

# **Sàng lọc đầu tay bằng HPV DNA: Bệnh nhân được lợi ích gì?**

**PGS.TS.BS. Vũ Bá Quyết**

*Giám đốc bệnh viện Phụ sản Trung Ương*

*Phó chủ tịch Hội phụ sản Việt Nam*



**BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

# Bệnh nhân quan tâm điều gì khi làm XN sàng lọc UTCTC?





# Diễn tiến của ung thư cổ tử cung



Dự phòng sơ cấp  
Vaccin HPV

Dự phòng thứ cấp: Sàng  
lọc UTCTC  
VIA, Tế bào CTC, HPV

Dự phòng tam cấp  
Điều trị UT sớm

Điều trị

Phá hủy:  
Áp lạnh, đốt điện,  
laser

Cắt bỏ:  
Khoét chóp, LEEP, khoét chóp laser, cắt  
tử cung



# Lấy lợi ích BN làm trung tâm

## *Patient's benefit centric*



Khả năng bảo vệ và tính an toàn



Thuận tiện

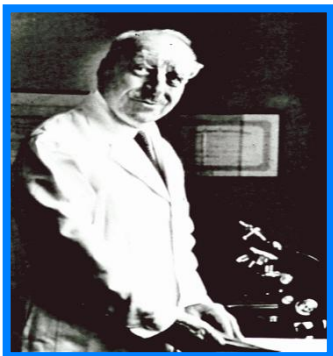


Tính hiệu quả về chi phí

Lợi ích  
bệnh nhân

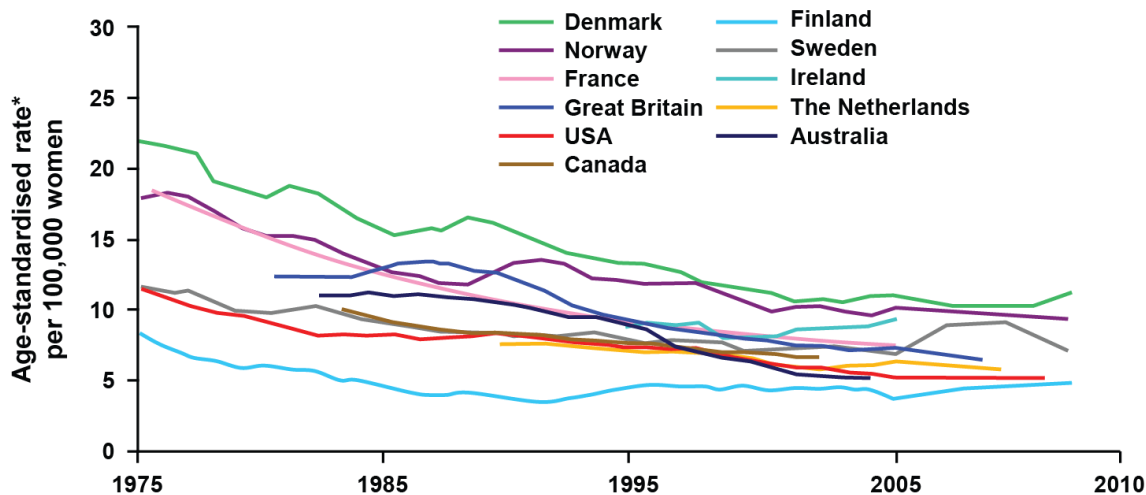


## Sàng lọc ung thư cổ tử cung dựa trên tế bào học



Năm 1940 Paps chính thức được ra đời

**Diễn tiến từ CIN3 thành ung thư mất khoảng 10 năm  
Sàng lọc bằng tế bào học vẫn hiệu quả dù độ nhạy thấp nhờ  
vào việc thực hiện thường xuyên**



1927

1940

1950s

1960s

1970s

1980s

1990

2000s

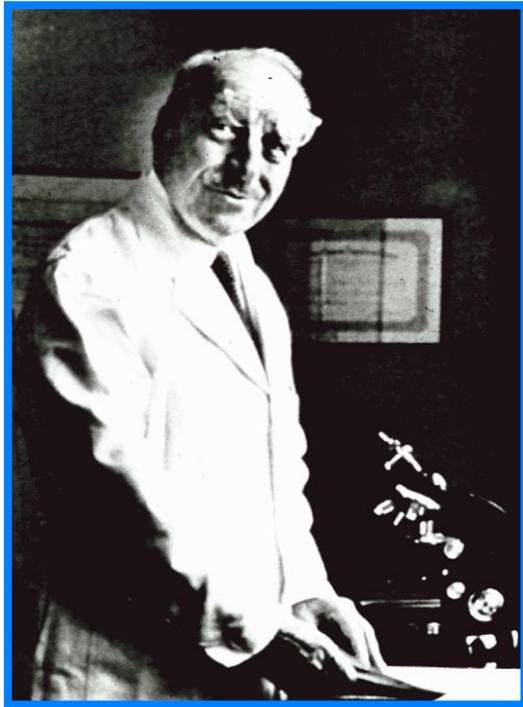
2010

Năm 1927, Aurel Babes lần đầu tiên soi tế bào CTC dưới kính hiển vi

Pap được sử dụng như một công cụ sàng lọc UTCTC hiệu quả

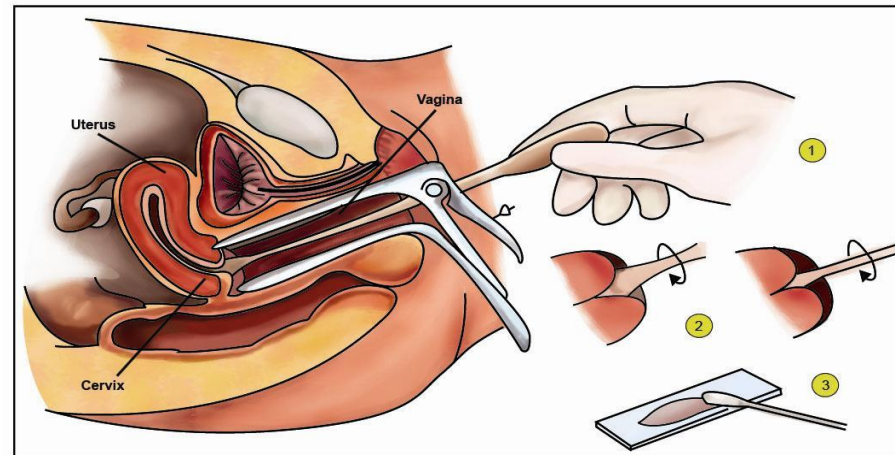


# Tế bào học Cổ tử cung bộc lộ nhiều hạn chế



*Dr. George M. Papanicolaou*  
1883-1962

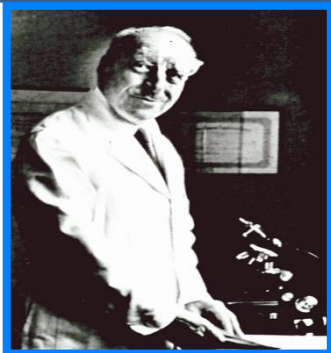
- Độ nhạy thấp, dao động từ 40-75%
- Phụ thuộc chủ quan của người đọc.
- Khó triển khai rộng rãi do thiếu hụt hệ thống xét nghiệm và NVYT được đào tạo bài bản



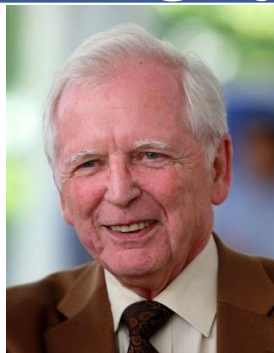


# Sàng lọc ung thư cổ tử cung

## Xác định nguyên nhân do virus HPV



Năm 1940 Paps chính thức được ra đời



Năm 1976, Harald zur Hausen công bố giả thuyết cho rằng virus gây u nhú ở người đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh UTCTC

Năm 1983, HPV 16 và HPV 18 được xác định trong UTCTC

1927

1940

1950s

1960s

1970s

1980s

1990

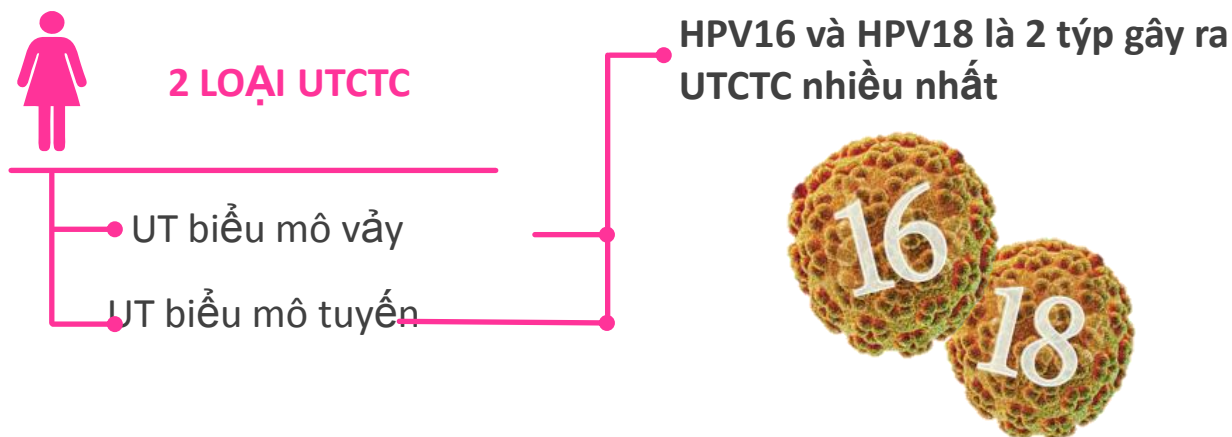
2000s

2010

Năm 1927, Aurel Babes lần đầu tiên soi tế bào CTC dưới kính hiển vi

Pap được sử dụng như một công cụ sàng lọc UTCTC hiệu quả

# Nhiễm human papillomaviruses (HPV) nguy cơ cao là nguyên nhân dẫn đến UTCTC



- Nhiễm HPV hiện diện trong hầu hết các trường hợp UTCTC, tổn thương tiền ung thư và loạn sản nội biểu mô CTC mức độ 3 (CIN3)
- Nhiễm dai dẳng 1 trong 14 tít HPV nguy cơ cao (hrHPV) là nguyên nhân của hơn 99% UTCTC





# Sàng lọc ung thư cổ tử cung dựa trên XN HPV DNA



Năm 1940 Paps chính thức được ra đời

Năm 1999, xét nghiệm HPV cho phụ nữ ASCUS

Năm 2006 Co-testing (HPV- Pap) được chỉ định cho phụ nữ từ 30 tuổi

Năm 2014 HPV DNA chỉ định sàng lọc đầu tay cho phụ nữ từ 25 tuổi

1927

1940

1960s

1990s

2000s

2010s

2010

Năm 1927, Aurel Babes lần đầu tiên soi tế bào CTC dưới kính hiển vi

Pap được sử dụng như một công cụ sàng lọc UTCTC hiệu quả



**BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

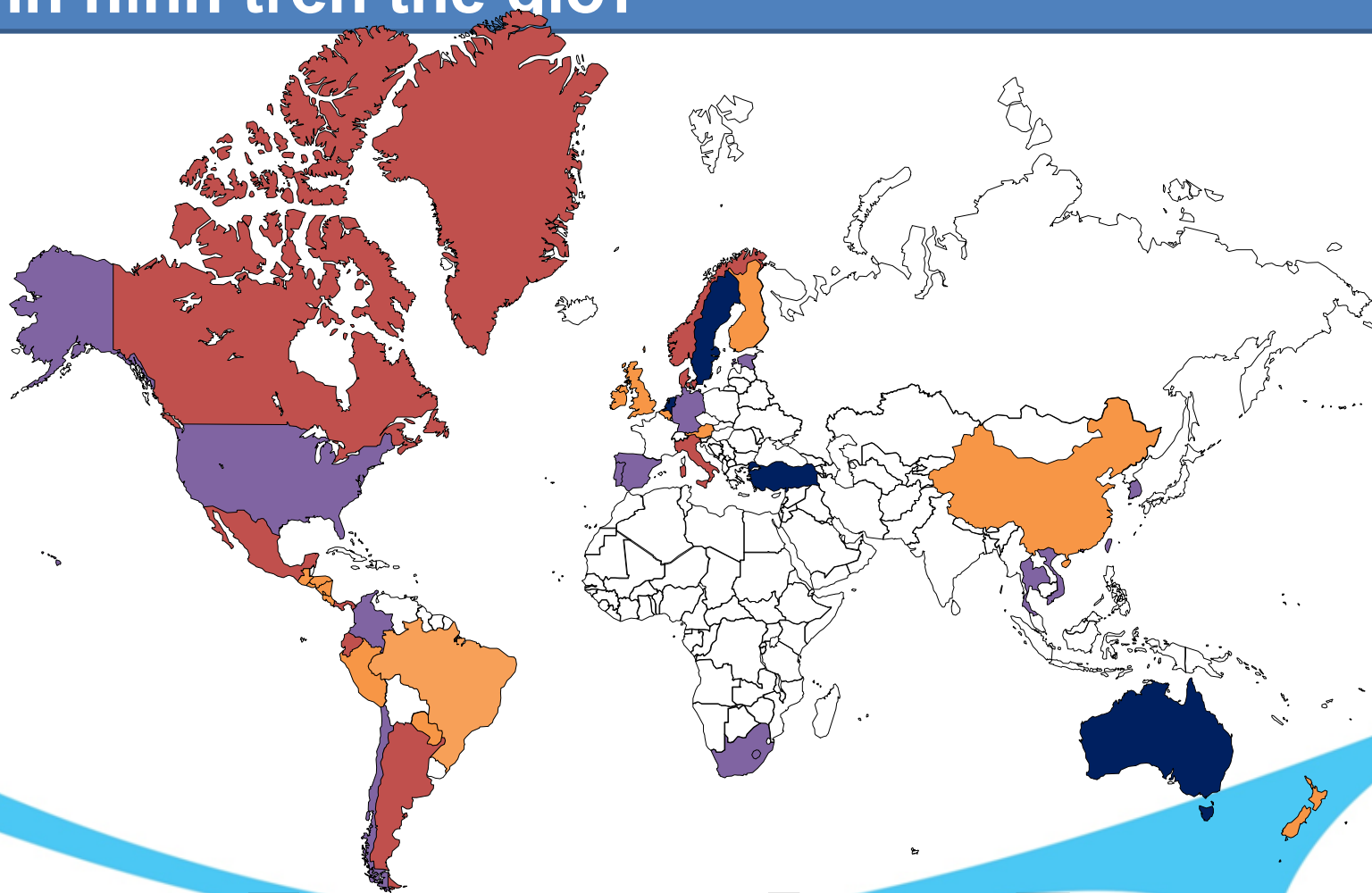
# Sàng lọc đầu tay bằng HPV DNA một vài năm trước đây





# Tầm soát bước đầu dựa vào HPV DNA

## Tình hình trên thế giới



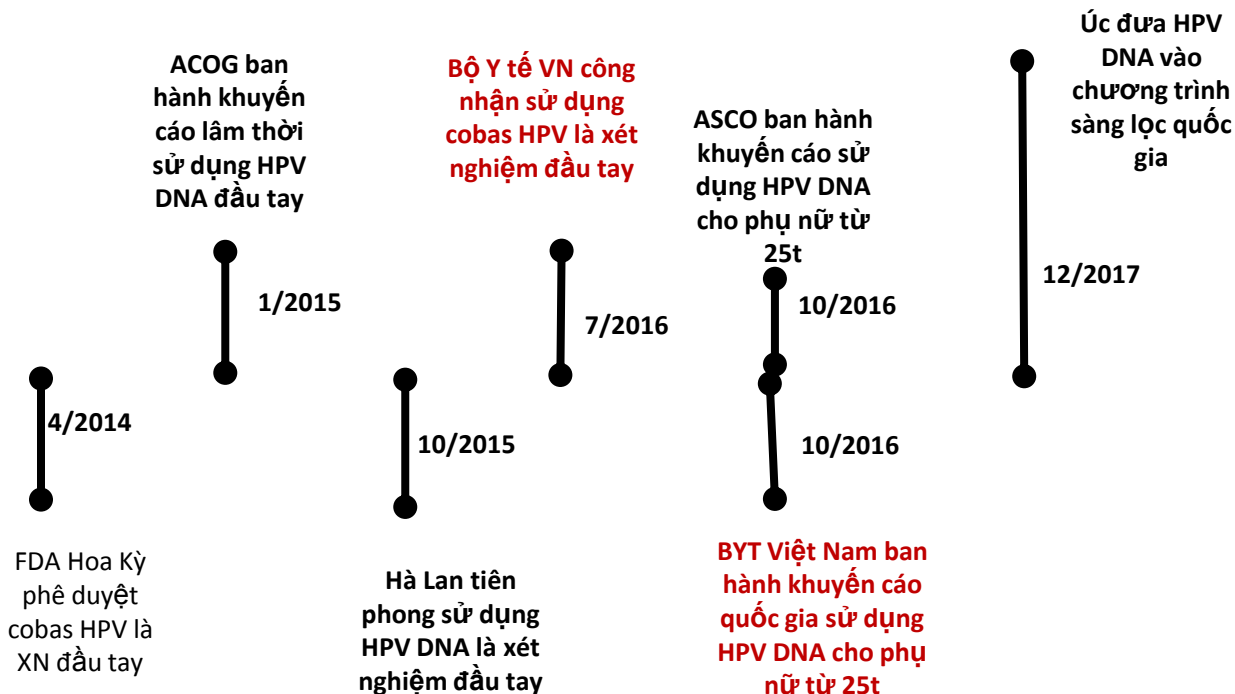
■ Chương trình quốc gia ■ Chương trình mục tiêu/vùng ■ Hướng dẫn ■ Nghiên cứu thí điểm/Khác

Current to the best of our knowledge on 27APR17; South Korea, Taiwan – co-testing but not stand-alone primary screening



# Tầm soát bằng HPV DNA

ATHENA trial





## HPV như là XN sàng lọc chính ban đầu

*Tất cả các thử nghiệm đều có chung một kết quả*

- Một vài NC sàng lọc ngẫu nhiên từ Châu Âu–NTCC, POBOSCAM, VUSA, ARTISTIC, SWEDESCREEN, Finnish Screening Trial
- 1 NC quan sát từ Mỹ – *ATHENA*
- Thử nghiệm Kaiser. – *NCI's Kaiser N. California study*

***Tất cả đều chứng minh rằng sàng lọc đầu tay bằng HPV an toàn và hiệu quả***

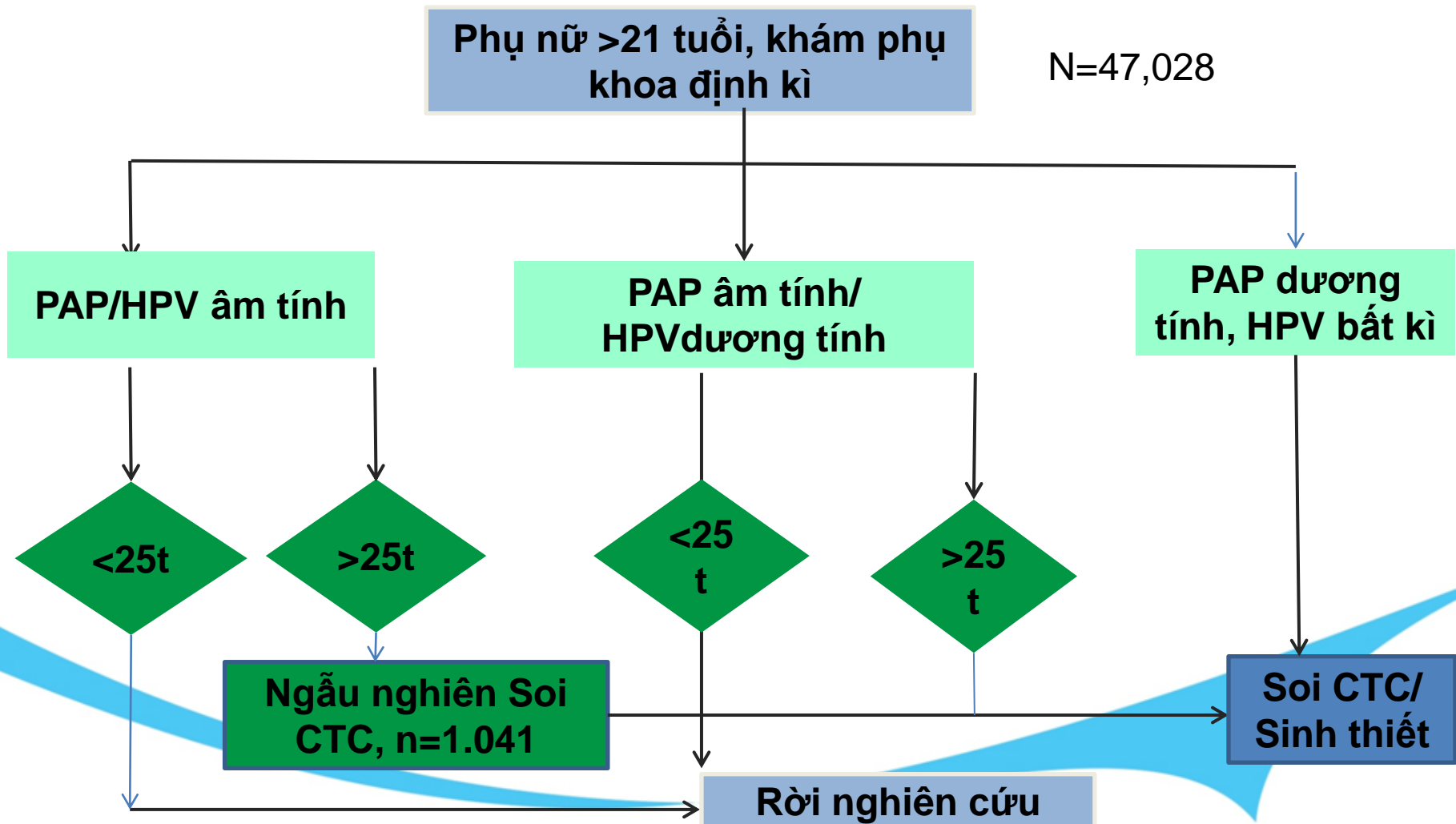


# Sàng lọc UTCTC bằng HPV DNA tại Mỹ. *Thử nghiệm ATHENA, phụ nữ >25 tuổi*

- NC trên 42,208 phụ nữ  $\geq 25$  tuổi tại Mỹ
- Được thăm khám phụ khoa, làm PAP LBC, HPV testing (định type)
- Soi CTC cho tất cả phụ nữ HPV (+) và/hoặc cytology (+); và một nhóm ngẫu nhiên hrHPV (-).
- NC lớn đầu tiên tại Mỹ về sàng lọc dựa trên HPV

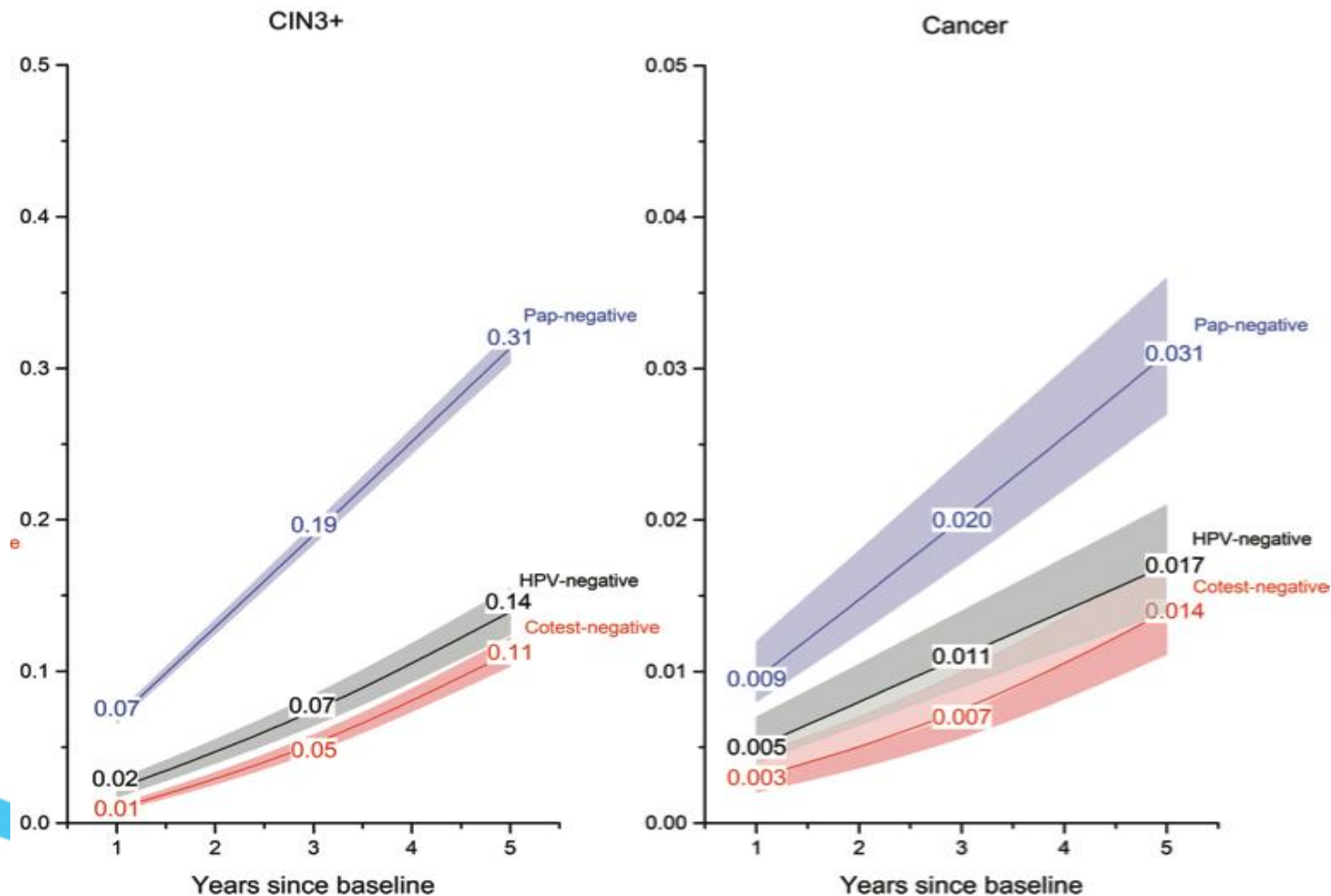


# ATHENA: Thiết kế nghiên cứu





# Nguy cơ CIN 3/ ung thư ở nhóm PAP (-), HPV (-) *Kaiser N. California; 1,011,092 women $\geq 30$ yrs*







## So sánh độ nhạy của các XN sàng lọc hiện tại

- Systematic review of cohort studies
- Calculation of sensitivity and specificity

	HPV	Cytology
Sensitivity	<b>95%</b> (95% CI:84 -98)	70% (95% CI: 54 – 81)
Specificity	84% (95% CI: 72-91)	95% (95% CI 92 – 97)



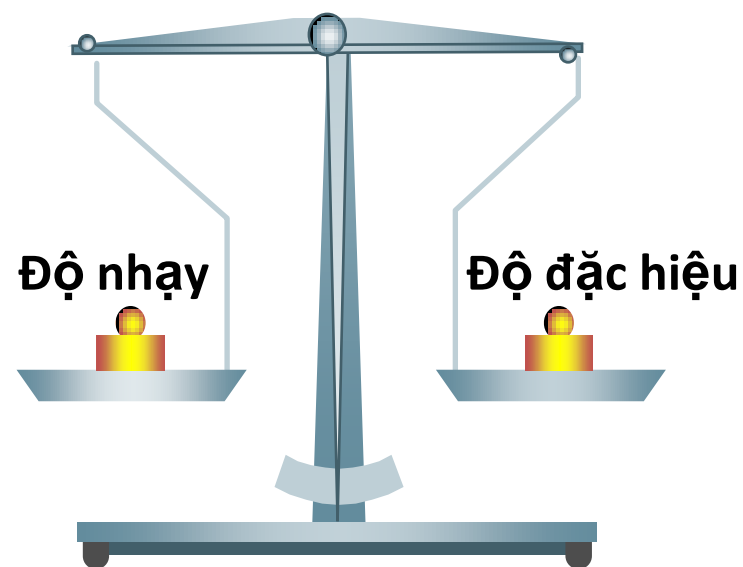
# Hướng dẫn sàng lọc ung thư cổ tử cung: Cân bằng lợi ích và tác hại

## Mục tiêu:

- Giảm tối thiểu bệnh suất và tử suất

## Chiến lược tối ưu nên:

- Xác định tình trạng có thể tiến triển thành ung thư
- Tránh phát hiện và điều trị không cần thiết và tổn thương không có xu hướng ung thư hóa





## Làm thế nào để cân bằng lợi ích và tác hại

- Tin tưởng trước một kết quả âm tính
  - Sử dụng XN HPV DNA được kiểm chứng lâm sàng với nội chứng
- Xử trí trước một kết quả dương tính
  - Sử dụng chiến lược sàng lọc đã được chứng minh



# Kiểm chứng lâm sàng XN HPV

- Nhiễm HPV là phổ biến; khoảng 80% PN có hoạt động tình dục nhiễm HPV
  - Đa số các TH nhiễm HPV không gây ra vấn đề gì
  - Mục tiêu **KHÔNG PHẢI** là xác định tất cả các TH nhiễm HPV
  - Mục tiêu là xác định PN đang có tổn thương  $\geq$ CIN2 hoặc có sự gia tăng nguy cơ tiến triển thành tổn thương  $\geq$ CIN2 trong tương lai

**Kiểm chứng lâm sàng giúp tối đa hóa khả năng phát hiện nhiễm HPV có tương quan với lâm sàng và giảm thiểu can thiệp không cần thiết**



# Yếu tố kiểm soát nội tế bào

31 33 35  
39 45 51  
52 56 58  
59 66 68

16

18



Dương tính với  $\beta$ -globin

Âm tính với  $\beta$ -globin



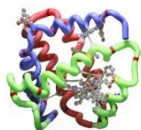
**Xác định kết quả**

Âm tính thật



**Không xác định kết quả**

Tránh âm tính giả



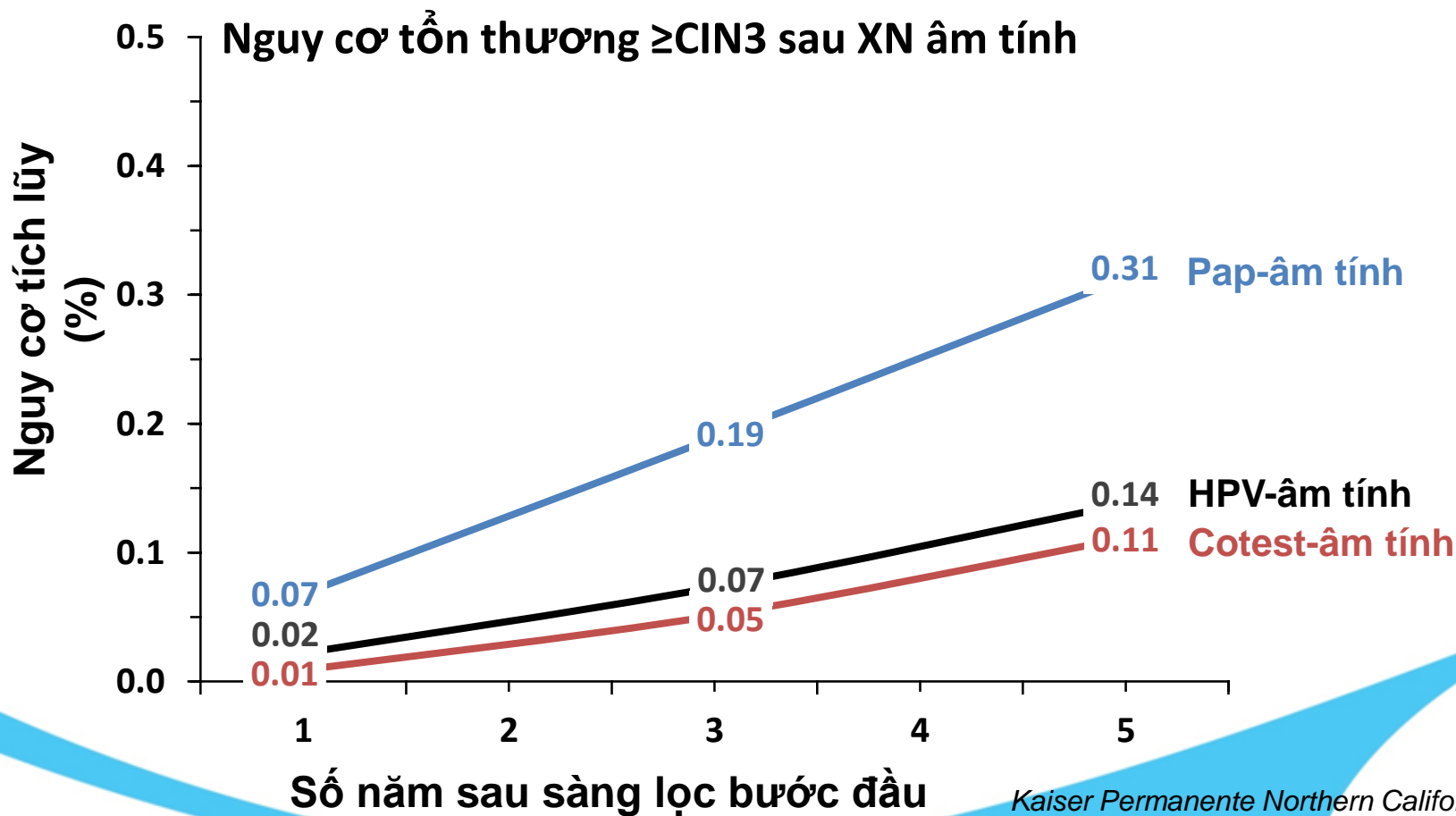
Nội chứng ( $\beta$ -globin)

**Yếu tố kiểm soát nội tế bào dựa trên  $\beta$ -globin của người trong xét nghiệm cobas<sup>®</sup> HPV làm tăng độ tin cậy, giảm âm tính giả**



# Sự an toàn của một kết quả HPV âm tính cho phép tăng khoảng cách sàng lọc

1,011,092 women aged 30-64 years



Kaiser Permanente Northern California  
1,011,092 phụ nữ 30-64 tuổi



# Kết luận 1

Xét nghiệm HPV DNA đầu tay đảm bảo tính hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân



# Lấy lợi ích bệnh nhân làm trung tâm – *Patient's benefit centric*



Khả năng bảo vệ và tính an toàn



Thuận tiện



Tính hiệu quả về chi phí

Lợi ích  
bệnh nhân





## Đánh giá phương pháp sàng lọc

- Hiệu quả của các quy trình sàng lọc khác nhau được đánh giá ở phụ nữ  $\geq 25$  tuổi
- Chiến lược đánh giá bao gồm:
  - Tế bào học
  - Sàng lọc bước đầu tìm HPV 16/18 và xét nghiệm tế bào học nếu 12 chủng HPV khác (+)
  - Co-testing\*

\*Co-testing đối với phụ nữ  $\geq 30$  tuổi, tế bào học đối với phụ nữ 25-29 tuổi  
Hướng dẫn của Mỹ không khuyến cáo co-testing cho phụ nữ  $\geq 30$  tuổi



## So sánh các chiến lược tầm soát ở phụ nữ $\geq 25$ tuổi *CIN3+ được phát hiện và soi CTC*

Chiến lược sàng lọc	Số xét nghiệm sàng lọc	Số trường hợp CIN3 baseline	CIN3+ Phát triển từ năm 1-3	Soi cổ tử cung	Số ca soi CTC/CIN3+
Tế bào học	45,166	143	36	1,934	10.8
Co-testing	82,994	143	97	3,097	12.9
HPV primary	52,651	197	97	3,769	12.8

RCC  
Wright et al. Gynecol Oncol 2015

Tổng số Trường hợp  $\geq$ CIN3 =347



## So sánh các phương pháp tầm soát

### *Ý nghĩa đối với bệnh nhân*

<b>Đặc tính</b>	<b>PAP</b>	<b>Co-testing</b>	<b>HPV Primary</b>
<i>Mức độ bảo vệ</i>	<b>Thấp</b>	<b>Cao</b>	<b>Cao</b>
<i>Chi phí</i>	<b>1x test</b>	<b>2x tests</b>	<b>1x test</b>
<i>Tính phức tạp</i>	<b>Cao</b>	<b>Cao</b>	<b>Thấp</b>
<i>Soi cổ tử cung</i>	<b>Thấp</b>	<b>Cao</b>	<b>Cao</b>
<i>Thời gian tầm soát lại</i>	<b>Ngắn</b>	<b>Dài</b>	<b>Dài</b>



## **Kết luận 2**

**Xét nghiệm HPV DNA đầu tay có hiệu quả về mặt kinh tế y tế và tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân nhưng vẫn thể hiện khả năng bảo vệ cao.**



# Lấy lợi ích bệnh nhân làm trung tâm – *Patient's benefit centric*



Khả năng bảo vệ và tính an toàn



Thuận tiện



Tính hiệu quả về chi phí

Lợi ích  
bệnh nhân

# Độ phủ của xét nghiệm HPV DNA

- Hầu hết các BV sản phụ khoa trên cả nước đã trang bị XN HPV DNA
- Hệ thống lấy mẫu rộng rãi, bao phủ toàn quốc





## **Kết luận 3**

**Xét nghiệm HPV DNA có độ phủ  
rộng thuận tiện cho việc tiến hành  
xét nghiệm**

# HPV DNA được khuyến cáo rộng rãi

special article

## Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Resource-Strategies Hướng dẫn sàng lọc UTCTC của Úc Chương trình Quốc Gia 1/12/2017



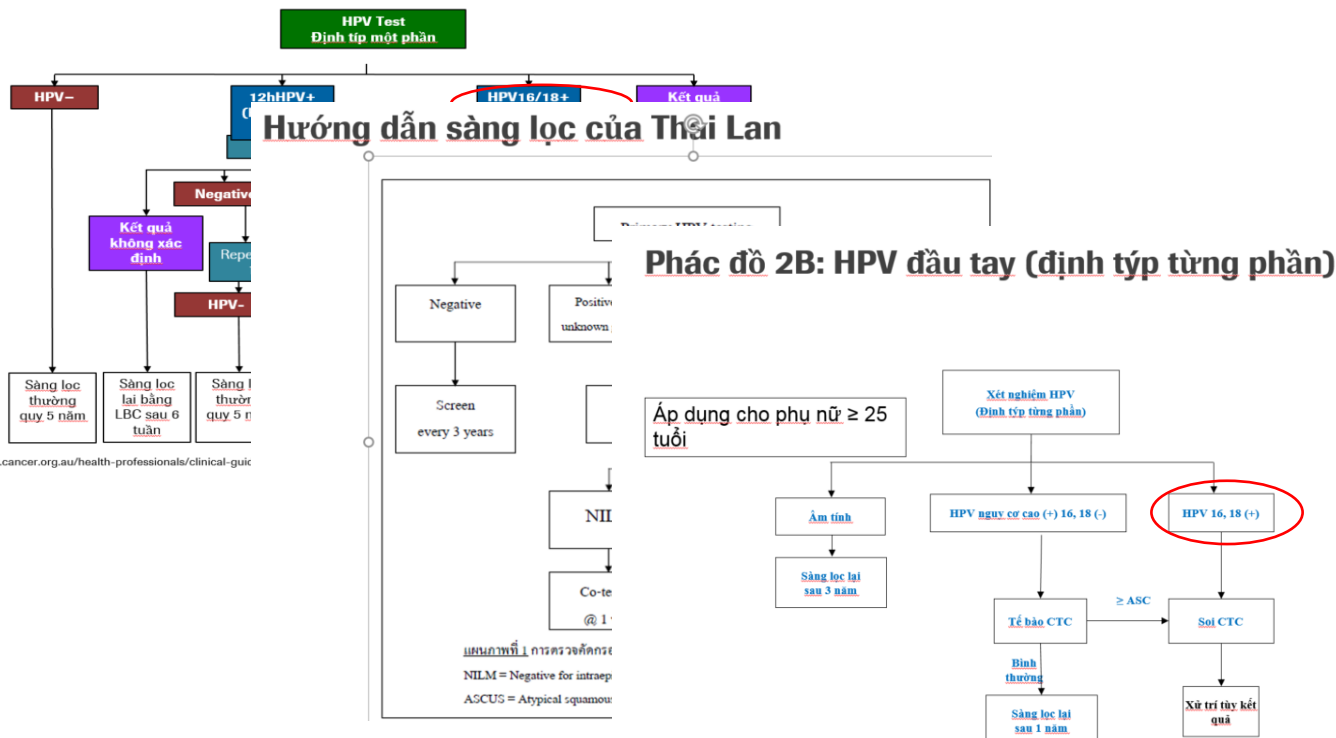
### Phòng ngừa thứ 1 Khuyến cáo thực hành lâm sàng ASCO

#### Tầm soát đầu tay:

- XN HPV DNA được khuyến cáo
- Quan sát CTC với acid acetic
- Khuyến cáo tuổi và tần suất sau:
  - Điều kiện rất tốt: 25 - 29 tuổi, sàng lọc thường quy 5 năm
  - Điều kiện tốt: 30 - 39 tuổi, sàng lọc thường quy 5 năm hoặc sàng lọc bằng LBC sau 6 tuần
  - Điều kiện giới hạn: 40 - 49 tuổi, sàng lọc thường quy 5 năm
  - Điều kiện cơ bản: 50 - 69 tuổi, sàng lọc thường quy 5 năm

Jerónimo J et al. J Oncol Pract. 2016 Nov 15

<http://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidance>







## Hướng dẫn của ASCO về dự phòng thứ cấp UTCTC có phân tầng theo nguồn lực

	Cơ bản	Hạn chế	Tốt	Tối Ưu
Sàng lọc	XN HPV DNA; nếu không làm được VIA	XN HPV DNA	XN HPV DNA	XN HPV DNA (Co-testing là một lựa chọn)
Độ tuổi	30-49	30-49	30-65	25-65
Tần suất	1-3 lần trong đời	Mỗi 10 năm	5 năm; nếu âm tính 2 lần thì 10 năm	5 năm
Bước sàng lọc tiếp theo	VAT	Định type HPV 16/18 hoặc TBH hoặc VAT	Định type HPV 16/18 hoặc TBH	Định type HPV 16/18 hoặc TBH
(-)	Theo dõi 12 tháng	Theo dõi 12 tháng	Theo dõi 12 tháng	Theo dõi 12 tháng
(+)	Điều trị	Soi CTC hoặc VAT (nếu không có soi CTC)	Soi CTC	Soi CTC

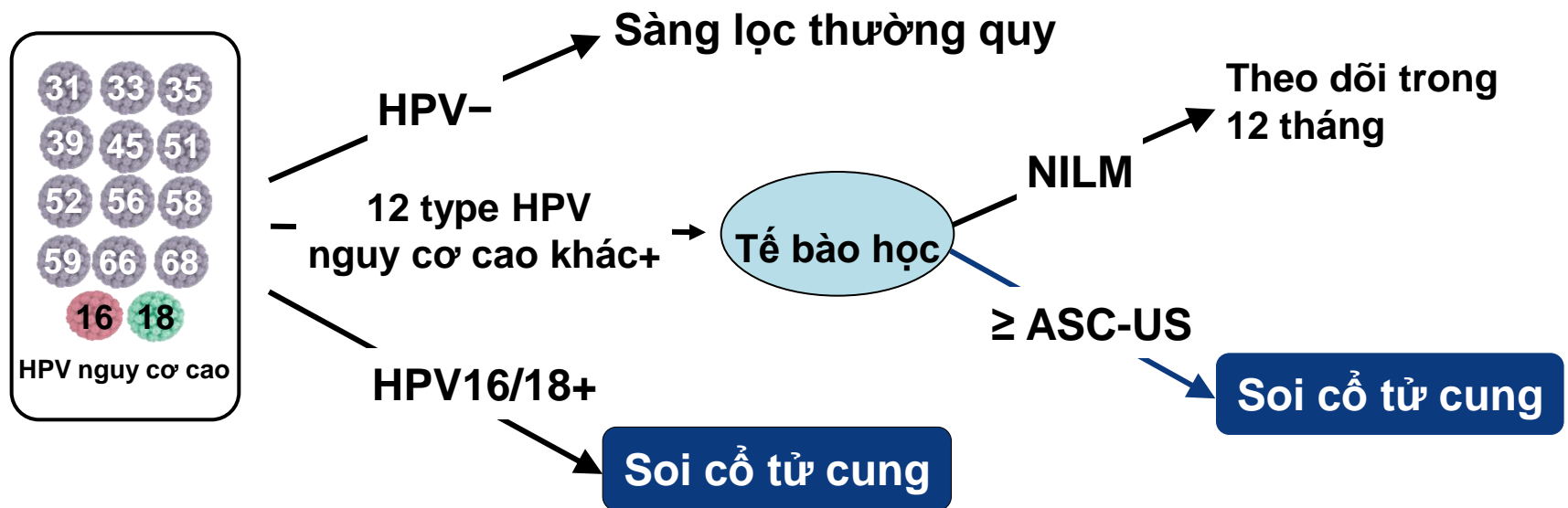


## Hướng dẫn sàng lọc đầu tay dựa trên HPV của Mỹ

- Sàng lọc đầu tay dựa trên HPV được xem như phương pháp thay thế sàng lọc dựa trên TBH ở PN từ tuổi 25
- PN có XN HPV âm tính không cần phải lặp lại XN trong ít nhất 3 năm
- Nên soi cổ tử cung trong trường hợp HPV 16 hoặc 18 (+)
- TH (+) với 12 type nguy cơ cao khác nên được làm tế bào học
- Nhà lâm sàng không nên áp dụng XN không có chỉ định rõ ràng cho sàng lọc đầu tay bằng HPV nguy cơ cao dù được FDA công nhận



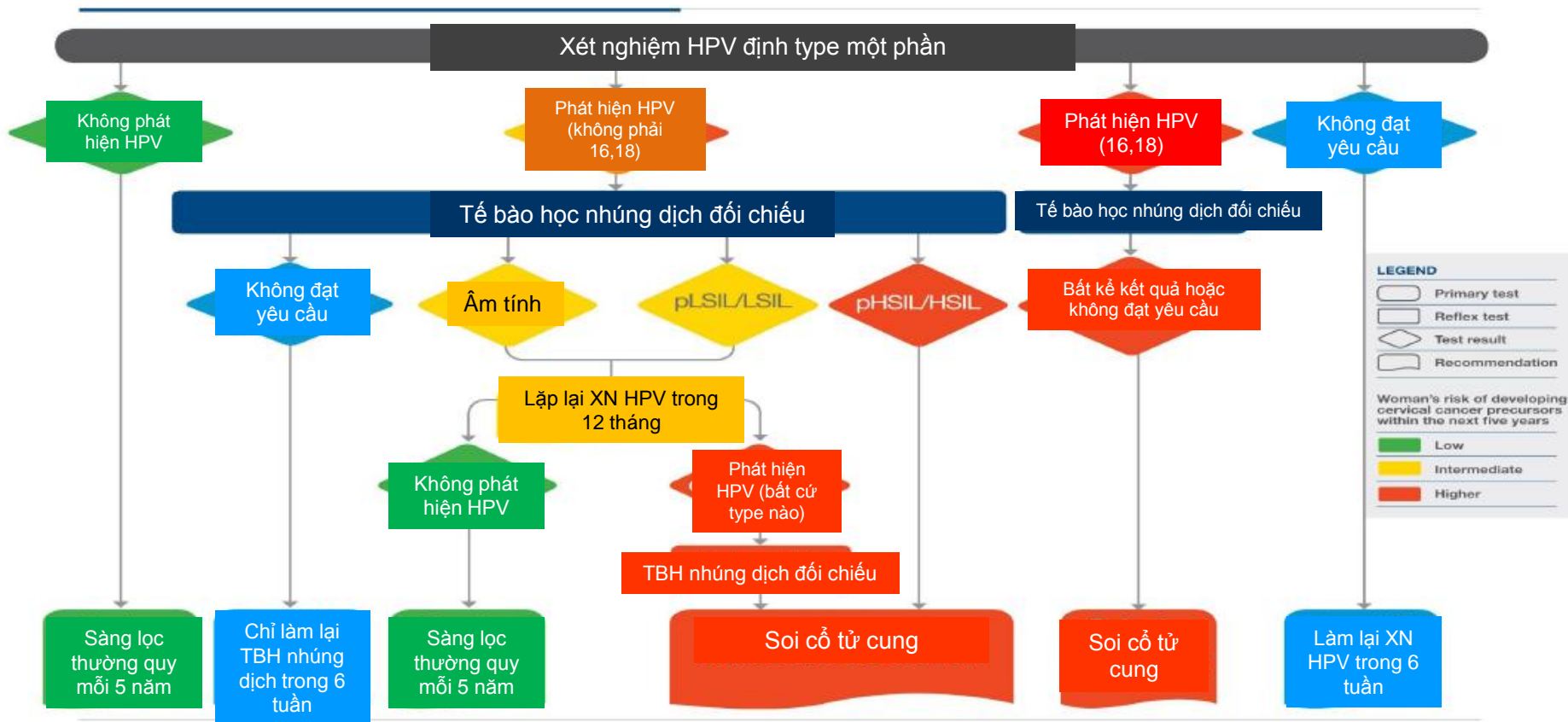
# Phác đồ sàng lọc bước đầu dựa trên HPV của Mỹ





# Chương trình sàng lọc của Úc

## Khuyến cáo của Hội đồng Y khoa



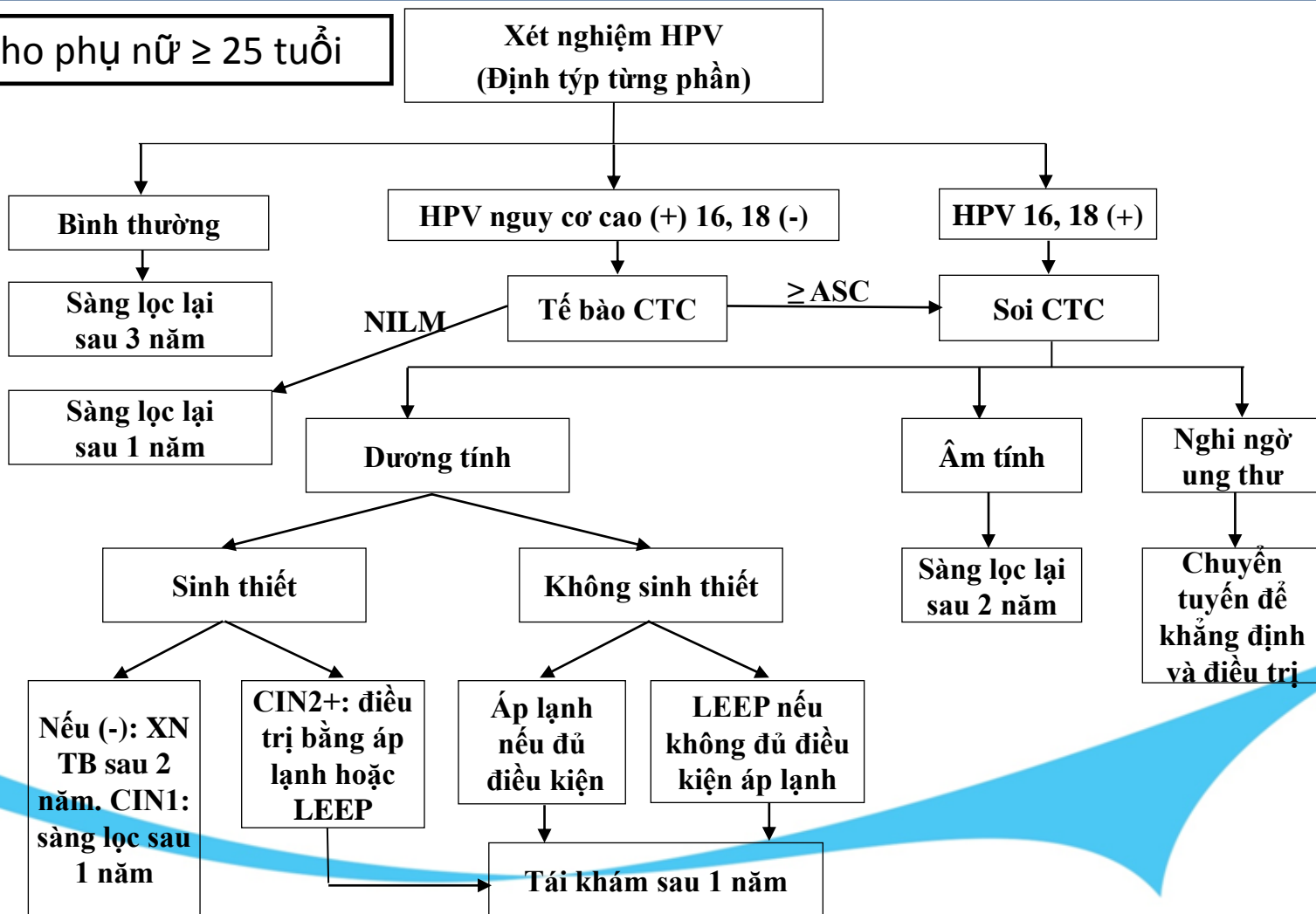
Suggested citation: Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Working Party. Clinical pathway: Cervical screening pathway. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding, 2015.

Bắt đầu sàng lọc lúc 25 tuổi, khoảng cách sàng lọc 5 năm, ngưng trong khoảng 70 – 74 tuổi



# Phác đồ 3B: HPV đầu tay, định típ từng phần Khuyến cáo quốc gia 2016 -2025

Áp dụng cho phụ nữ  $\geq 25$  tuổi





# Hướng dẫn sàng lọc UTCTC\_ BV PSTW

**Bệnh viện Phụ sản Trung Ương**

**HƯỚNG DẪN**

**Dự phòng và Kiểm soát ung thư cổ tử cung Dự phòng cấp 2**

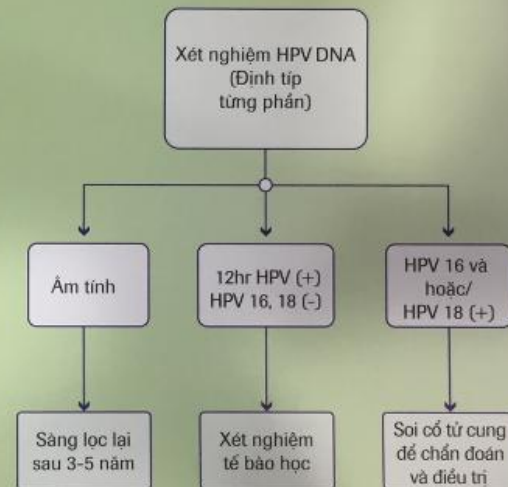
**Năm 2017**

*Dựa trên Kế hoạch hành động quốc gia về dự phòng và kiểm soát ung thư cổ tử cung giai đoạn 2016 - 2025 đã được Bộ Y tế phê duyệt, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương biên soạn Hướng dẫn Dự phòng cấp 2 phù hợp với tình hình thực tế về cơ sở vật chất cũng như các nguồn lực khác sẵn có của bệnh viện.*

## Các phác đồ sàng lọc ung thư cổ tử cung

Phác đồ 2: Sàng lọc dựa vào xét nghiệm HPV (định tip từng phần)<sup>4</sup>

- Áp dụng cho phụ nữ từ 25 tuổi trở lên, đã có quan hệ tình dục



\* 12 hr HPV (12 high-risk HPV) 12 tip HPV nguy cơ cao khác: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68



# Kết luận

- Sàng lọc đầu tay bằng HPV DNA giúp đảm bảo khả năng bảo vệ và tính an toàn cho BN cũng như hiệu quả và chi phí
- Giờ đây chúng ta đã biết những phương pháp tốt để cân bằng giữa lợi ích và tác hại
  - Các xét nghiệm đã được kiểm chứng lâm sàng với độ an toàn lâu dài đã được chứng minh và chứng nội tế bào
  - Lựa chọn phương pháp sàng lọc tiếp theo hiệu quả để tối đa hóa khả năng phát hiện Khoảng cách sàng lọc phù hợp
- Độ phủ của xét nghiệm HPV DNA ngày càng rộng giúp thuận tiện cho bệnh nhân trong việc sàng lọc



**BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

**XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN!**

**CERVICALCANCER  
AWARENESS**

**NEVER GIVE UP!  
JANUARY**