจากอย.	HPV16/18 20/20 ไมโครกรัม Insect cell (baculovirus) ASO4 (aluminum hydroxide500 ไมโครกรัม) monophosphoryl lipid 50 ไมโครกรัม เดือนที่ 0,1,6 0.5 มล.นีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขน ผู้หญิงอายุ 10-55 ปี ผู้หญิงอายุ 10-55 ปี ผู้หญิงอายุ 15-25 ปี 31 ตุลาคม 2550	HPV6/11/16/18 20/40/40/20 ไมโครกรัม Yeast AASH (amorphous aluminum) Hydroxyphosphate sulfate225 ไมโครกรัม เดือนที่ 0,2,6 0.5 มล.นีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขน ผู้หญิงอายุ 9-45 ปี ผู้หญิงอายุ 9-15 ปี ผู้หญิงอายุ 9-45 ปี ผู้ชายอายุ 9-15 ปี ผู้หญิงอายุ 16-45 ปี 14 มีนาคม 2550

สรุป

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสำคัญที่สุดในประเทศไทย โดยพบเป็นอันดับสูงสุดในบรรดามะเร็งของสตรีไทย และเป็นตัวเลขเช่นเดิมในระยะ 50 ปีที่แล้วนับจากการเริ่มนำ Pap smear มาคัดกรองรอยโรคมะเร็งปากมดลูก ในไทยสถิติมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยยังคงพบเป็นอันดับ 1 ในบรรดามะเร็งปากมดลูกของสตรีไทย

การตรวจ Pap smear, Liquid base cytology, และ HPV test เป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิ กือคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกเพื่อที่จะหยุดการเปลี่ยนแปลงไปสู่มะเร็งปากมดลูก ดังนั้นการได้วัคซีนป้องกัน HPV ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกราว 70% จึงเป็นวิธีหนึ่งในการที่จะช่วยป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคก่อนมะเร็ง อันเป็นแนวนำไปสู่การลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในระยะยาว แม้ว่าประสิทธิภาพของวัคซีน HPV ใน การป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งที่เกิดจากเชื้อ HPV 16,18 ได้สูงถึงร้อยละ 100 ก็ตาม การตรวจคัดกรอง โรคมะเร็งปากมดลูกยังมีความจำเป็นอยู่ เพราะ HPV 16,18 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกได้ประมาณร้อยละ 70

เอกสารอ้างอิง;

- 1) Clifford GM, Smith JS,Plummer M,Munoz N,Franceschi S: Human papilloma virus in invasive cervical cancer worldwide:a meta analysis Br J.Cancer 2003;63-67
- 2) กลยุทธ์ในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก : ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์ ภาควิชาสูติศาสตร์นารีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- 3) Gianini et al: Vaccine 2006;24 ;5937
- 4) Rambout,Hopkins L,Hutton B,Fergusson D,:Prophylactic vaccination against human pappilloma virus infection and disease in womem:A systematic review of randomized and controlled trials.:CMAJ 2007;177(5):469-79
- 5) De Villiers EM,Fanquet C,Broker TR,Bernard HU,zur Hausen H.Classification of papilloma virus :Virology:324;17-27
- 6) Roden DB,Hubbert NL,Kimbauer R, Christensen ND, Lowy DB Schiller :JT Assesment of the serological relatedness of genital human papilloma viruses by hemagglutination.:J. Virol. 1996;70:3298-3301
- 7) White WI, Wilson SD,Bonnez,R,Rose RC,Koenig S, Suzich JA. Invitro infection and type restricted antibody mediated neutralization of authentic human papillomavirus type 16. J.Viro 1998;72:959-964
- 8) World health Organization .2007 Available at: