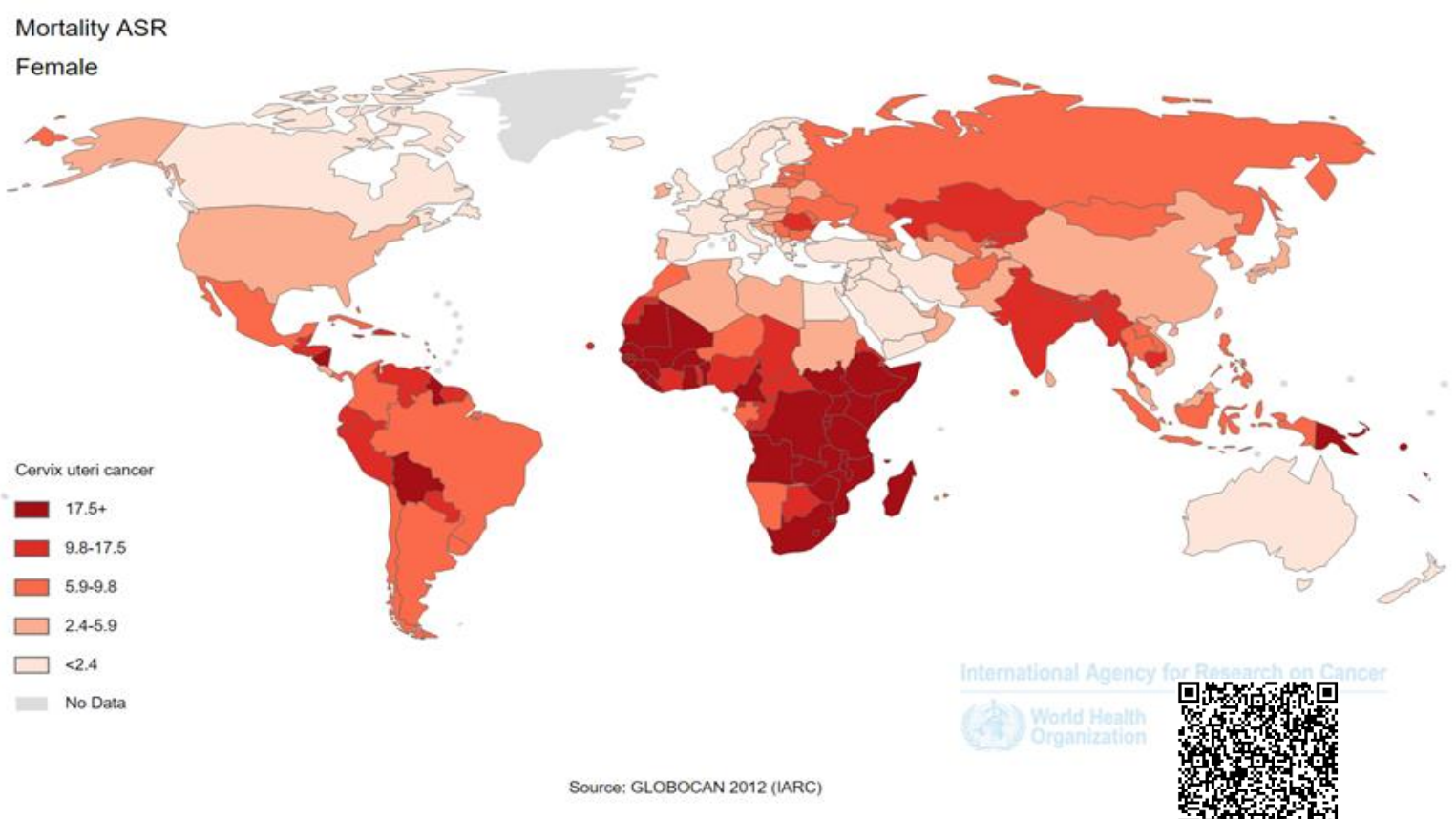
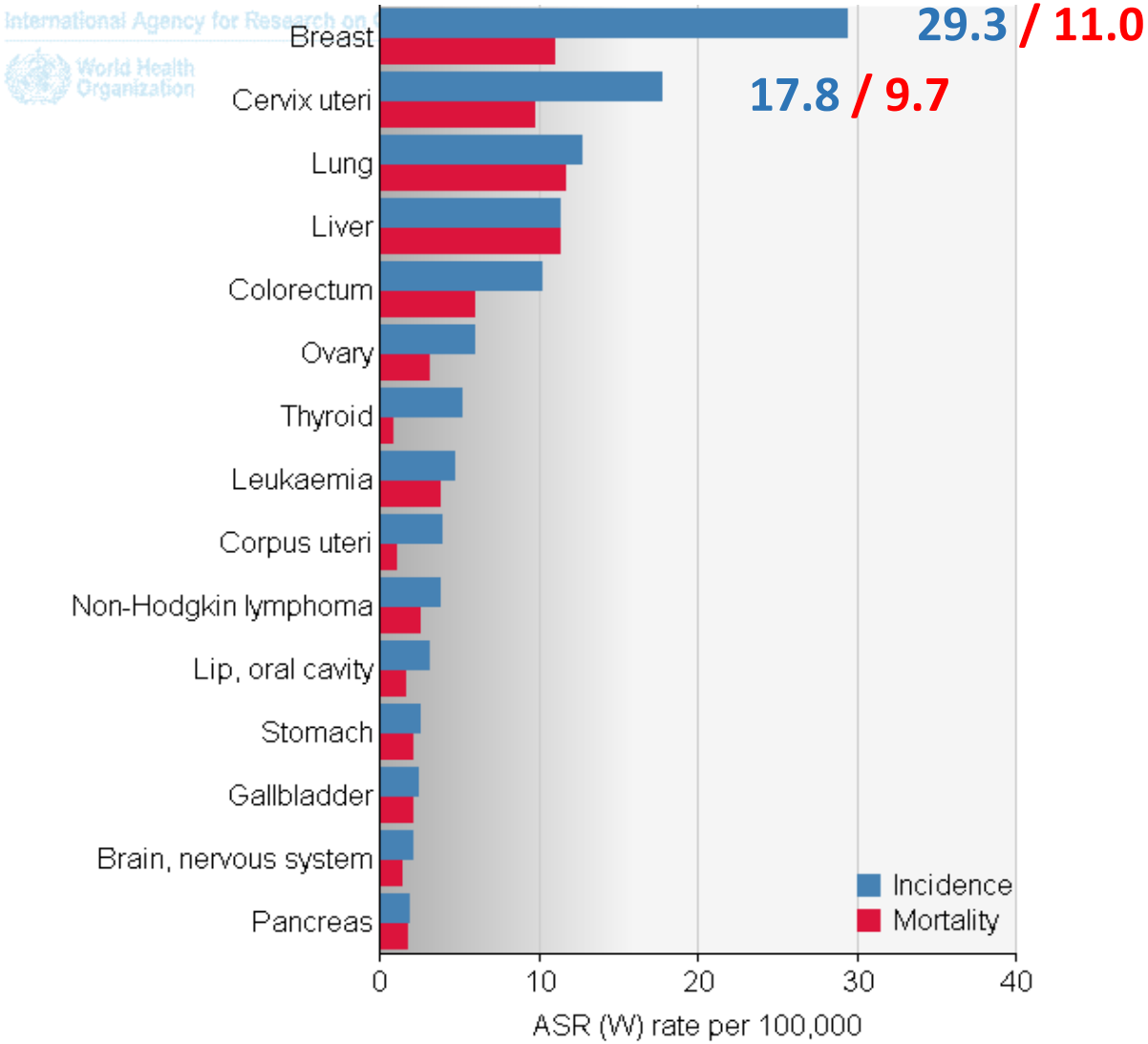
Comprehensive Cervical Cancer Prevention



รศ.นพ.วสันต์ ลีนะสมิต

๓๑ กรกฎาคม ๒๕๖๐

การคาดประมาณอัตราป่วยและตายของสตรีไทยต่อแสนประชากรสตรี GLOBOCAN 2012 (IARC)



Comprehensive Approach to Cervical Cancer Control

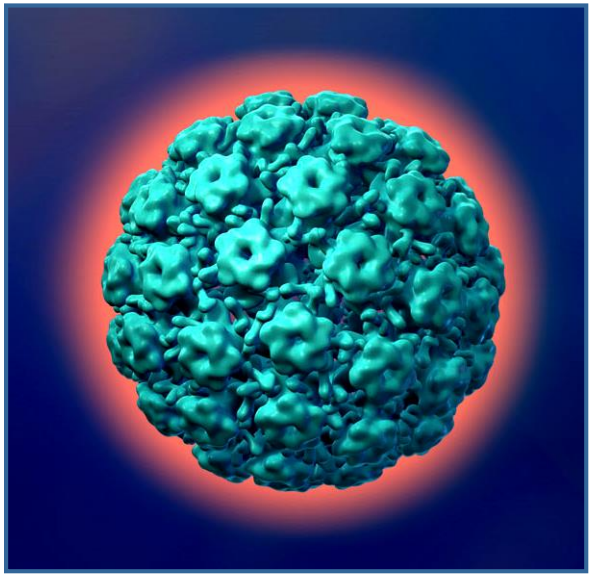
WHO December 2014

การควบคุมโรคมะเร็งปากมดลูกที่ครอบคลุม มีองค์ประกอบ

- ❑ **Primary prevention**
- ❑ **Secondary prevention**
- ❑ **Tertiary Prevention**
- ❑ **Policy and Strategic Planning & Implementing**
- ❑ **Training**
- ❑ **Monitoring & Evaluation**

Human Papilloma Virus: HPV

Nonenveloped double-stranded DNA virus[1]

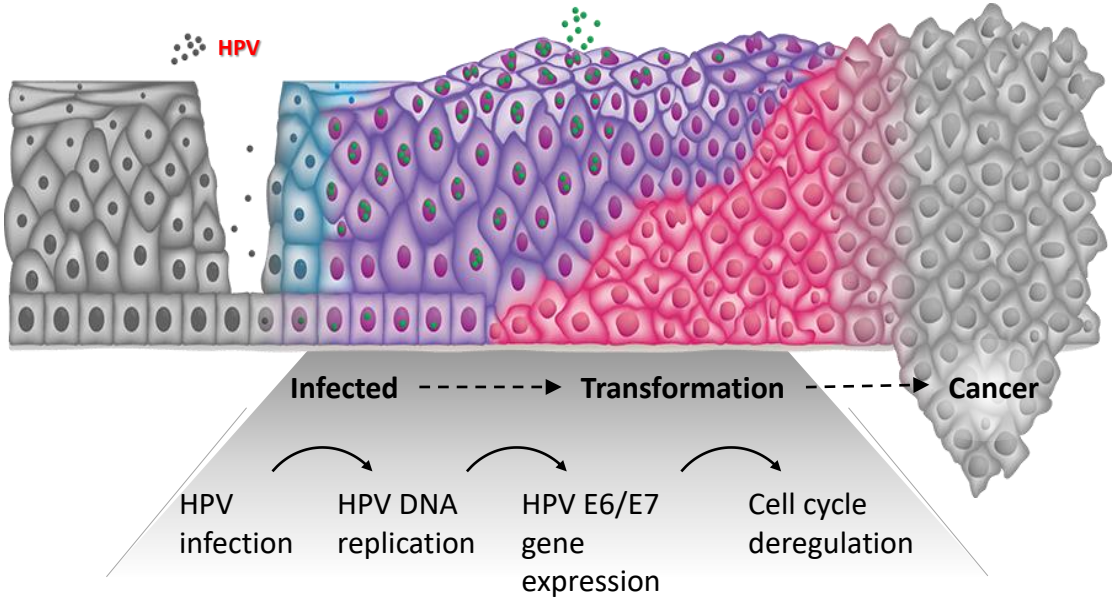


- **>150 types identified**[2]
- **~30–40 anogenital**[2,3,4]
  - **15–20 oncogenic types*** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
    - HPV 16 and HPV 18 account for the majority of worldwide cervical cancers.[4]
  - **Nononcogenic types**** 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
    - HPV 6 and 11 are most often associated with external anogenital warts.[3]

***High risk; ** Low risk**

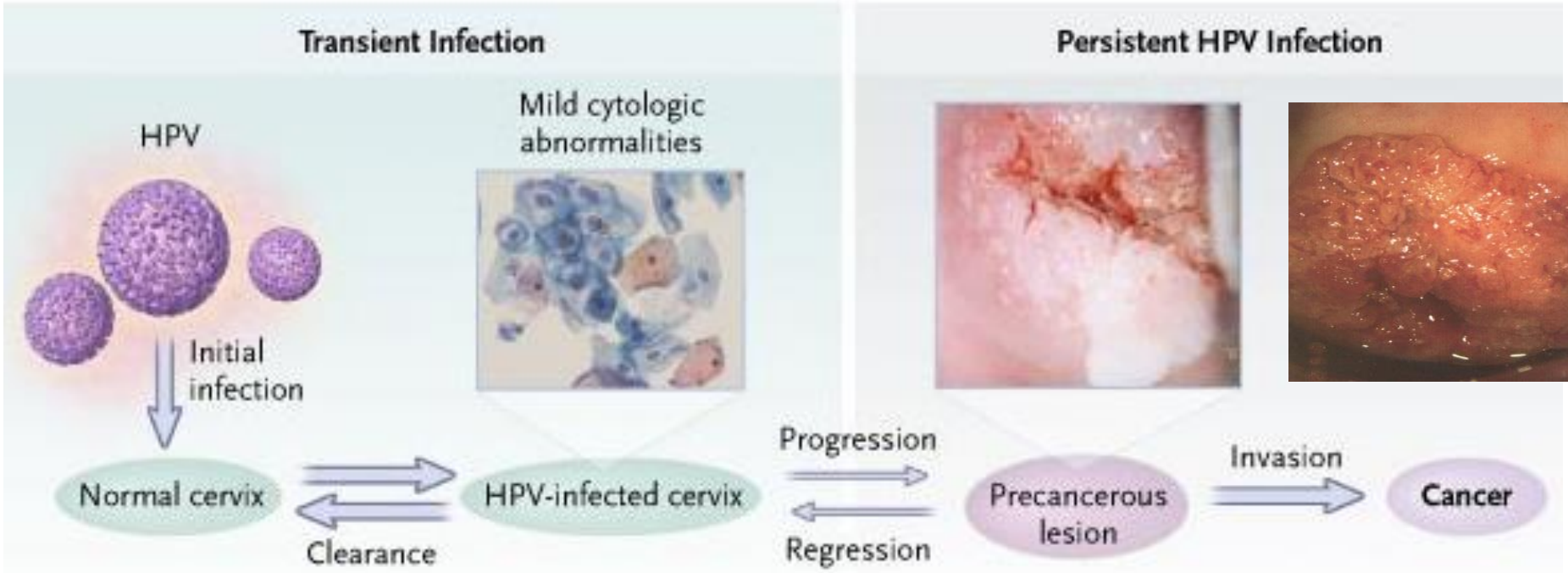
1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.
2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278–285.
Reprinted from *J Virol.* 1994;68:4503–4505 with permission from the American Society for Microbiology Journals Department.

Biology of HPV infection: Transformation



Source: Schiffman et al, *J Natl Cancer Inst*, 2011

Natural History of HPV Infection and Cervical Neoplasia



1 yr (6 mo-2 yr)	3 yr (1-5 yr)	10 yr (2-20 yr)	
10,000 (100%)	1,000 (10%)	80 (0.8%)	16 (0.16%)

Primary Prevention

Secondary Prevention

Treatment & Palliative Care

Source: Wright, TC and Schiffman, M. . NEJM 2003;348:489-490
Adapted from Pinto AP, Crum CP. Clin Obstet Gynecol. 2000;43:352–362.

Primary Prevention of Cervical Cancer
การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก ระดับปฐมภูมิ

..... aim is to protect against the occurrence of the disease.

- **Health Education and Community Information "Social Vaccine"**

  กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อการจะไปติดเชื้อเอชพีวี และการเป็นมะเร็ง

  - หลีกเลี่ยงพฤติกรรมทางเพศที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ HPV
  - หลีกเลี่ยงปัจจัยร่วมที่มีส่วนทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก
  - ไปรับการตรวจคัดกรองเป็นระยะ อย่างสม่ำเสมอ

- **Prophylactic HPV Vaccine** - กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอชพีวี

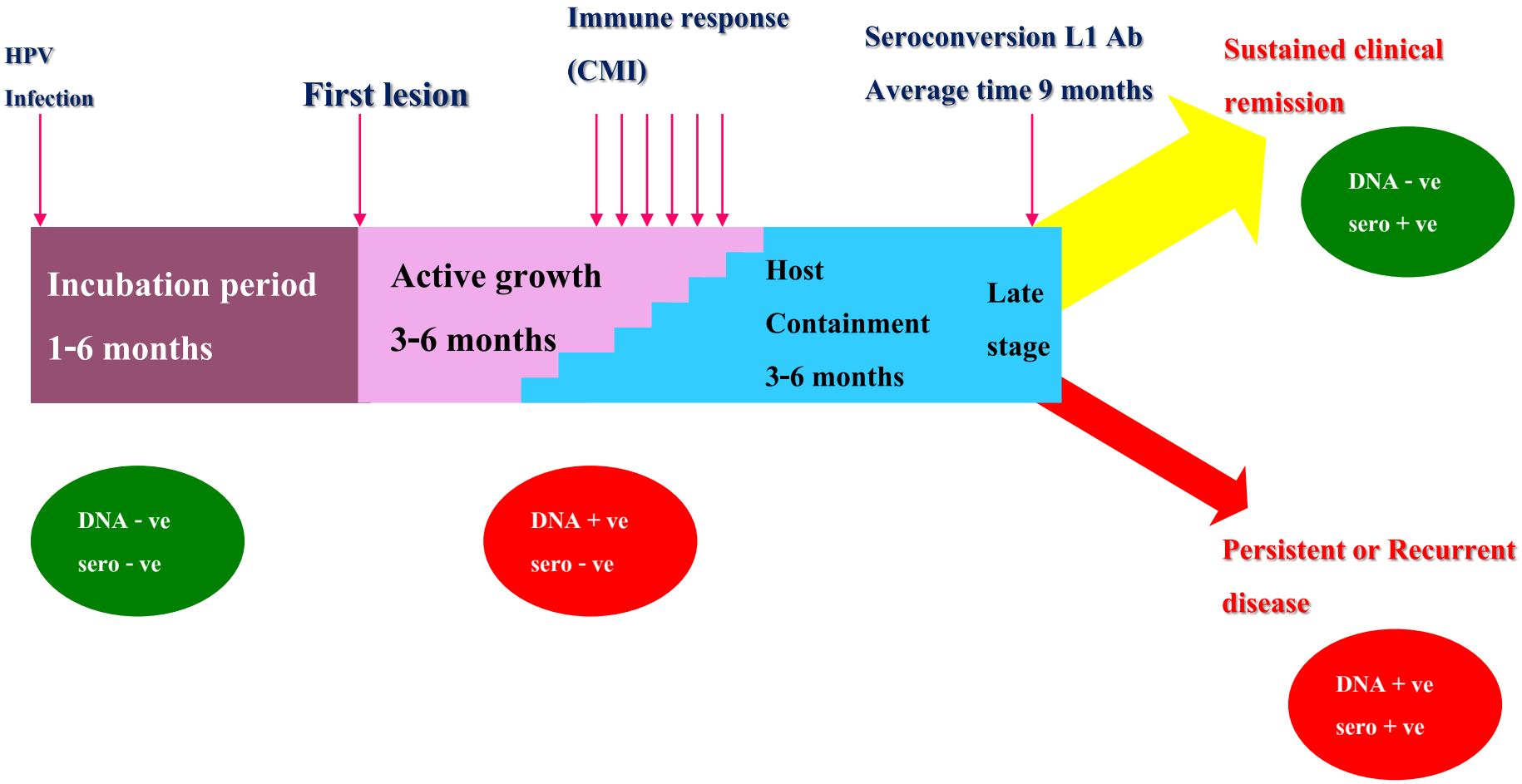
Available HPV vaccines

	Bivalent 2vHPV (Cervarix)	Quadrivalent 4vHPV (Gardasil)	9-valent 9vHPV (Gardasil 9)
L1 VLP types	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45 ,52, 58
Manufacturer	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
Adjuvant	AS04: 500 µg aluminum hydroxide 50 µg 3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A	AAHS: 225 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	AAHS: 500 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

Cr. Susan Hariri, CDC May 2015

L1, Major capsid protein; VLP, virus like particle

Natural History of HPV Infection



Stanley M, et al. *Vaccine*. 2006;24(suppl 1):S16–S22

Bivalent vaccine efficacy against CIN2+ associated with HPV-16/18 stratified according to HPV-16 or HPV-18 DNA status and serostatus at baseline (TVC)

HPV-16 or -18 DNA- and serostatus at baseline*	Group	N	n	Vaccine efficacy, % (96·1% CI)	P
DNA negative, regardless of initial serostatus	Vaccine	8610	8	92·4 (84.0, 97·0)	<0·0001
	Control	8619	105		
DNA negative, seronegative	Vaccine	8079	5	94·6 (86·3, 98·4)	<0·0001
	Control	8112	92		
DNA negative, seropositive	Vaccine	1710	3	68·8 (-28·3, 95·0)	0·0925
	Control	1777	10		
DNA positive, regardless of initial serostatus	Vaccine	641	74	5·8 (-34·3, 33·9)	0·7251
	Control	592	73		
DNA positive, seronegative	Vaccine	309	20	35·2 (-22·2, 66·3)	0·1374
	Control	293	29		
DNA positive, seropositive	Vaccine	333	53	-13·8 (-77·6, 26·7)	0·5835
	Control	307	44		

Source: J Paavonen, et al. PATRICIA trial. The Lancet 2009, 374:301-14

Efficacy of the bivalent vaccine against CIN and AIS irrespective of HPV DNA in the lesion among women aged 15-25 years in the TVC-naïve population (PATRISIA trial – end of study)

	Vaccine			Control			Efficacy (95% CI)	Number of cases prevented (95% CI)*
	N	Cases	Rate	N	Cases	Rate		
TVC-naive								
CIN1+								
All	5466	174	0·85	5452	346	1·71	50·3% (40·2 to 58·8)	860 (640 to 1080)
15–17 years	1997	87	1·14	2022	190	2·47	53·8% (40·2 to 64·6)	1330 (910 to 1760)
18–25 years	3459	87	0·68	3425	156	1·24	45·5% (28·7 to 58·6)	560 (330 to 810)
18–20 years	1096	38	0·94	1144	68	1·64	42·6% (13·4 to 62·5)	700 (210 to 1200)
21–25 years	2363	49	0·56	2281	88	1·05	46·9% (23·8 to 63·3)	490 (230 to 770)
CIN2+								
All	5466	61	0·30	5452	172	0·84	64·9% (52·7 to 74·2)	540 (400 to 700)
15–17 years	1997	34	0·44	2022	101	1·30	65·9% (49·3 to 77·6)	860 (570 to 1160)
18–25 years	3459	27	0·21	3425	71	0·56	62·8% (41·3 to 77·0)	350 (200 to 510)
18–20 years	1096	10	0·25	1144	38	0·91	73·0% (44·8 to 88·0)	660 (350 to 1020)
21–25 years	2363	17	0·19	2281	33	0·39	50·7% (8·9 to 74·2)	200 (40 to 370)
CIN3+								
All	5466	3	0·01	5452	44	0·21	93·2% (78·9 to 98·7)	200 (140 to 270)
15–17 years	1997	2	0·03	2022	24	0·31	91·5% (65·9 to 99·0)	280 (170 to 430)
18–25 years	3459	1	0·01	3425	20	0·16	95·1% (69·3 to 99·9)	150 (90 to 240)
18–20 years	1096	1	0·02	1144	11	0·26	90·6% (35·5 to 99·8)	240 (90 to 440)
21–25 years	2363	0	0·00	2281	9	0·11	100% (51·4 to 100)	110 (60 to 200)
AIS								
All	5466	0	0·00	5452	7	0·03	100% (31·0 to 100)	30 (20 to 70)

Lehtinen M, et al. The Lancet Oncol 2012;13:89-99

Summary : 9-valent HPV vaccine trial

- **Efficacy:** The 9vHPV vaccine prevented 6 mo. persistent infection and disease (≥CIN2, VIN2/3, VaIN2/3) related to HPV-31, 33, 45, 52, and 58 in a susceptible population (6 to 26 years of age) by approx. 96% and 97% resp.

  Similar protection against HPV 6, 11, 16, 18-related disease.

- **Immunoginicity:** The vaccine generated an antibody response to HPV-6, 11, 16, and 18 that was noninferior to that generated by the 4vHPV vaccine.

- *The vaccine did not prevent infection and disease related to HPV types beyond the nine types covered by the vaccine.*

N Engl J Med 2015;372:711-23.

HPV vaccines – A review of the first decade

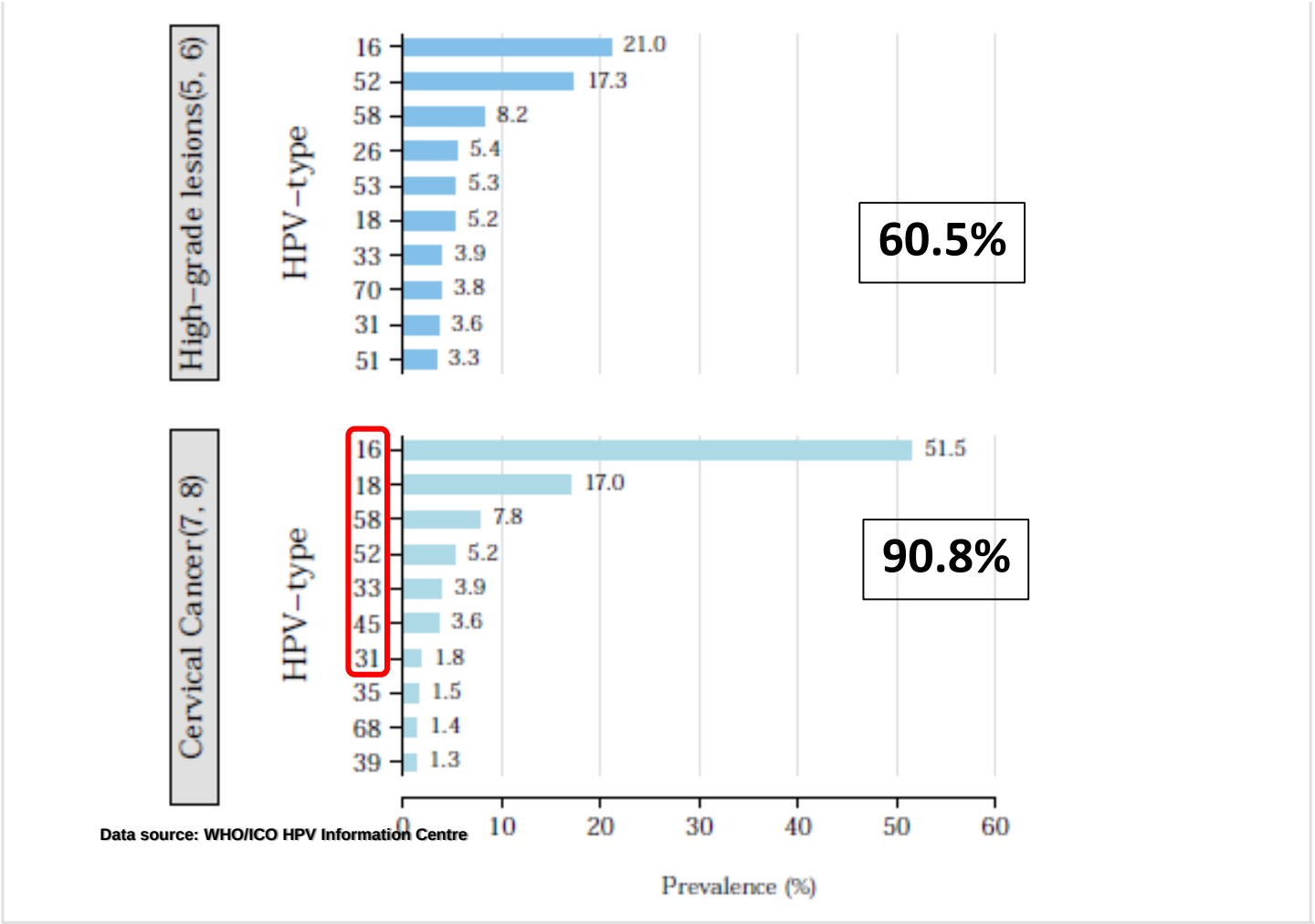
Summary table of vaccine efficacies against cervical HPV infection and disease endpoints [34–50].

	Gardasil	Gardasil9	Cervarix
Among women 15/16–26 years			
4–6 months HPV 16/18 infection	96% (83, 100)	na	94% (92, 96)
6 month HPV 31/33/45/52/58 infection	18% (5, 29)	96% (94, 98)	na
6 month HPV 31 infection	46% (15, 66)	96% (91, 98)	77% (69, 83)
6 month HPV 33 infection	NS	99% (95, 100)	45% (25, 60)
6 month HPV 45 infection	NS	97% (92, 99)	74% (58, 84)
6 month HPV 51 infection	na	na	17% (4, 28)
6 month HPV 52 infection	NS	97% (95, 99)	na
6 month HPV 58 infection	NS	95% (91, 97)	na
CIN 2 + related to HPV 16/18	98% (94, 100)	na	98% (88, 100)
CIN 2 + related to HPV 31	70% (32, 88)	100% (40, 100)	88% (68, 96)
CIN 2 + related to HPV 33	NS	100% (33, 100)	68% (40, 84)
CIN 2 + related to HPV 39	NS	na	75% (22, 94)
CIN 2 + related to HPV 45	NS	NS	82% (17, 98)
CIN 2 + related to HPV 51	NS	na	54% (22, 74)
CIN 2 + related to HPV 52	NS	100% (67, 100)	na
CIN 2 + related to HPV 58	NS	NS	na
CIN 2 + caused by any HPV type	**22% (3, 38)**	**63% (35, 79)**	**62% (47, 73)**
CIN 3 + caused by any HPV type	**43% (24, 57)**	**na**	**93% (79, 99)**
AIS caused by any HPV type	na	na	100% (31, 100)
Among women older than 25 years			
6 month infection or disease related to HPV 16/18	85% (68, 94)	na	91% (79, 97)
6 month HPV 31 infection	na	na	66% (25, 86)
6 month HPV 45 infection	na	na	71% (34, 88)

Vaccine efficacies are presented with 95% confidence intervals.
NS means not significant; na means not applicable/available.

Harper DM, DeMars LR. Gynecol Oncol 2017(146): 196-204

HPV Types 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in women with High-grade lesions and Invasive Cervical Cancer in Thailand



Data updated at 13 Dec 2014 (data as of 30 Jun 2014 / 31 Oct 2014).

High-grade lesions: CIN-2, CIN-3, CIS or HSIL; Low-grade lesions: LSIL or CIN-1; The samples for HPV testing come from cervical specimens (fresh / fixed biopsies or exfoliated cells).

HPV Vaccine Side Effects

Cr. Modified from nhs.uk 2014

Common (≥ 1 in 10-100)	**Rare** (<1-1 in 10-10,000)	**Unknown frequency**
• swelling	• urticaria	• bruising / bleeding
• redness	• bronchospasm	• chills
• pain		• chronic fatigue syndrome
• headache		• fainting / dizzy
• fever		• Guillain Barré syndrome
• nausea / feeling sick		• joint pain
		• lymphadenopathy
		• muscle pain
		• premature ovarian failure
		• seizure
		• vomiting
		• anaphylactic reactions

9-valent HPV vaccine safety

- **Trials included >15,000 9vHPV vaccinees**
- **Generally well tolerated; safety profile similar to 4vHPV**
  - 9vHPV - more injection-site reactions
    - swelling (40.3% vs 29.1%)
    - erythema (34.0% vs 25.8%)
  - Injection-site erythema and swelling increased with number of doses
- **Concomitant use**
  - No difference in safety profile when co-administered with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (Menactra) and tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine (Adacel)

- **Licensed by FDA in December 2014.**
- **Recommended by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in February 2015.**

Cr. Susan Hariri, CDC May 2015

World Health Organization

Global Advisory Committee on Vaccine safety

Statement on Safety of HPV vaccines

17 December 2015

Since first being licensed at the beginning of 2006, more than 200 million doses of HPV vaccines have been distributed globally. The World Health Organization (WHO) recommends that HPV vaccines be introduced into national immunization programmes provided that: prevention of cervical cancer and/or other HPV-related diseases constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost-effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered[1]. The GACVS has systematically investigated safety concerns raised about HPV vaccines and has issued several reports in this regard[2]. To date, it has not found any safety issue that would alter its recommendations for the use of the vaccine.

The Impact (Effectiveness) of HPV Vaccination

A Systematic Review of 10 Years of Real World Experience …….

❑ **Quadrivalent vaccine**

- Maximal reduction of approximately*
  - 90% for HPV 6/11/16/18 infection
  - 90% for genital wart
  - 45% for low-grade cytological cervical abnormalities
  - 85% for high-grade histological proven cervical abnormalities
  - **??% *for cervical cancer***

*Among those who received 3 doses of 4vHPV vaccine at age ≤17 yrs. cf. non-vaccinated

Source: Garland SM, et al; CID 2016;63:519-27

Recommendation for HPV Vaccination (covers 2, 4, or 9 HPV serotypes)

- The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the College recommend routine HPV vaccination for females and males aged 9–26 years.
- The target age for HPV vaccination is 11–12 years for girls and boys, but the HPV vaccine can be given to both genders through 26 years of age.

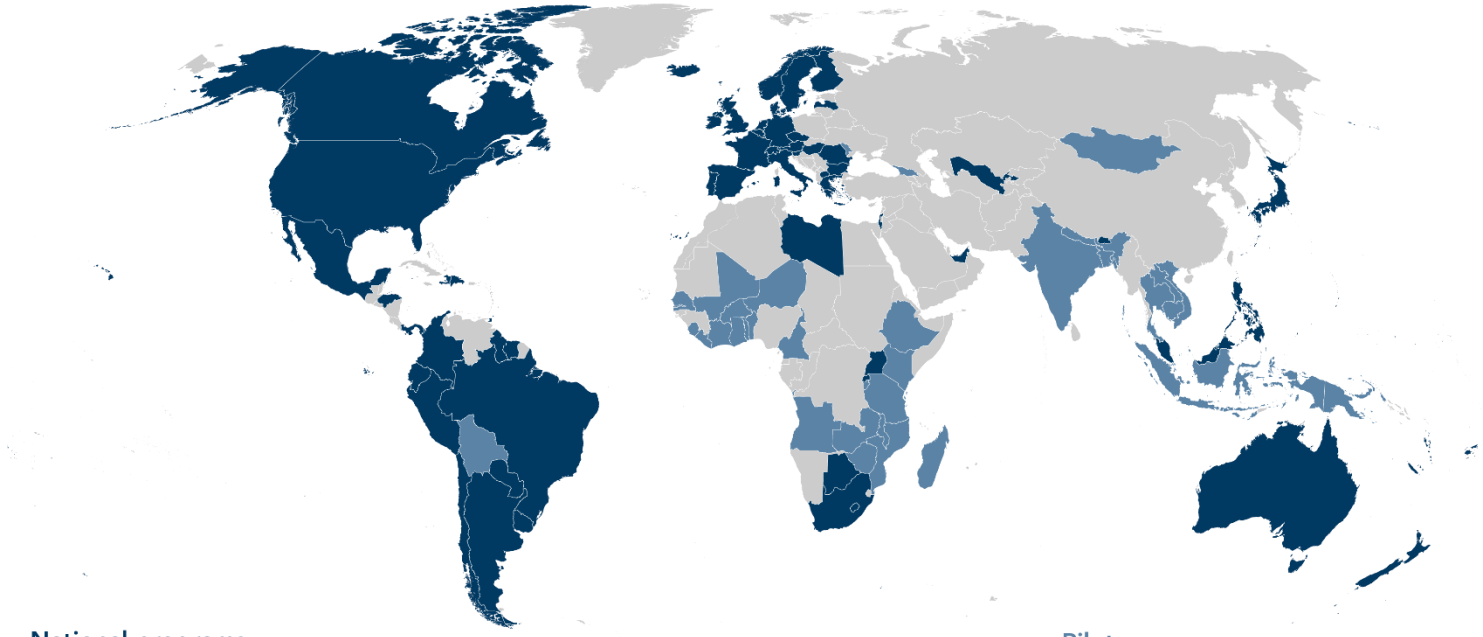
- Testing for HPV DNA is not recommended before vaccination. Vaccination is recommended even if the patient is tested for HPV DNA and the results are positive.
- Even if a patient previously has had an abnormal Pap test or history of genital warts, vaccination is still recommended.

- HPV vaccines can and should be given to breast-feeding women 26 years and younger who have not previously been vaccinated.

ACOG June 2017

Global Progress in HPV vaccine introduction

September 2016



National programs

American Samoa
Andorra
Argentina
Aruba
Australia
Austria
Bahamas
Barbados
Belgium
Belize
Bermuda
Bhutan
Bonaire
Botswana
Brazil
Brunei
Bulgaria
Canada
Cayman Islands
Chile
Colombia
Cook Islands
Curacao
Czech Republic
Denmark
Dominican Republic
Ecuador
Fiji
Finland
France
French Polynesia
Germany
Greece
Guam
Guyana
Honduras
Hungary
Iceland
Ireland
Israel
Italy
Japan
Kiribati
Latvia
Lesotho
Libya
Lichtenstein
Luxembourg
Macedonia
Malaysia
Malta
Marshall Islands
Mexico
Micronesia
Monaco
Netherlands
New Caledonia
New Zealand
Niue
Northern Marianas
Norway
Palau
Panama
Paraguay
Peru
Philippines
Portugal
Romania
Rwanda
San Marino
Seychelles
Singapore
Slovenia
South Africa
Spain
St. Eustatius
Suriname
Sweden
Switzerland
Trinidad and Tobago
Uganda
United Arab Emirates
United Kingdom
United States
Uruguay
Uzbekistan
Vanuatu

Pilot programs

Angola
Bangladesh
Benin
Bolivia
Burkina Faso
Burundi
Cambodia
Cameroon
Cote d'Ivoire
Ethiopia
Gambia
Georgia
Ghana
Haiti
India
Indonesia
Kenya
Lao PDR
Liberia
Madagascar
Malawi
Mali
Moldova
Mongolia
Mozambique
Nepal
Niger
Papua New Guinea
Sao Tome
Senegal
Sierra Leone
Solomon Islands
Tanzania
Thailand
Togo
Vietnam
Zambia
Zimbabwe

Cervical Cancer ACTION

HPV Vaccination Program in Thailand

Fri, 2016-09-09 07:56 -- hfocus

อธิบดีกรมควบคุมโรค เผย คกก.พัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เห็นชอบและให้บรรจุวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก (วัคซีนเอชพีวี) ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ (นับเป็นวัคซีนตัวที่ 11 ในรอบ 17 ปี) เริ่มดำเนินการปี 2560 ฉีดให้นักเรียนหญิงชั้น ป.5 ประมาณ 4 แสนคนทั่วประเทศ ถือเป็นวัยที่เหมาะสมที่สุดในการได้รับวัคซีนและสอดคล้องตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก จากเดิมที่ต้องฉีดถึง 3 เข็ม ก็จะเปลี่ยนมาฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 6 เดือนแทน นอกจากจะเป็นวัคซีนที่มีประสิทธิผลในการป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกได้แล้ว ยังนับเป็นวัคซีนที่มีความคุ้มทุนกับการนำมาใช้และช่วยให้ทุนค่าใช้จ่ายลงได้

One-dose schedule:

The most exciting game-changer is the idea that only one dose of vaccine may be sufficient for protection against HPV. Post hoc analyses of clinical trial data have demonstrated that a single dose provided protection against disease outcomes. Approval of a one-dose schedule could mean achieving the same health impact at lower cost, which will likely lead to better coverage. This schedule would also unlock new options for delivery, such as co-administration with other vaccines.

Secondary Prevention of Cervical Cancer
การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก ระดับทุติยภูมิ

…… aim is to detect disease in its earliest (precancerous) stage, followed by treatment to prevent progression to cancer.

- ตรวจคัดกรอง **(Screening)** ± *ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ในรายที่ผลการตรวจผิดปกติ* เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย **(Diagnosis)**
- ให้การรักษา **(Treatment)** รอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก
  - รักษาง่าย
  - ผลการรักษาดีมาก

Secondary Prevention of Cervical Cancer
การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก ระดับทุติยภูมิ

- **Screening** Target pop. for preinvasive cervical lesions
  - ***Cytology*** *(Pap smear or LBC),* ***VIA, HPV DNA test***

- **Interpretation/ Result** of test (Pap, VIA, HPV): *+ve / -ve*

- **Diagnosis** (for test +ve)
  - *Histo-Pathology (Biopsy, Endocervical curettage-ECC, Conization)*
  - *Interpretation/Perception (Colposcopy, VIA)*

- **Treatment** Preinvasive cervical lesions (or test +ve)
  - *LEEP/LLETZ, CKC, Cryotherapy, Cold cagulation*

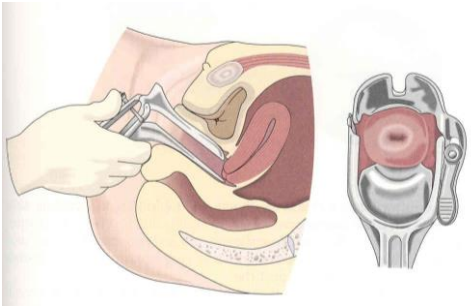
Multi-visit approach *vs* SVA

วิธีตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก

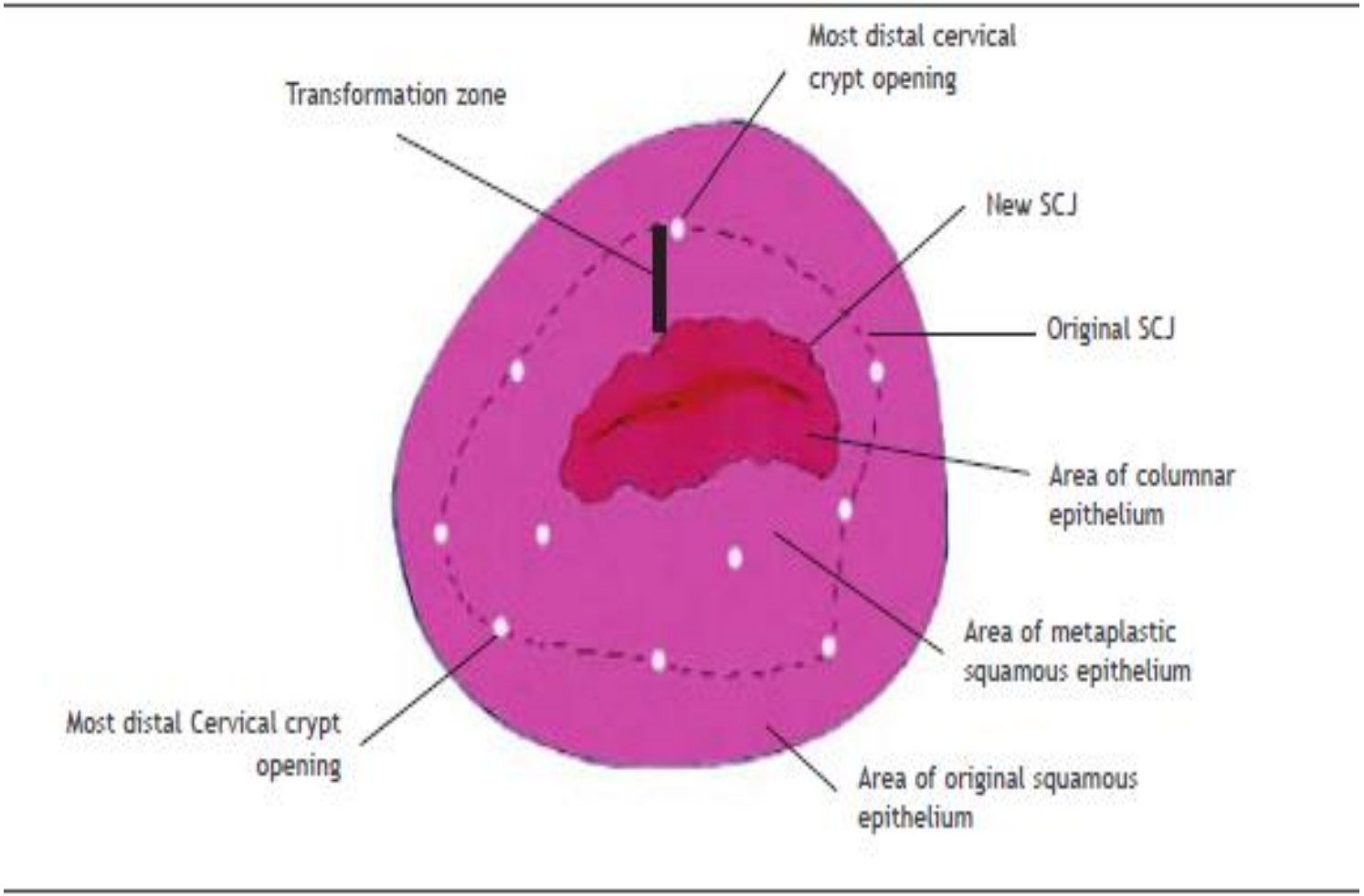
* **Cervical cytology - Pap test, LBC**

* **VIA Inspection (VIA; … with Acetic acid)**

* **HPV DNA tests**



Cervical cytology - Pap test



Source : Colposcopy and Treatment of CIN: A beginner's manual – IARC 2003

Cervical cytology - Pap test

❖ Cytology Report

Specimen Adequacy

- satisfactory / unsatisfactory for evaluation
- presence / absence of endocervical cells and/or TZ components

Interpretation/ Result:

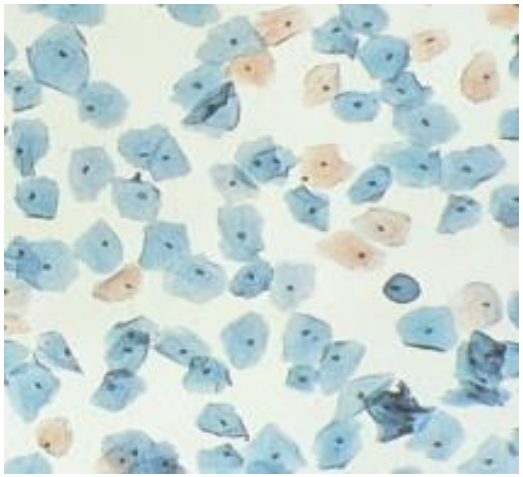
Negative for intraepithelial lesion or malignancy

❖ Methods of preparing and processing smears

- conventional smear
- liquid-based cytology (LBC) – ThinPrep, SurePath

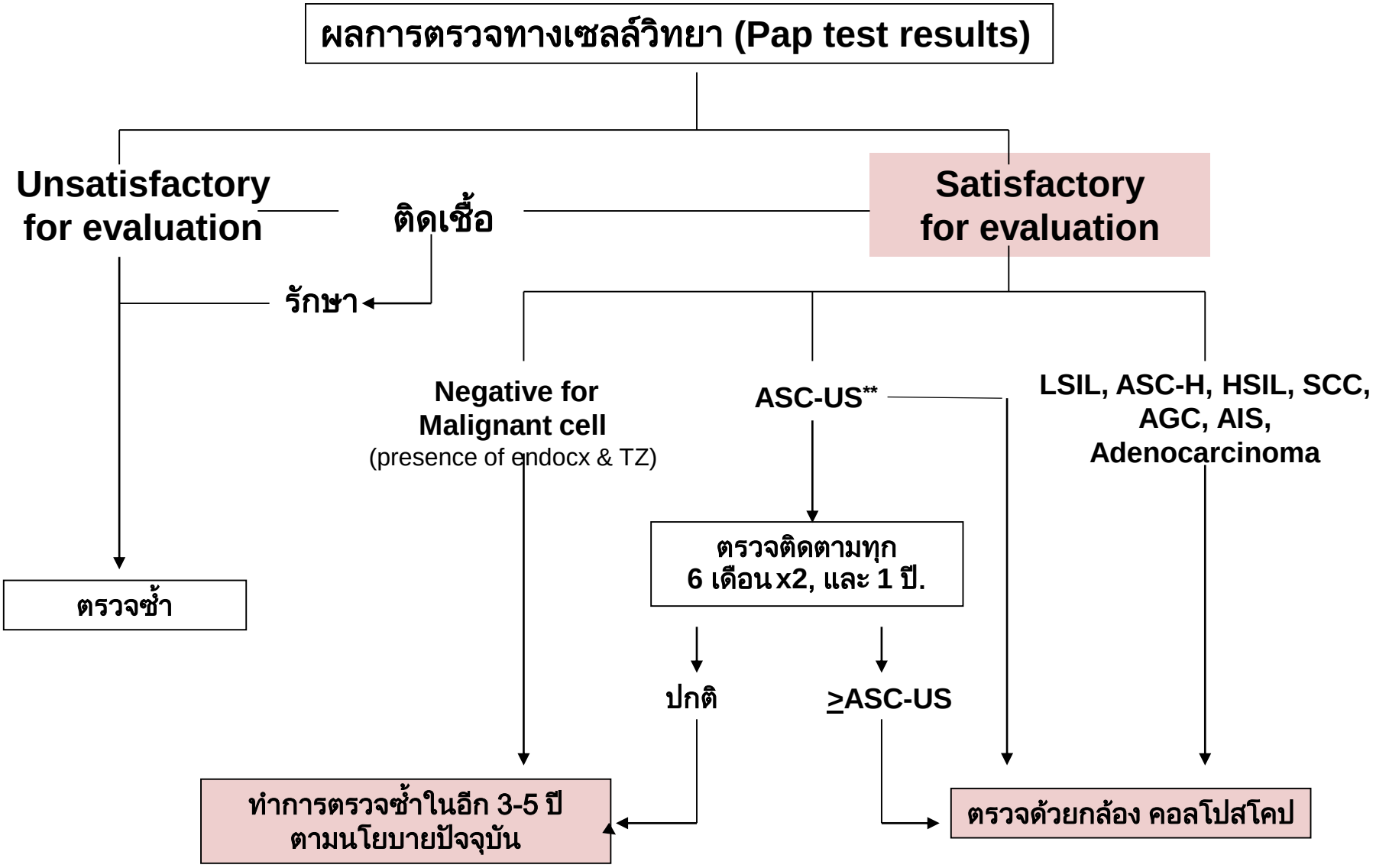
❑ Liquid-based cytology (LBC)
(Thin Layer Preparation)

LBC ไม่ได้เพิ่มความไว (sensitivity) ในการตรวจพบ**รอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกขั้นสูง** (high-grade cervical intraepithelial neoplasia; CIN 2/3) หรือ ความจำเพาะ (specificity) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี conventional Pap test อย่างไรก็ดี LBC จะลด inadequate samples และ unsatisfactory smears ลง



Ronco J, et al BMJ May 2007
Siebers AG, et al, JAMA 2009

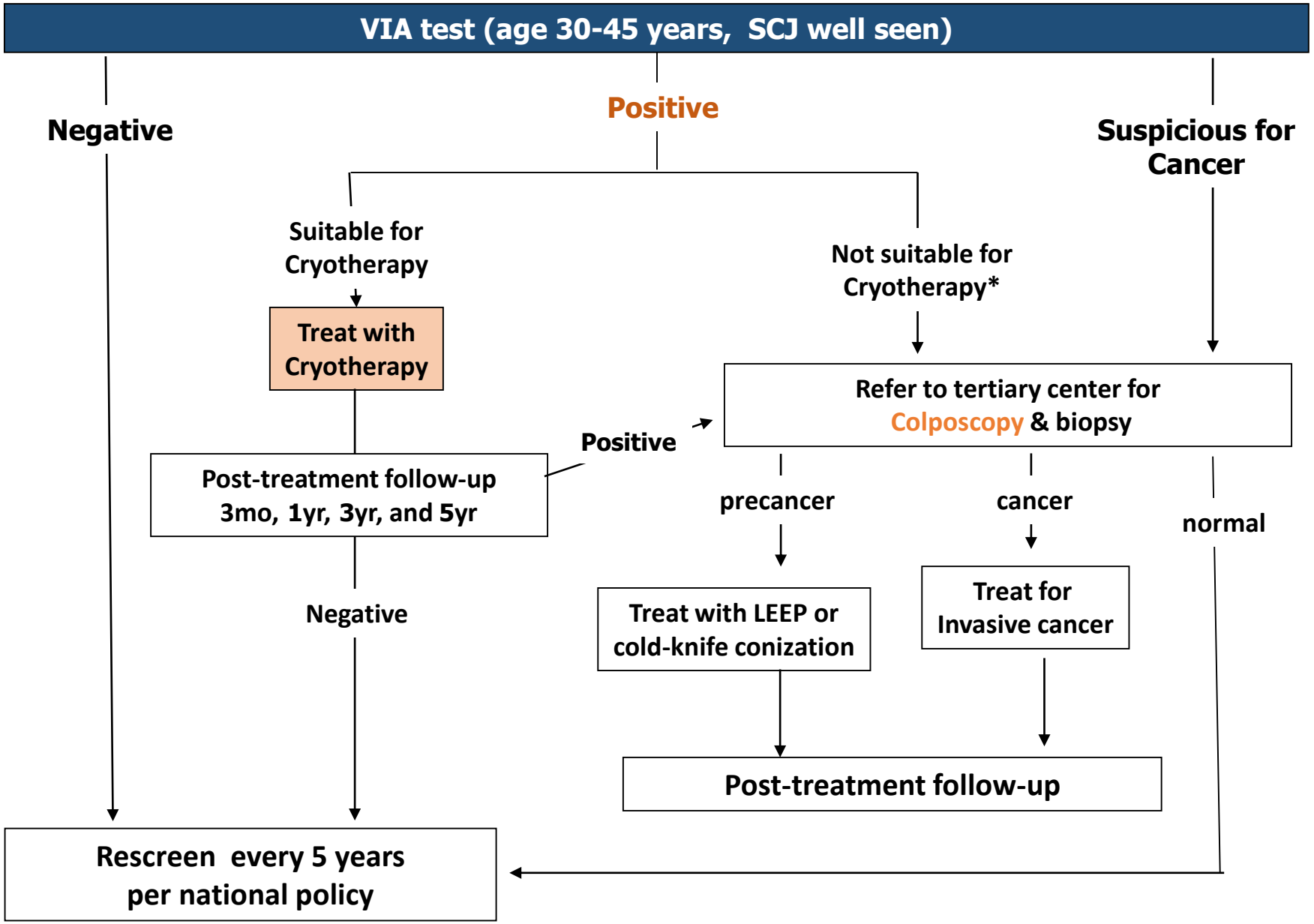
แนวทางปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยเซลล์วิทยา



** อาจตรวจหา hrHPV เพิ่ม ถ้า +ve จึงส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป

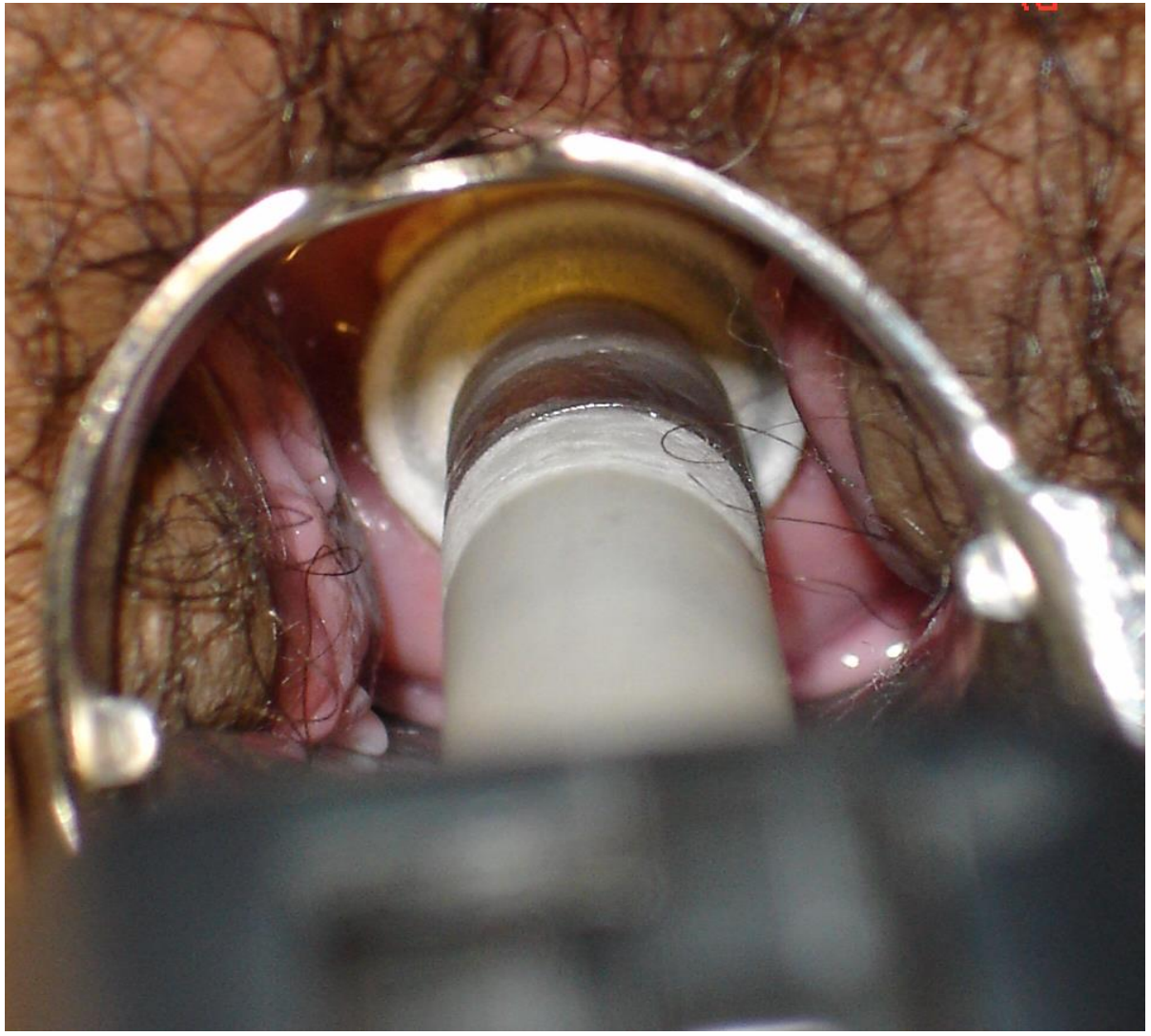
VIA – Positive

Ottaviano M, La Torre P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. Am J Obstet Gynecol 1982; 143:139-42



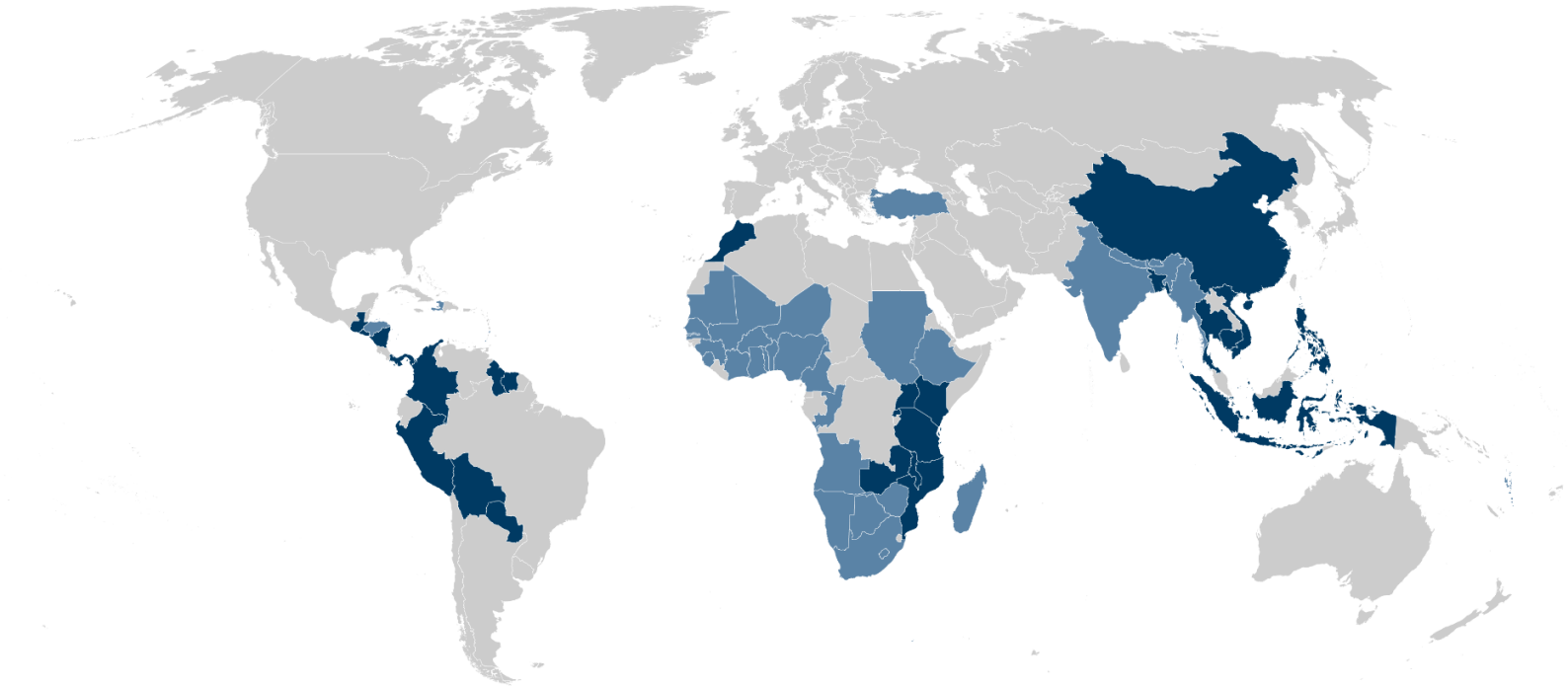
*Not suitable for cryotherapy: lesion >75% of cervical surface, extends onto vaginal wall or more than 2 mm beyond cryoprobe, or into the cervical canal beyond the probe tip. Pregnant women should also be referred.

VIA/Cryotherapy - Single-visit Approach (SVA)



Global Progress in Visual Inspection (VIA) for Cervical Cancer Screening

November 2016



National programs

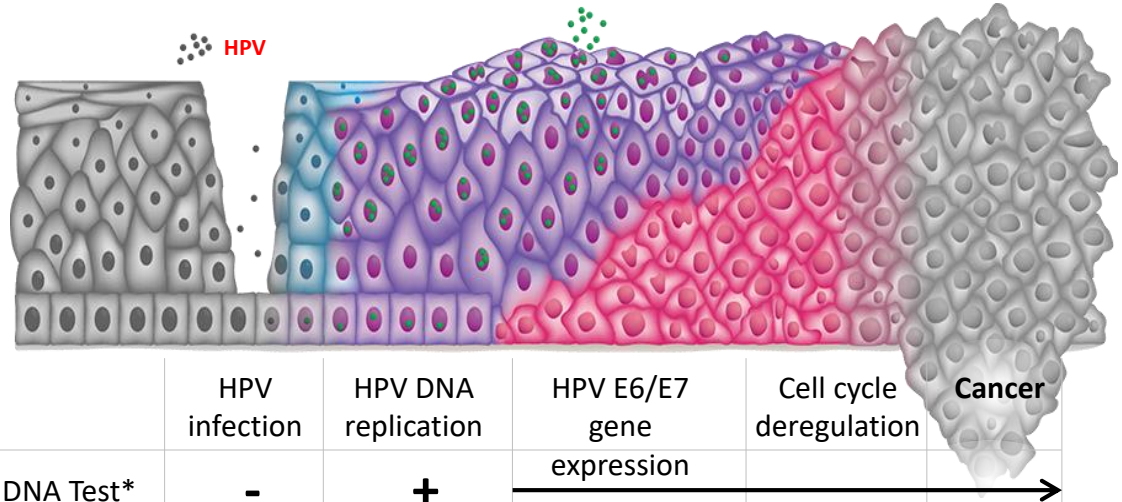
Bangladesh
Bolivia
Cambodia
China
Colombia
El Salvador
Guatemala
Guyana
Indonesia
Kenya
Kiribati
Malawi
Morocco
Mozambique
Nicaragua
Panama
Paraguay
Peru
Philippines
Rwanda
Suriname
Tanzania
Thailand
Uganda
Vietnam
Zambia

Pilot programs

Angola
Benin
Bhutan
Botswana
Burkina Faso
Cameroon
Côte d'Ivoire
Ethiopia
Gambia
Ghana
Grenada
Guinea
Haiti
Honduras
India
Lesotho
Madagascar
Maldives
Mali
Mauritania
Myanmar
Namibia
Nepal
Niger
Nigeria
Republic of Congo
Senegal
Sierra Leone
South Africa
St. Lucia
Sudan (North)
Togo
Turkey
Vanuatu
Zimbabwe

Cervical Cancer ACTION

Biology of HPV infection: Target of various tests



	HPV infection	HPV DNA replication	HPV E6/E7 gene expression	Cell cycle deregulation	**Cancer**
HPV DNA Test*	-	+	→	→	→
HPV E6/E7 mRNA Test	-	-	+	→	→
p16/Ki-67 Test	-	-	-	+	→

***Important to use a clinically validated test to ensure you are not just decting insignificant HPV infections**

HPV Tests used for cervical cancer screening *

*FDA approved

1. High-risk HPV DNA tests

1.1 HR HPV (L1) DNA testing :

detects any of the 13-14 high-risk types : *Hybrid Capture 2, CareHPV test, Cervista HPV HR test; Cobas HPV test*

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68

1.2 HR HPV DNA Genotyping test:

specific test for HPV 16 *or* 16/18 genotype : *Cervista HPV 16/18; Cobas HPV test*

2. High-risk HPV mRNA test

detects E6/E7 proteins from 14 HR types : *Aptima HPV Assay (Gen-probe)*

Performance of HPV Tests used for cervical cancer screening

TEST	SENSITIVITY (%)	SPECIFICITY (%)
Hybrid Capture 2	97.5	84.3
CareHPV	90.0	84.2
Cervista HPV	100	
Cobas HPV Test	97.3	84.5
Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay	95.0	87.2
Aptima HPV Assay	97.6	90.2
Xpert HPV	100	81.5

Source: Cuzick J et al. 2013.

Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Washington, D.C. : PAHO, 2016.

สมรรถนะ (performance) และคุณลักษณะ ของการตรวจคัดกรองวิธีต่างๆ

Screening tests	Pooled Sens. % (95% CI)	Pooled Spec. % (95% CI)	NPV* (%)	No. visits for screening and Rx	คุณลักษณะ
Cytology	77 (57-90)	92 (79-97)	96	2 or more	เป็นเทคโนโลยีที่ต้องมีโครงสร้างด้านสาธารณสุขภายในประเทศที่ดีเพียงพอ มีห้องปฏิบัติการ มีการฝึกอบรม และมีการประกันคุณภาพ เป็น ***subjective***
VIA	73 (54-85)	85 (79-91)	94	1 or 2	เป็นเทคโนโลยีที่ไม่สูง มีค่าใช้จ่ายต่ำ สามารถเชื่อมต่อกับการรักษาได้ทันที **(SVA)** ต้องมีการฝึกอบรม เป็น ***subjective***
HPV DNA tests	94 (89-97) @	88 (84-92)	99.7	2 or more	เป็นเทคโนโลยีที่ต้องการห้องปฏิบัติการ สามารถทำได้ครั้งละมากๆ เป็น ***objective*** ตรวจซ้ำได้ผลไม่เอนเอียง สามารถนำไปใช้ในรูปแบบ **self-sampling** ได้

@ Increased detection of Adenocarcinoma.

*ดัดแปลงมาจาก *Cuzuick J, et al. Vaccine 2008; 26(Suppl. 10): K29-41*

Mustafa RA, et al. IJGO March 2016: 259-265

Role of HPV DNA tests

❑ HR HPV DNA testing

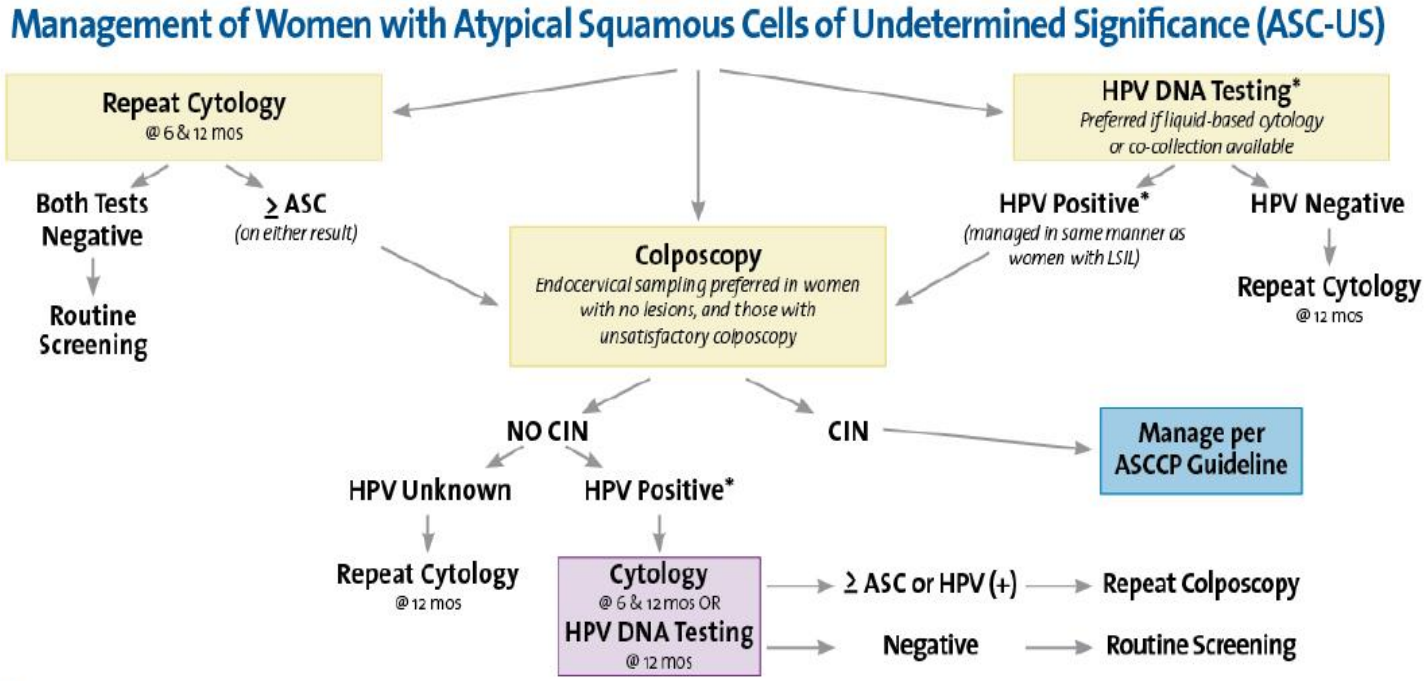
- **Reflex testing or Triage (1999): ในกรณีผล Pap test – "ASCUS"**
- **Co-testing (2004) : ใช้ร่วมกับ Pap test ในสตรีอายุ ≥ 30 ปี**
- **Primary screening (2014) ในสตรีอายุ ≥ 25 ปี**
- (Surveillance : After treatment of CIN at 12 Mo.)

❑ HPV Genotyping (HPV DNA specific test for16/18 genotype)

เป็นการตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจ"Co-testing" ที่ผลตรวจโดยเซลล์วิทยาปกติ แต่ผล HPV DNA test เป็นบวก

แนวทางปฏิบัติ : ผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น ASC-US (ใช้ในสตรีอายุ ≥ 21 ปี)

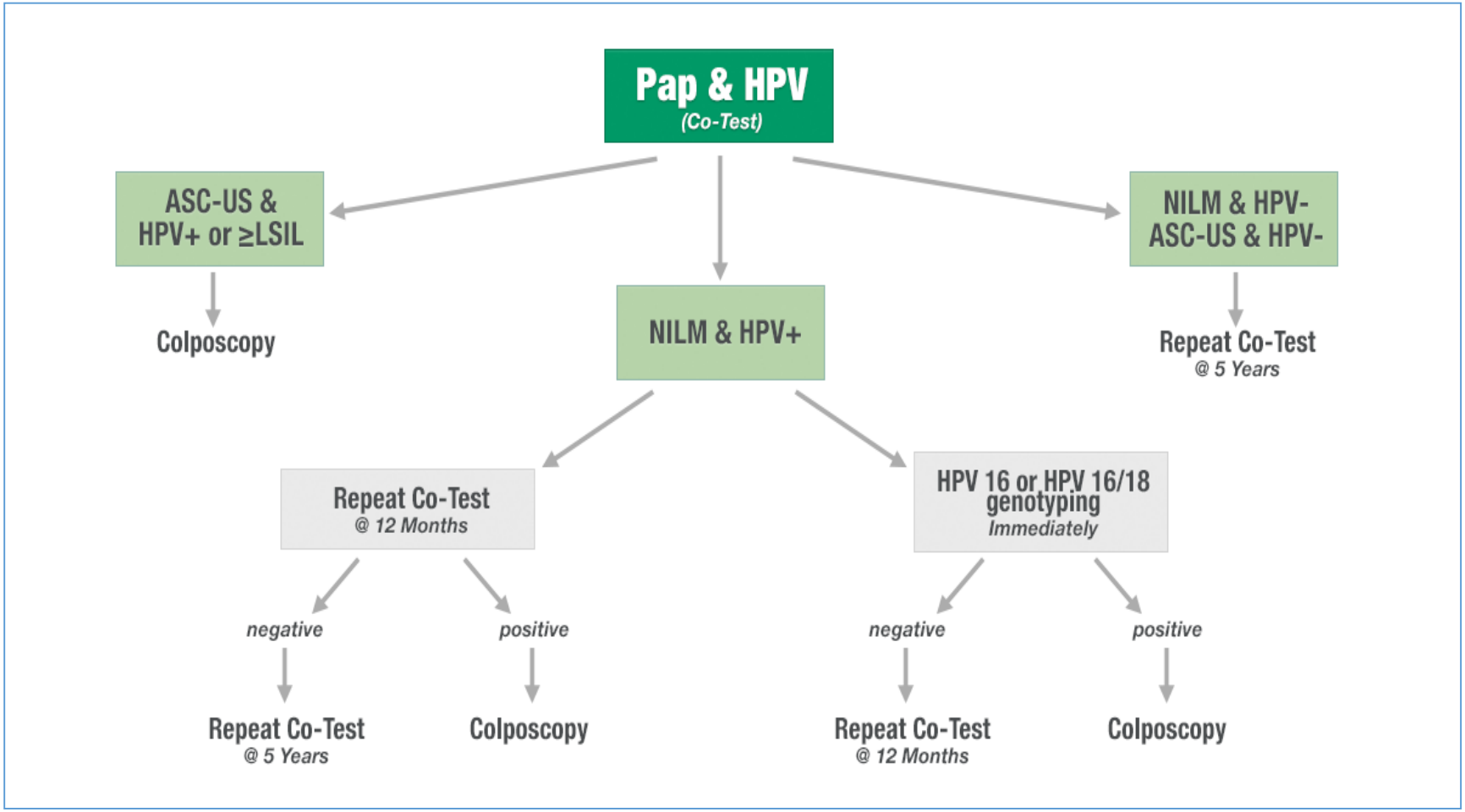
HPV DNA testing as Reflex testing or Triage



Copyright 2006, 2007, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved.

*Test only for high-risk (oncogenic) types of HPV

HPV and cytology Co-testing, and HPV Genotyping, in women aged 30-65



ACS, ASCCP, & ASCP 2012 guidelines

Primary HPV Screening

TABLE 1 Characteristics of studies and randomized-controlled trials evaluating the utility of primary HPV screening

Study	Country	Type	N	Age (years)	Strategies	Follow-up
SWEDESCREEN	Sweden	Randomized-controlled	12,527	32-38	HPV + CC vs.CC	4 years
POBASCAM	Netherlands	Randomized-controlled	44,102	29-56	HPV + CC vs.CC	5 years
NTCC Phase 1	Italy	Randomized-controlled	45,174	25-60	HPV + LBC vs.CC	6 years
NTCC Phase 2	Italy	Randomized-controlled	49,196	25-60	HPV vs.CC	5 years
ARTISTIC	UK	Randomized-controlled	24,510	20-64	HPV + LBC vs.LBC	4.5 years
Anttila et al.	Finland	Randomized-controlled	58,076	30-60	HPV vs.CC	3.3 years
Sankaranarayanan et al.	India	Cluster-randomized	131,746	30-59	HPV vs.CC vs.VIA	8 years
ATHENA	US	Multicenter prospective	42,209	>25	HPV (± GT) vs.LBC	3 years
HPV FOCAL	Canada	Randomized-controlled	33,000	25-65	HPV vs.LBC	12 months
FRIDA	Mexico	Population-based	30,829	30-64	HPV vs.LBC	ongoing

HPV: human papillomavirus testing; CC: conventional cytology; LBC: liquid-based cytology; VIA: visual inspection after application of acetic acid; GT: HPV genotyping.

Barroeta et al. Diagnostic Cytopathology 2017:1-12

ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ และ Cancer ที่ 3 ปี และ 5 ปี หลัง negative test ในอาสาสมัครสตรีอายุ 30-64 ปี จำนวน 1,011,092 ราย

HPV testing for cervical cancer screening

Screening test	ความเสี่ยงต่อการเป็น	
Cytology-negative	CIN3+ ที่ 3 ปี	0.19 %
	มะเร็งที่ 3 ปี	0.02 %
HPV-negative	CIN3+ ที่ 3 ปี	0.069 %
	มะเร็งที่ 3 ปี	0.011 %
HPV-negative / Cytology-negative	CIN3+ ที่ 5 ปี	0.11%
	มะเร็งที่ 5 ปี	0.014 %

Gage J, etal. J Natl Cancer Inst 2014;106:1-4

Primary HPV Screening: interim clinical guidance. (women aged ≥ 25 yrs.)

Huh WK, et al. Gynecol oncol 2015, 136:178-32

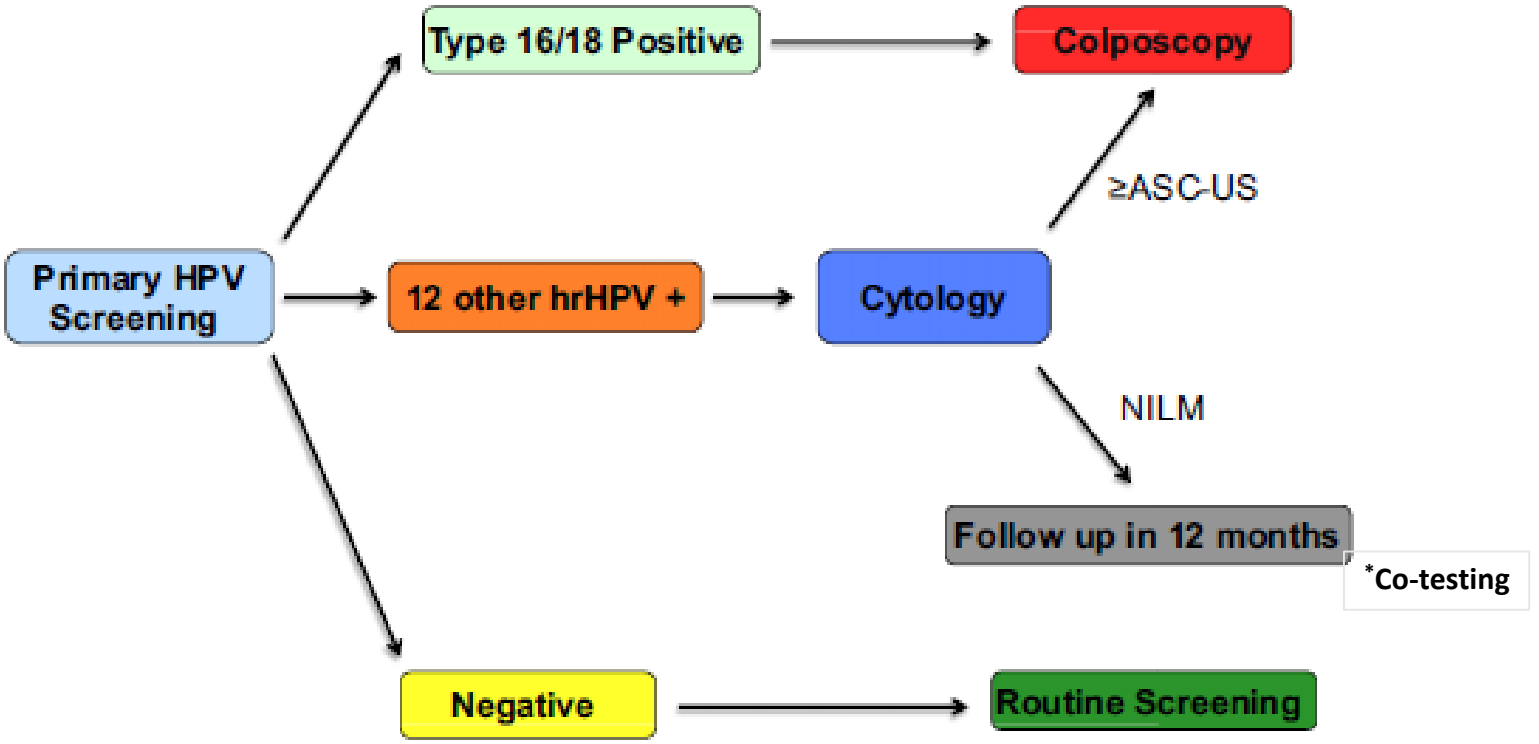
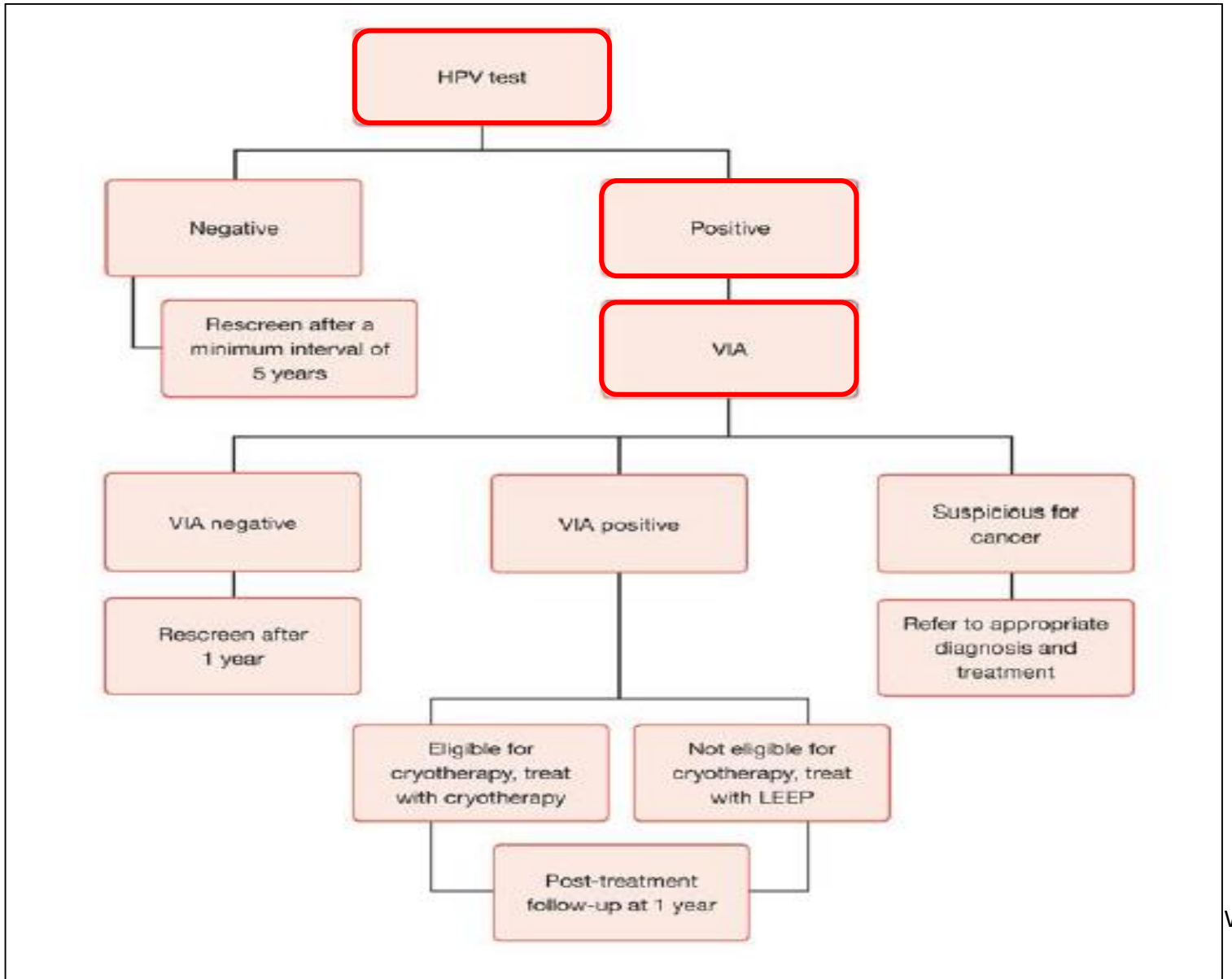


Fig. 1. Recommended primary HPV screening algorithm.

Decision-making Flow chart for Primary Screening with an HPV test followed by VIA-and-Treat as a SVA



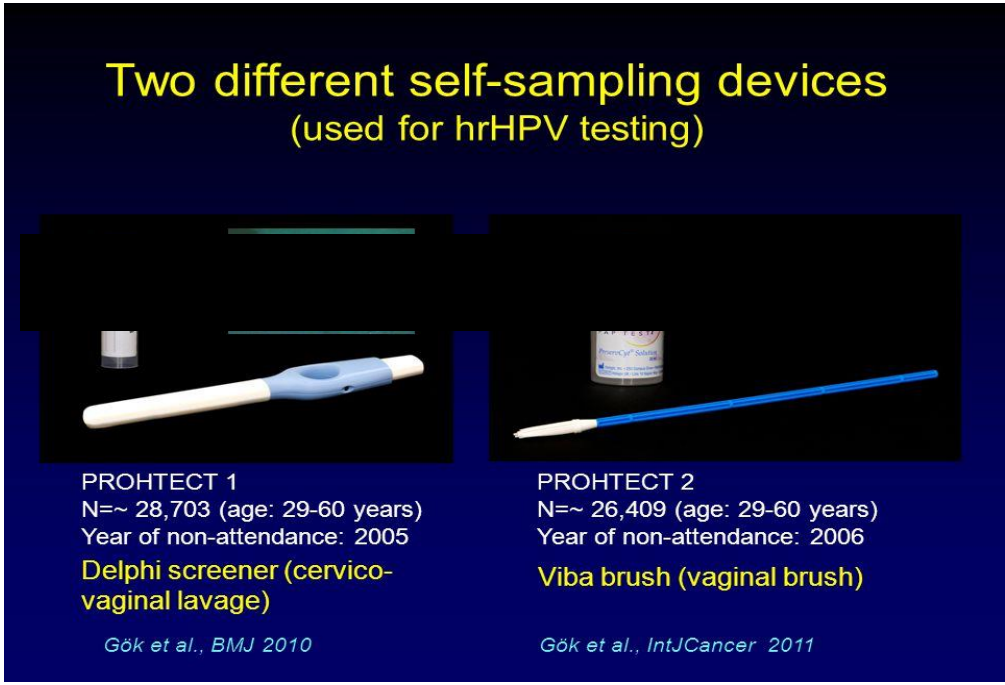
WHO guidance 2014

Self sampling for HPV

- **May be a way to sample for hpv when women are reluctant to have a gynecologic examination.**
- **Methods used:**
  - **Pad**
  - **Tampon**
  - **Vaginal swab**
  - **Lavage**
  - **Urine specimen**

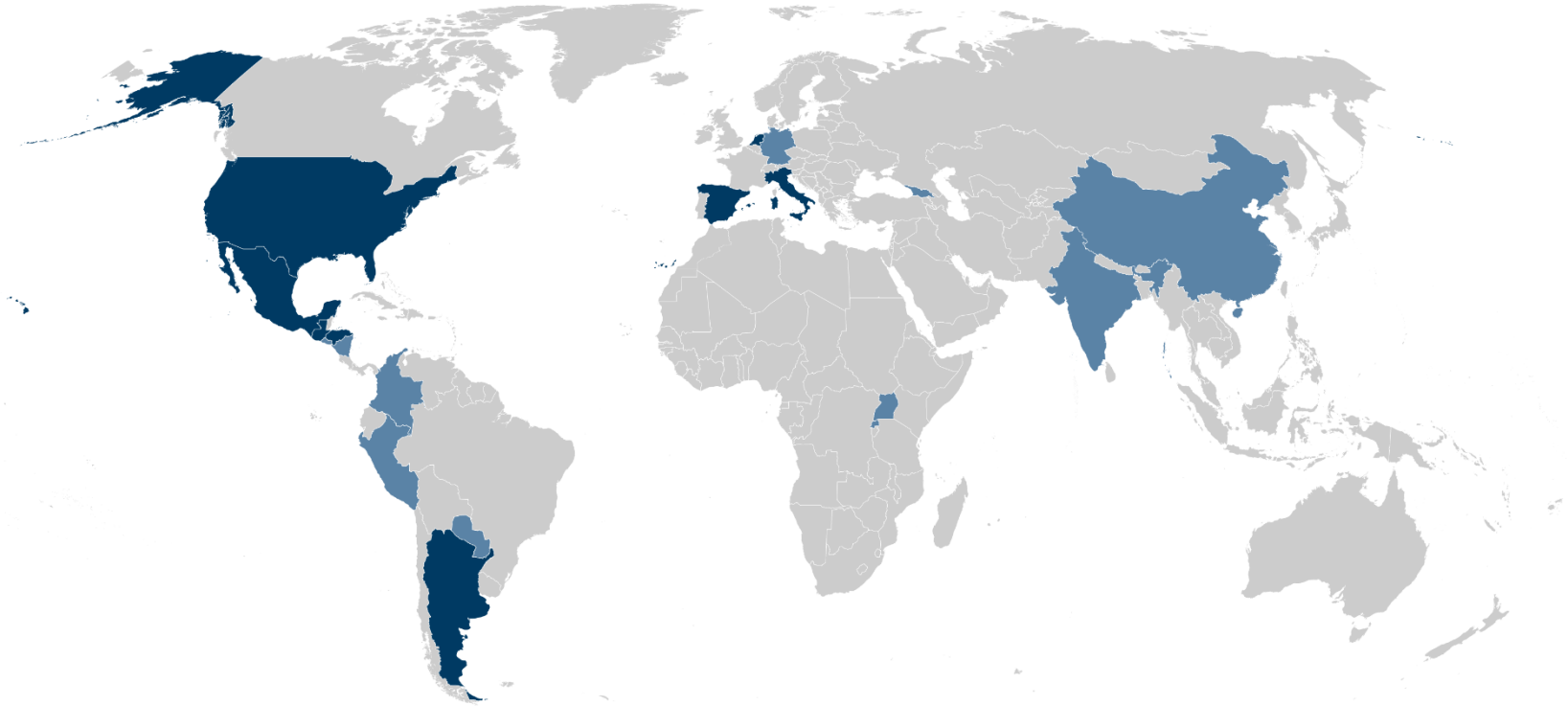
Self-HPV DNA testing [brush, HC2-] had sensitivity and specificity of 86.2%, 80.7% resp. *cf.* 97.0%, 82.7% Physician-HPV testing for detecting CIN2+

Zhou FH, et al. *JNCI* 2012;104:178–188,



Global Progress in HPV DNA testing

November 2016



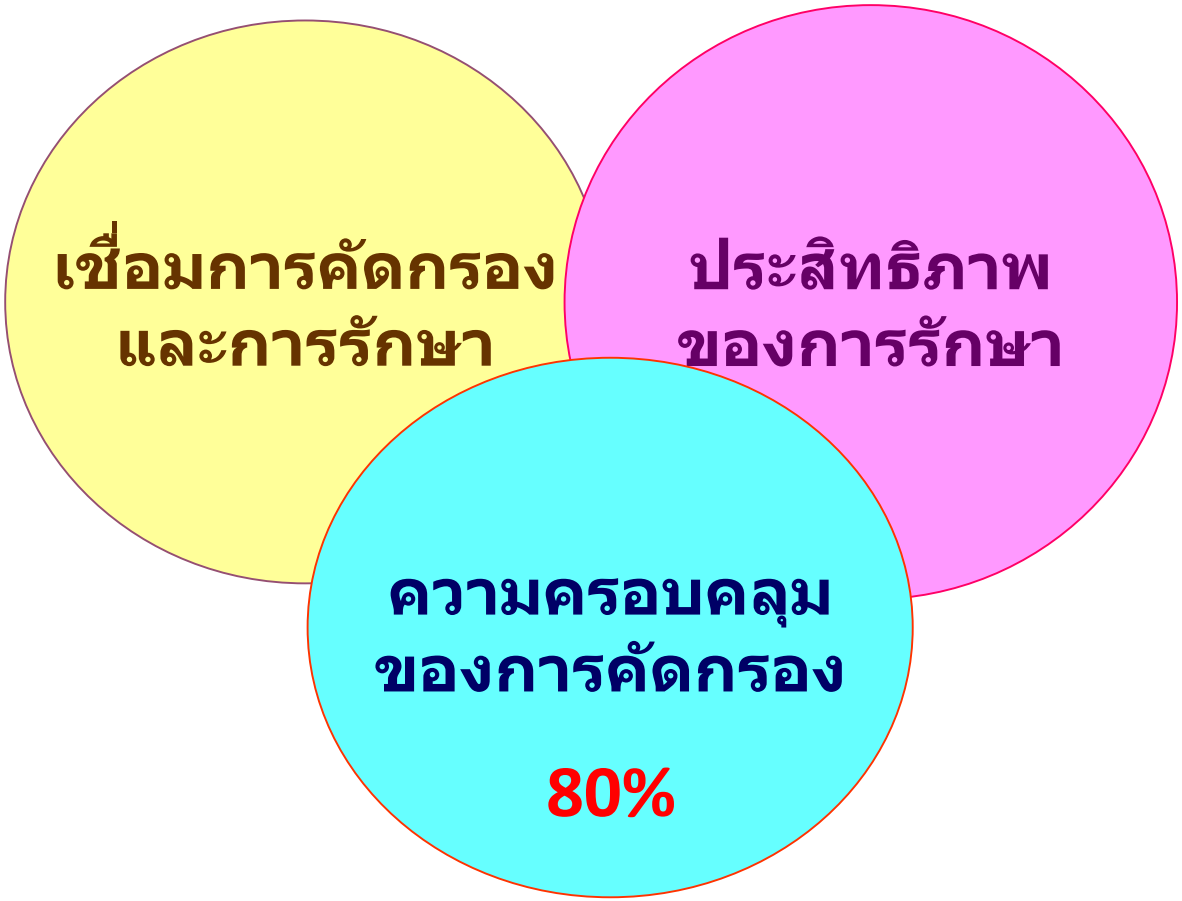
National programs

Argentina
Guatemala
Honduras
Italy
Mexico
Netherlands
Spain
United States

Pilot programs

China
Colombia
El Salvador
Germany
India
Nicaragua
Paraguay
Peru
Republic of Georgia
Rwanda
Uganda

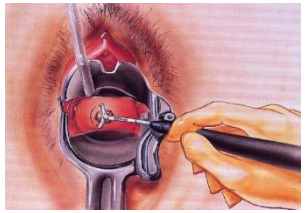
การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก ทุติยภูมิ
องค์ประกอบที่สำคัญ

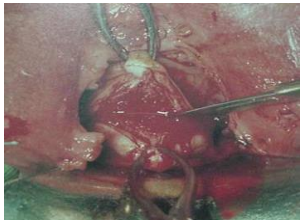


Source: Max Parkin, IARC

การบำบัดรักษารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN 2/3, HSIL)

- การจี้เย็น (Cryotherapy) ด้วยก๊าส CO_2 หรือ N_2O
- การตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (Loop Electrosurgical Excision Procedure : LEEP)





- การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยด้วยมีด (CKC : cold knife conization)
- การตัดปากมดลูกด้วยแสงเลเซอร์ (Laser)
- *การตัดมดลูก (Hysterectomy)*

Comparison of Cryotherapy and LEEP for CIN

	Cryotherapy	LEEP
Effectiveness	75 - 95%	80 - 96%
Relative cost	Low	High
Level of provider	Physician and non - physician	Mostly by physicians
Anesthesia	None required	Local anesthesia needed
Power required	No	Yes
Potential side effect	Watery discharge	Bleeding
Tissue sample for histopathology	No	Yes

There is no obvious superior surgical technique (knife, cryotherapy, laser or cutting with a loop) for treating cervical intraepithelial neoplasia-CIN in terms of treatment failures or operative morbidity.

Martin-Hirsch PPL, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 6.

Primary screening for cervical cancer guidelines:

Table 2 | Primary screening guidelines

Age range (years)	Cervical cancer/ 100 000 US women	Guidelines			
		IARC[74]	ASCCP 2012[29]	WHO[75]	FDA advisory panel 2014[2]
0-20	0.1	No screening	No screening	No screening	No screening
21-25	4.5	No screening	Cytology every 3 years	No screening	Follow ASCCP guidelines
25-30	4.5	Cytology every 5 years, HPV preferred	Cytology every 3 years	No screening	Primary HPV test (Cobas) or as co-test with cytology
31-39	13.9	Cytology every 5 years, HPV preferred	Cytology every 3 years cytology or cytology with HR-HPV every 5 years	Cytology, HR-HPV, or VIA (primary HPV best) every 3-5 years	Follow ASCCP guidelines
40-49	16.5	Cytology every 5 years, HPV preferred	Cytology every 3 years cytology or cytology with HR-HPV every 5 years	Cytology, HR-HPV, or VIA (primary HPV best) every 3-5 years	Follow ASCCP guidelines
50-64	15.4	Cytology every 5 years, HPV preferred	Cytology every 3 years cytology or cytology with HR-HPV every 5 years	Cytology, HR-HPV, or VIA (primary HPV best) every 3-5 years	Follow ASCCP guidelines
>65	14.6	Stop screening at 60-64 years	Stop screening	Not covered	Follow ASCCP guidelines
65-69	27.4				
70-79	23.7				
80-84	22.9				
>85	18.9				

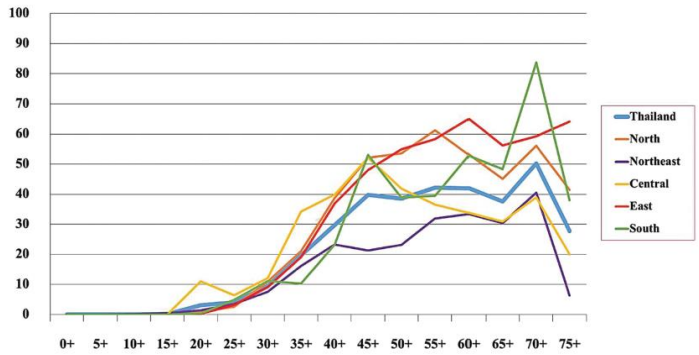
ASCCP= American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; FDA=Food and Drug Administration; HR-HPV=high risk human papillomavirus; IARC=International Agency for Research on Cancer; WHO=World Health Organization.

Goodman A. BMJ 2015 Jun 30;350:h2372

โครงการป้องกันและควบคุมมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย

Vol. VIII, 2010-2012

Figure 2.14.2 Age - specific incidence rates of cervical cancer, mean annual rate per 100,000 (2010-2012)



ผู้ให้บริการ	พ.ศ.	จำนวน
สูติ-นรีแพทย์	2560	2,996
ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวช	2559	272
รังสีแพทย์	2559	176
พยาธิแพทย์ (แพทย์ด้านเซลล์วิทยา)	2559	607 (389)
พยาบาล	2558	149,183
เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์ด้านเซลล์วิทยา	2559	350
เครือข่ายบริการโรคมะเร็ง (แม่ข่าย)	2552	30 + 2 แห่ง

Ministry of Public Health

โครงการป้องกันและควบคุมมะเร็งปากมดลูก 75 จังหวัด (2558-2562)

เป้าหมาย : เพื่อลดอัตราตาย และอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกลงอย่างน้อยร้อยละ 50

วัตถุประสงค์ : ให้สตรีไทย 13 ล้านคนอายุ 30-60 ปี ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 5 ปี

[*ในแต่ละปีต้องตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้ 2 ล้าน 6 แสนคน*]

วิธีดำเนินการ

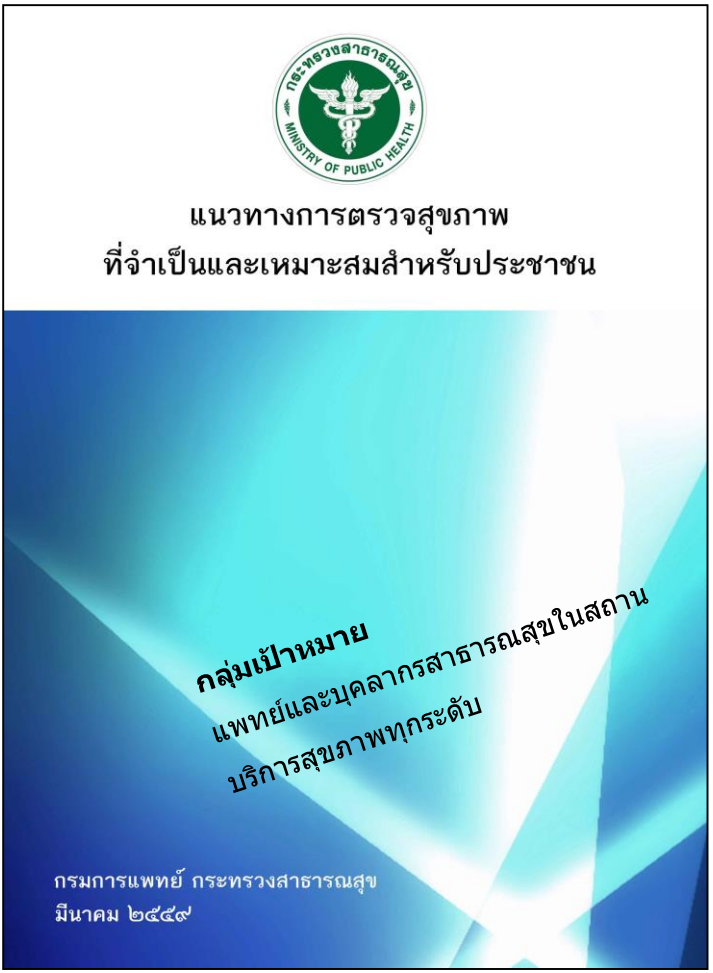
1. ในกลุ่มอายุ 30-45 ปี สามารถทำการตรวจคัดกรองได้ 2 วิธี

   Pap test *หรือ* VIA-Cryotherapy (VIA ทำใน 31 จังหวัด)

2. ในกลุ่มอายุ 45-60 ปี ให้ทำการตรวจคัดกรองโดยวิธี Pap test เท่านั้น

ที่มา : สำนักงานสารนิเทศและประชาสัมพันธ์
สปสช : โครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ๗๕ จังหวัด

แนวทางการตรวจสุขภาพที่จำเป็นและเหมาะสม กลุ่มวัยทำงาน (อายุ 18 – 60 ปี)



http://203.157.39.7/imrta/images/dms20160325.pdf

การตรวจมะเร็งปากมดลูก

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยการตรวจเนื้อเยื่อที่เก็บจากปากมดลูกด้วยวิธี Pap smear (conventional cytology) หรือ VIA (visual inspection with acetic acid)

การตรวจ Pap smear ในผู้หญิงตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไป ควรตรวจทุก 3 ปี จนถึงอายุ 65 ปี สามารถหยุดตรวจได้หากผลตรวจปรกติติดต่อกันเป็นระยะเวลา 10 ปี แต่หากได้รับการตรวจไม่สม่ำเสมอ ควรตรวจต่อหลังอายุ 65 ปี หรือตามดุลยพินิจของแพทย์

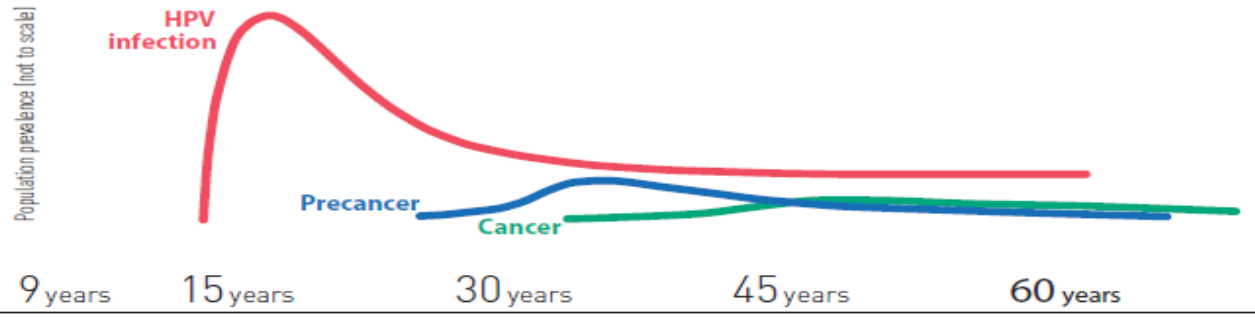
การวิจัยพบว่า **การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วย VIA** มีความปลอดภัย สามารถใช้ได้ในท้องถิ่นห่างไกลของประเทศไทย ผลการตรวจมีความสอดคล้องสูงระหว่างการตรวจคัดกรองโดยผู้เชี่ยวชาญกับผู้ให้การตรวจสุขภาพในพื้นที่ แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทุก 5 ปีในช่วงอายุ 30-55 ปี หลังจากอายุ 55 ปี ควรตรวจด้วยวิธี Pap smear เท่านั้น

คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย (พฤษภาคม 2555)

	การตรวจเซลล์วิทยา * (Pap smear หรือ liquid-based cytology)	HPV DNA testing โดยตรวจร่วมกับการตรวจเซลล์วิทยา
อายุที่เริ่มตรวจ	- 25 ปี ในสตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้ว - 30 ปี ในสตรีที่ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์	30 ปี
ความถี่	ทุก 2 ปี	ทุก 3 ปี
อายุที่หยุดตรวจ	> 65 ปี ถ้าผลตรวจไม่พบความผิดปกติติดต่อกัน 3 ครั้ง	> 65 ปี ถ้าผลตรวจไม่พบความผิดปกติติดต่อกัน 3 ครั้ง
สตรีที่ตัดมดลูกพร้อมกับปากมดลูกออกแล้วและไม่มีประวัติเป็น CIN หรือมะเร็งปากมดลูก ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรอง		
* ในพื้นที่ที่การดำเนินการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาไม่สามารถเชื่อมโยงกับการรักษาได้อย่างมีประสิทธิผลและ/หรือมีความครอบคลุมต่ำกว่าเป้าหมาย การตราจคัดกรองโดยวิธี VIA และรักษาโดยวิธีจี้เย็น (อาจทำโดยพยาบาลวิชาชีพที่ผ่านการฝึกอบรมและนิเทศงาน) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยทำในสตรีช่วงอายุ 30-45 ปี ตรวจทุก 5 ปี ถ้าอายุ > 45 ปี ให้ตรวจคัดกรองด้วยการตรวจเซลล์วิทยา		

Looking ahead

Future strategies for prevention of HPV Infection and Cervical Cancer



PRIMARY PREVENTION

Girls 9–13 years

HPV vaccination

Girls and boys, as appropriate

- Health information and warnings about tobacco use*
- Sexuality education tailored to age & culture
- Condom promotion/provision for those engaged in sexual activity
- Male circumcision

* Tobacco use is an additional risk factor for cervical cancer.

Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Washington, D.C. : PAHO, 2016.

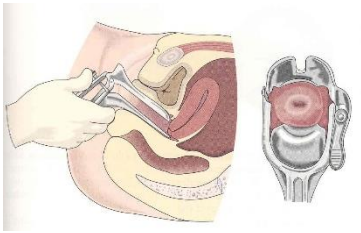
Future strategies for cervical cancer screening in the post-vaccination era

- **HPV vaccination will have an impact on cytology-based cervical cancer screening.**

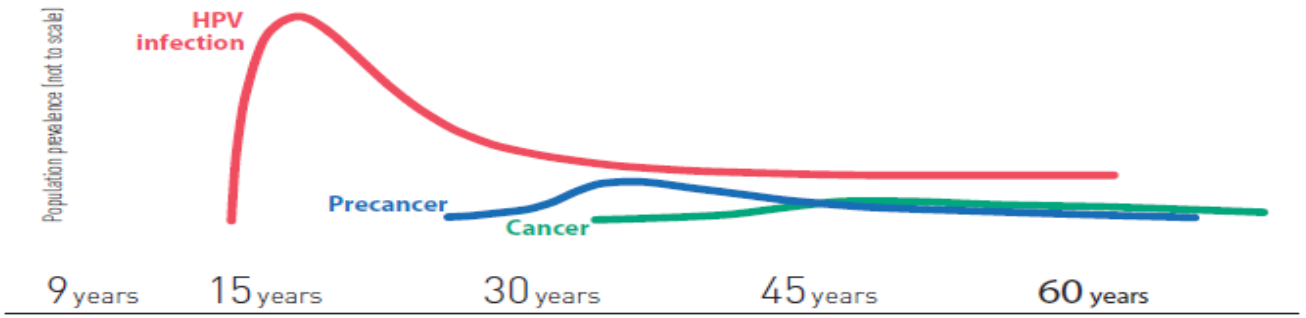
  As the prevalence of cervical cancer and its precursor lesions decrease ….

  Pap test, LBC >>>

  - **Decrease in positive predictive value (PPV)**
  - **Lower sensitivity**
  - **Increase in false-negative rate**



Future strategies for prevention of HPV Infection and Cervical Cancer



PRIMARY PREVENTION

Girls 9–13 years

HPV vaccination

Girls and boys, as appropriate

- Health information and warnings about tobacco use*
- Sexuality education tailored to age & culture
- Condom promotion/provision for those engaged in sexual activity
- Male circumcision

SECONDARY PREVENTION

- **Screening with Primary HPV test**
- **Treatment as SVA preferred**

* Tobacco use is an additional risk factor for cervical cancer.

Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Washington, D.C.: PAHO, 2016.

Screening for Cervical Cancer & Treatment of Precancerous lesions -- FUTURE

High-resource settings	Low-resource settings
1. hr-HPV DNA (14 oncogenic types) as a Primary Screening Test	**1. Rapid or Fast HPV DNA testing : *Care*HPV™ (QIAGEN) (14 oncogenic types) as a Primary Screening Test**
2. HPV E6/E7 mRNA Test (14 oncogenic types) for both Primary Screening and the Triage of borderline cytological abnormalities.	**2. HPV-E6 protein (strip) test : *AV Advantage HPV E6 Test* [HPV-E6 of top 7 prevalent oncogenic types] as the Triage**
3. Primary HPV Screening with p16INK4a IHC (immunohistochemistry) or p16, Ki-67 double staining Triage	
TREATMENT: Multiple excisional and ablational options.	**TREATMENT: Cryotherapy, cold-coagulation,** *excisional options limited*

Primary HPV test +ve ….. What's next?

Nicolas Wentzensen et al. J Clin Virol. 2016 March ; 76(Suppl 1): S49–S55

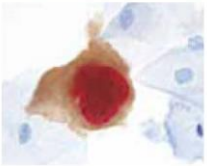
❖ Triage with…..

- **Cytology** (≥ ASCUS ⟶ Colposcopy)
- **HPV Genotyping 16/18** (+ve ⟶ Colposcopy)
- **VIA** (+ve ⟶ manage as SVA)
- **The p16 & Ki-67 dual stain** **(Biomarkers detect cell transformation)**

  (+ve ⟶ Colposcopy)

- Others:- Methylation (Host/ Viral), HPV E6 protein

Positive p16 & Ki67 in cytology



Positive stains : ≥1cervical epithelial cells show brown cytoplasm (p16) stain AND red nuclear (Ki67) stain in the same cell.

The recent data of HPV/Cytology screening in Thailand: NCI study

- Our study demonstrates the value of cervical cancer screening using hr-HPV testing as primary screening in general population in Ubon Ratchathani province in North eastern Thailand.
- The prevalence of hr-HPV was 3.4%: 0.93% for HPV 16/18, 0.65% for HPV16 and 0.27% for HPV 18, indicating a low frequency of HPV positivity in Ubon Ratchathani
- Our results indicate that hr-HPV testing are feasibility method and much more sensitive than Pap smear screening.

Cost-Effectiveness Analysis Study of HPV Testing as a Primary Cervical Cancer Screening in Thailand

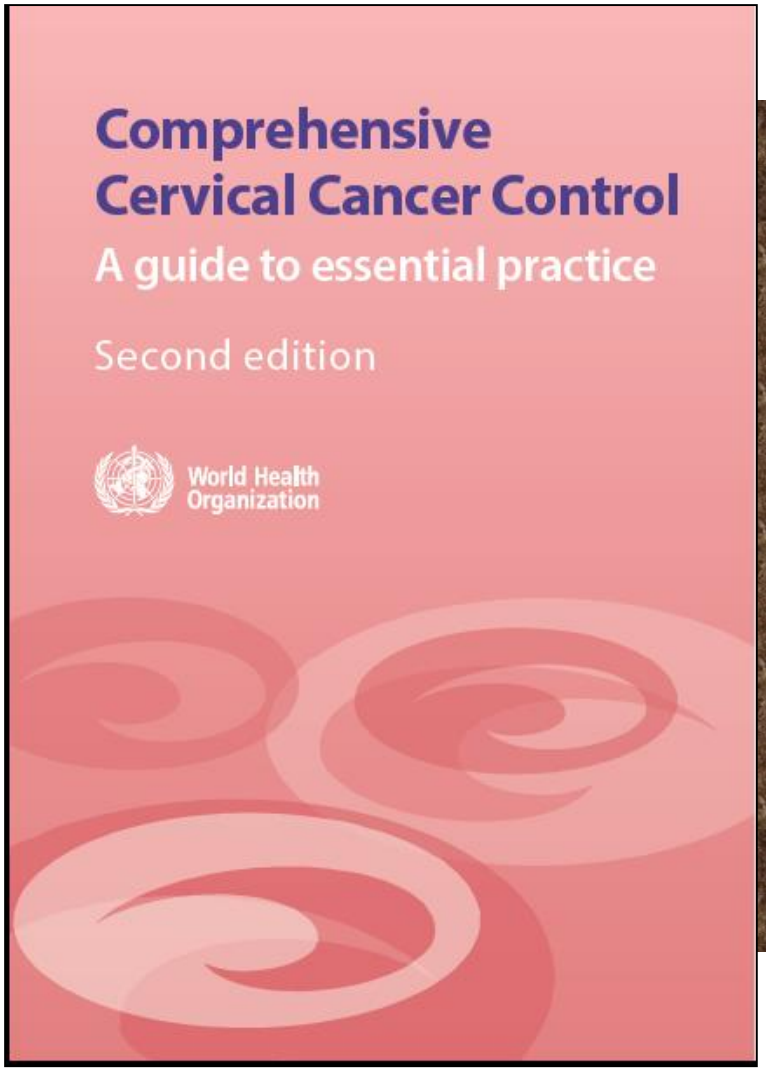
W. Termrungruanglert [1], N. Khemapech [1], T. Tantitamit [2], S. Sangrajrang [3], P. Havanond [1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok (Thailand), [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok (Thailand), [3]National Cancer Institute, Bangkok (Thailand)

- PRIMARY HPV TESTING IS AN OPTION AS BEING MORE EFFECTIVE THAN CYTOLOGY FOR CERVICAL CANCER SCREENING.
- THIS RESULT MAY ENCOURAGE POLICY MAKERS TO PLAN FOR IMPLEMENTATION OF HPV DNA TESTING IN THAILAND.

Factors that may effect the results are:- 1. Incidence of HPV infection 2. Sensitivity of Cytology 3. Cost of HPV testing 4. Cost of Colposcopy.

Comprehensive Cervical Cancer Control
การควบคุมมะเร็งปากมดลูกที่ครอบคลุม



rh.anamai.moph.go.th/download/all_file/brochure/มะเร็งปากมดลูก.pdf