



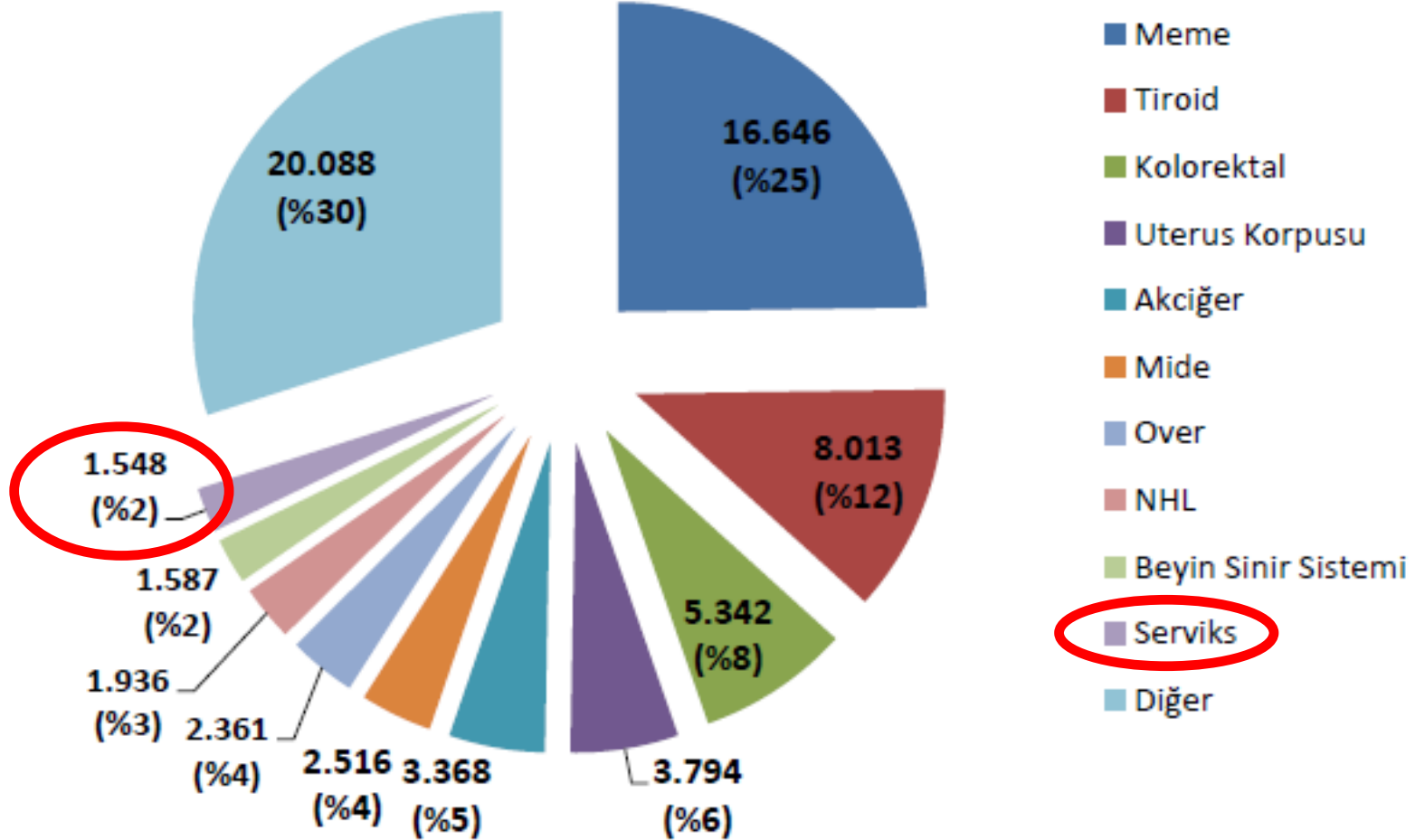
Servikal Kanser Taramalarında HPV Testlerinin Kullanımının Rasyoneli

Dr Macit Arvas

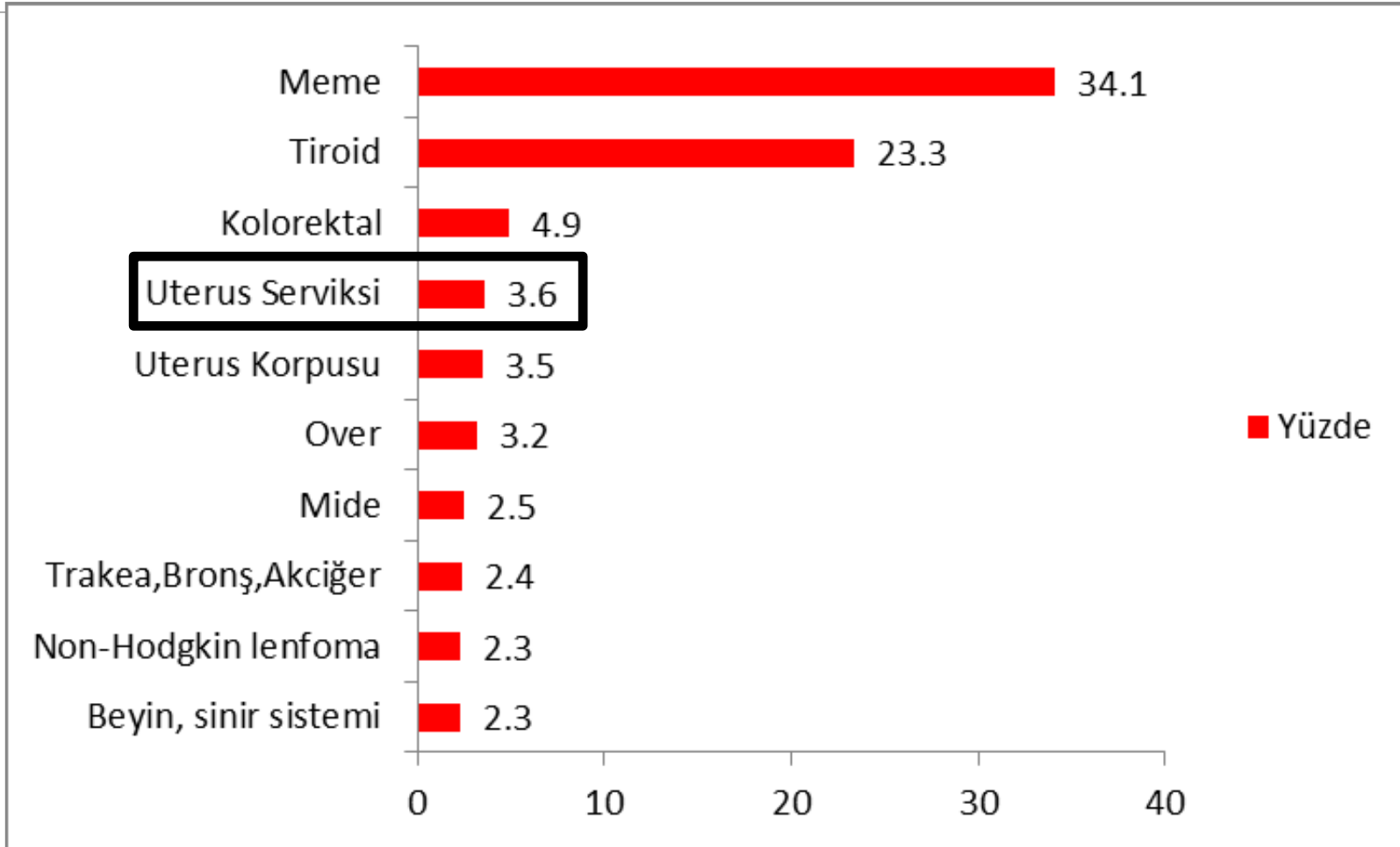
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

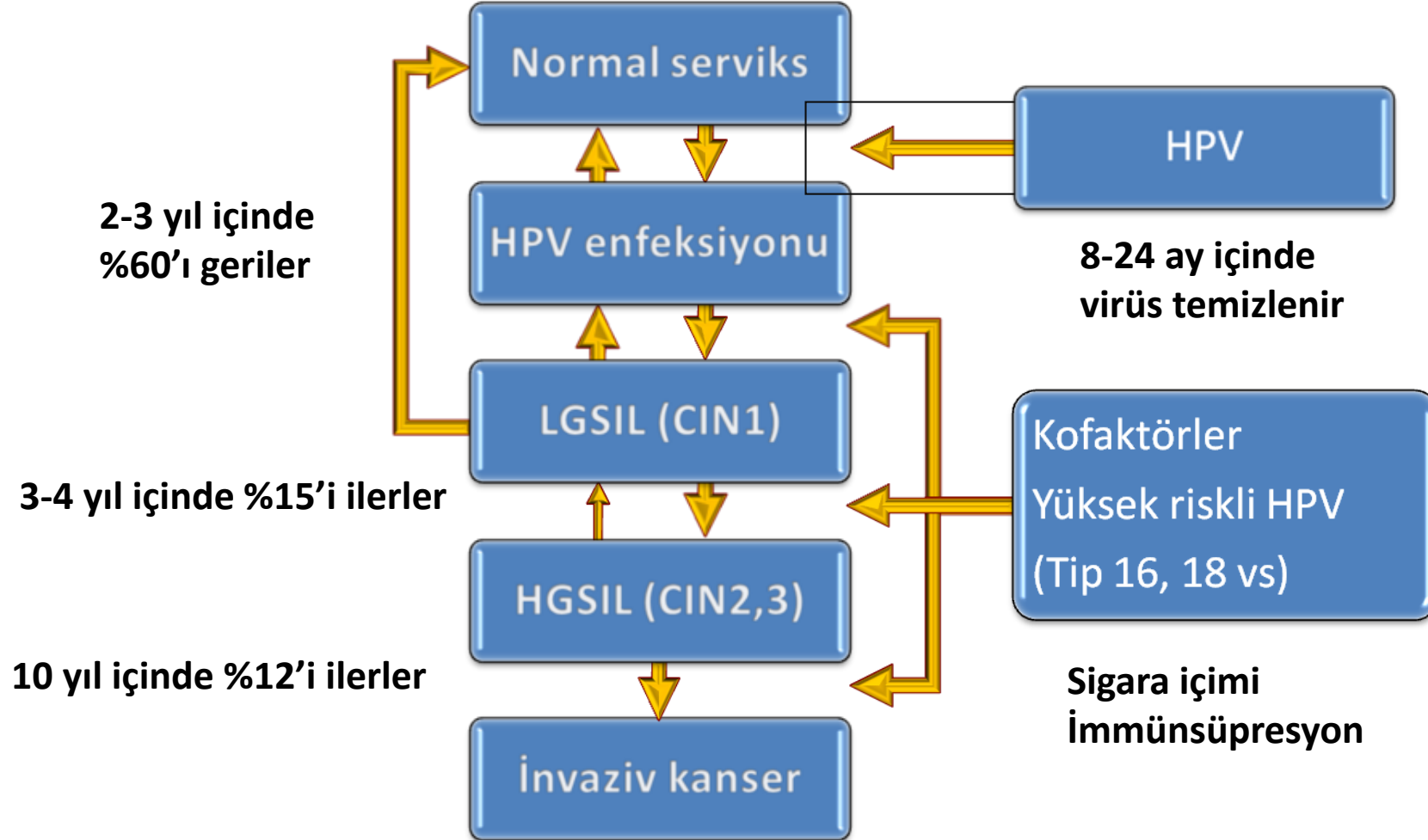
Türkiye'de Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler



25-49 Yaş Kadınlarda En Sık Görülen Kanserler



Serviks Kanseri Gelişimi



Serviks Kanseri Önlenebilir

PRİMER KORUNMA

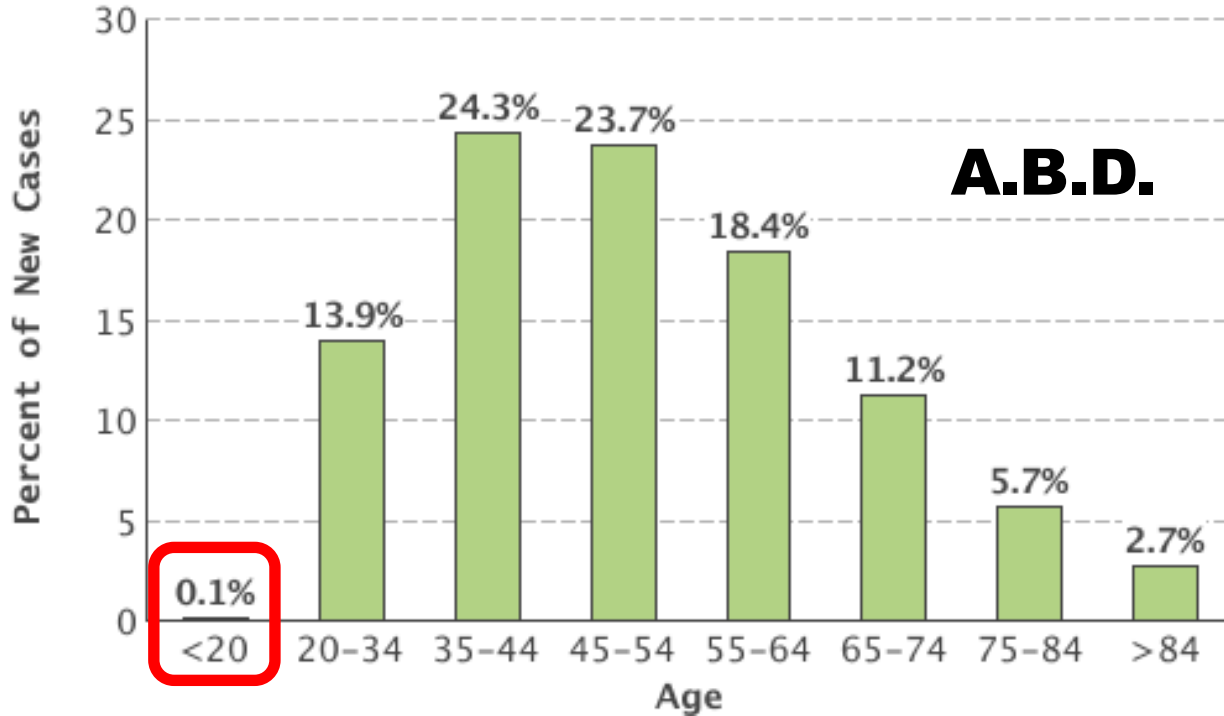
- **HPV aşılıarı**
- **Sigaranın önlenmesi**

SEKONDER KORUNMA

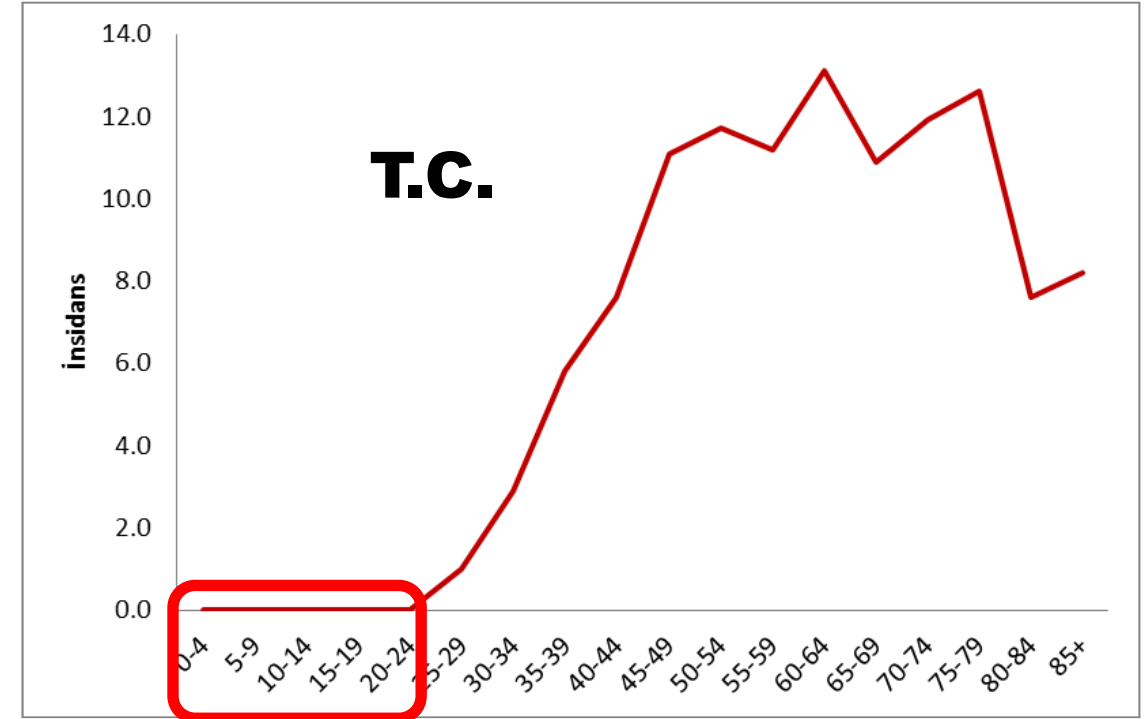
- **Tarama**
 - **Sitoloji**
 - **HPV testi**
 - **Sitoloji + HPV testi**
- **Preinvaziv lezyon tedavisi**

Serviks kanseri 20 yaş altında çok nadirdir

Yaşa göre serviks kanseri görülme sıklığı

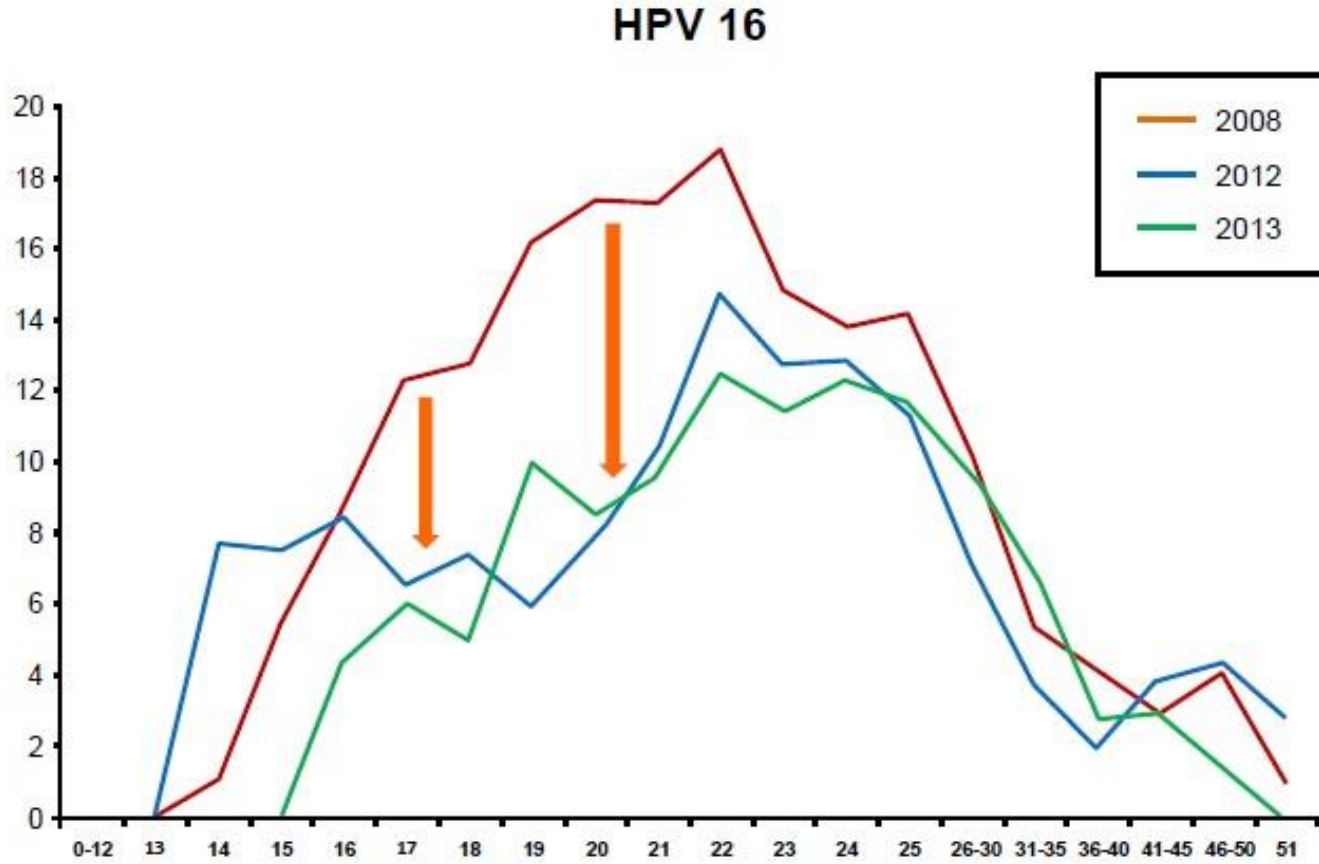


SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013



Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

Yaş Gruplarına Göre Genital Örneklerde HPV-16 Pozitifliği



HPV enfeksiyonunun klirensi

- ❖ Ortalama 8 ay
- ❖ 12 ay sonunda %70
- ❖ 24 ay sonunda %91

30 yaş üzerinde

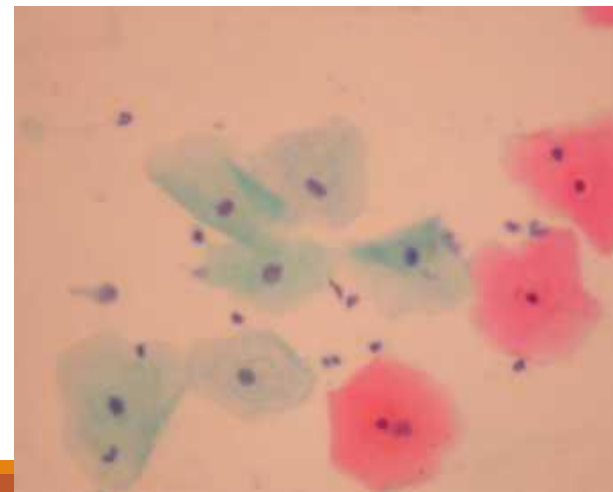
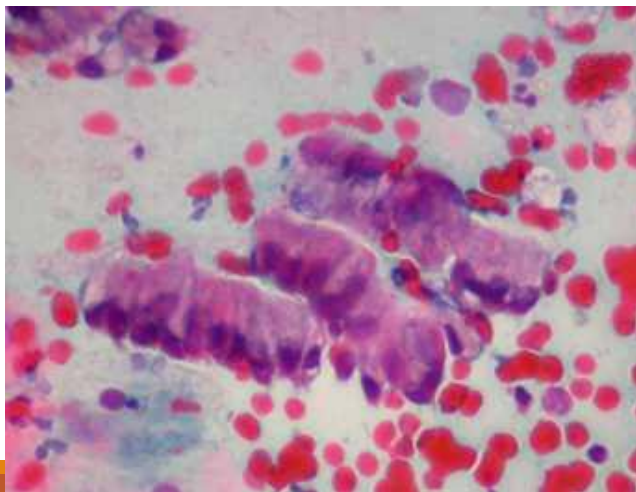
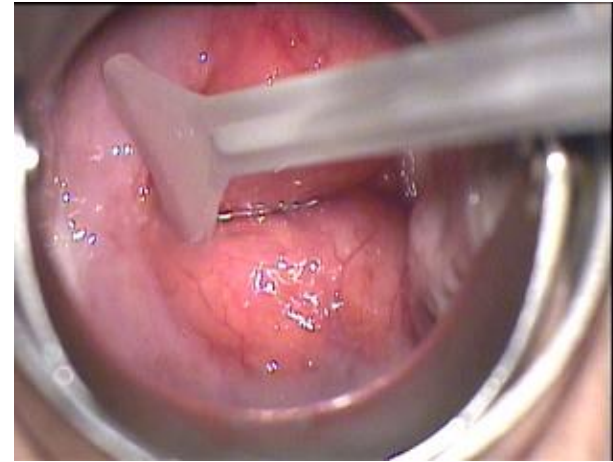
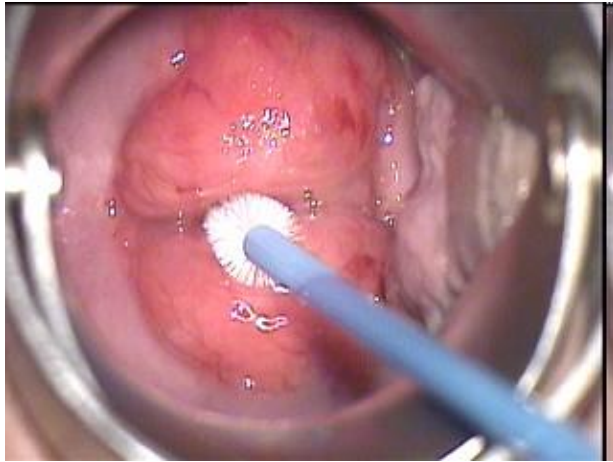
- HPV prevelansı azalır
- HPV persistansı ARTAR

Mükemmel Tarama Testi

Prekanseröz hastalığın olup olmadığını en doğru saptayabilen testtir

Mükemmel test var mı?

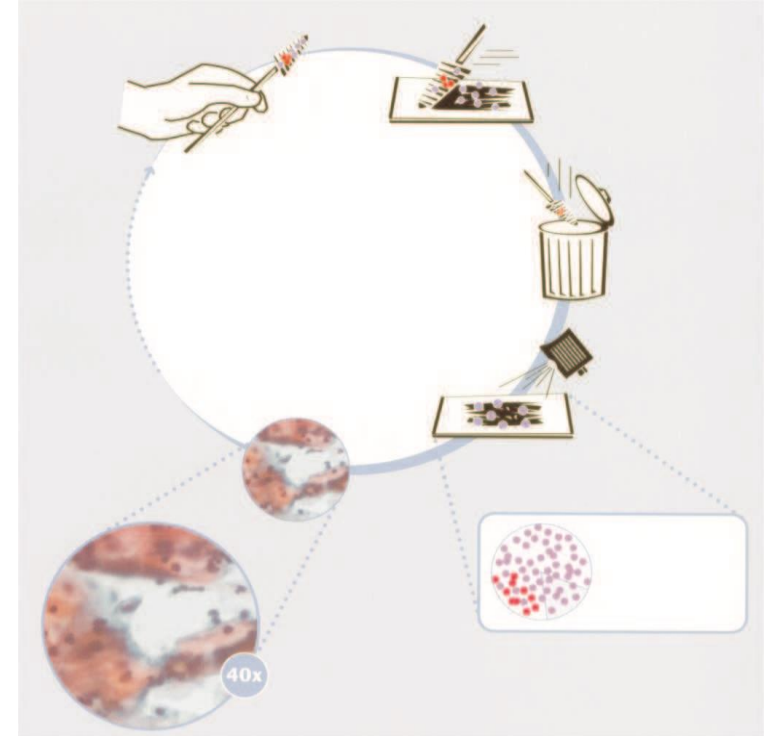
Servikal Sitolojik Tarama



Pap Test Yalancı Negatifliği

%15-50

- **Örnekleme aracından lam'a geçiş %20**
- **Örnekleme hataları**
 - **Tespit sırasında**
 - **Kurutma hataları ve artefaktlar**
 - **Değerlendirme hataları**
 - **Kan**
 - **Enfeksiyon**
 - **Mukus ve debris**
 - **Üst üste binen hücrelerin varlığı**
- **Zaman**

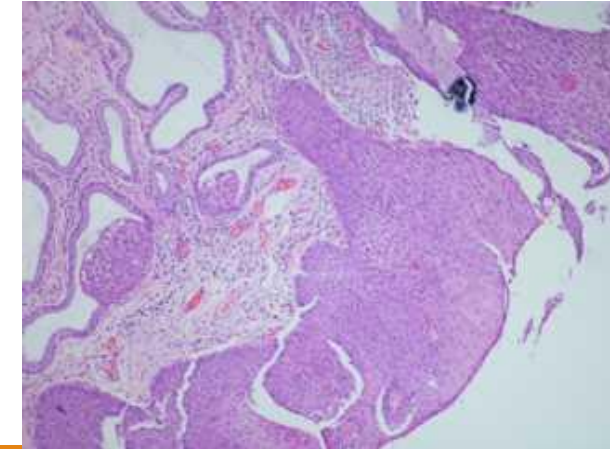


Pap Smear Sensitivitesi

HGSIL için %70-80

Test sensitivitesini sınırlayan faktörler

- **Küçük tümör**
- **Ulaşılamayan tümör**
- **Örneklememiş tümör**
- **Slaytta sadece birkaç anormal hücre varlığı**
- **Hücrelerin saklandığı iltihap, kan varlığı**



Sıvı-bazlı vs. Konvansiyonel Sitoloji

- **Her iki yöntem de taramada kullanılabilir**

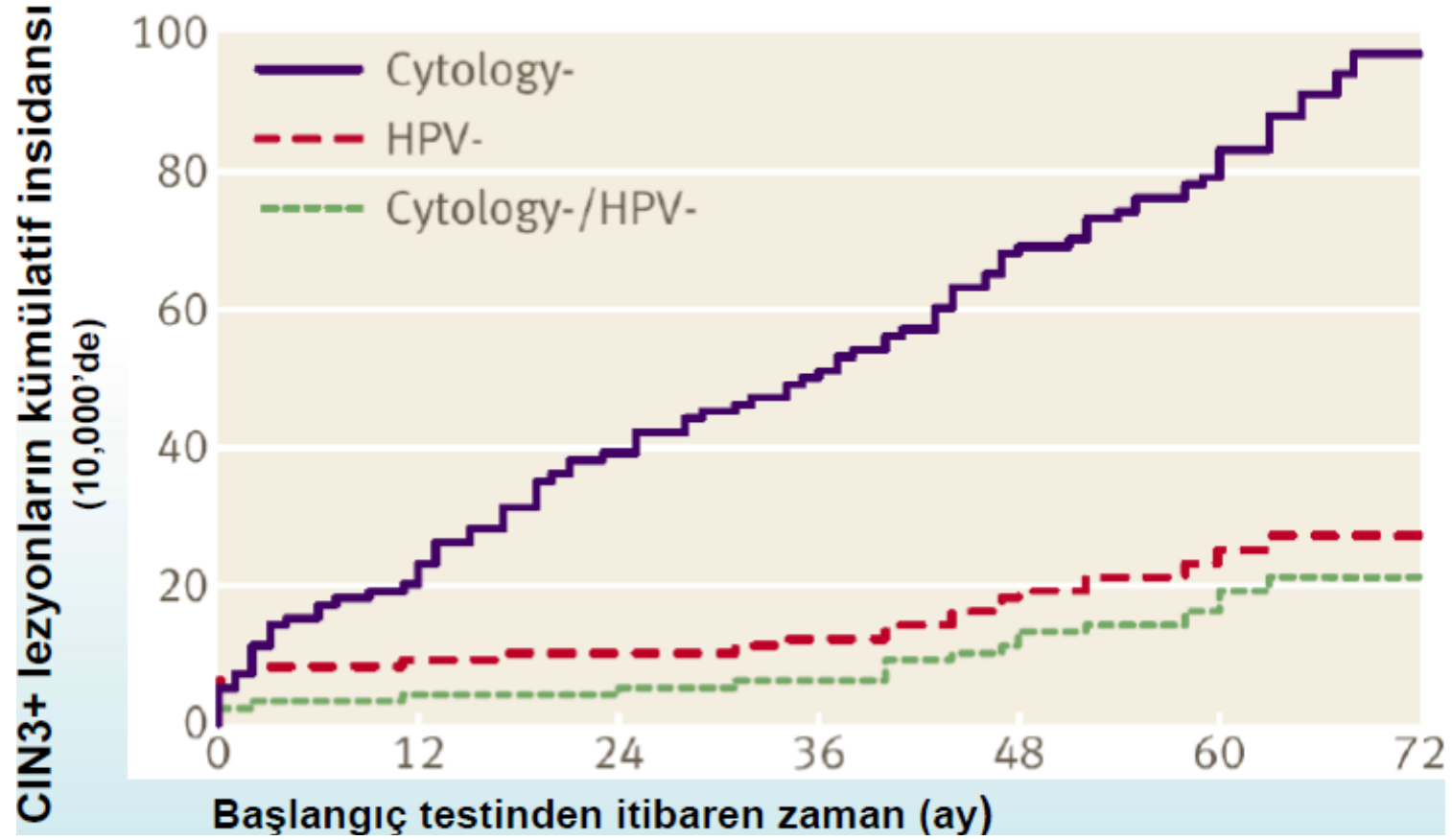
Sıvı-bazlı yöntem :

- **Kan ve iltihabi hücreler yok**
 - **Kalan sıvıda HPV testi**
-
- **LSIL ve HSIL için her iki yöntem arasında spesifite ve sensitivite açısından fark yok**
 - **ASC-US için sıvı-bazlı sitolojide spesifite düşük**

İnvaziv Serviks Kanseri ve HPV

HPV testleri gündeme gelmiştir

Hangi tarama modalitesi daha güvenilir?



Tarama Programına Katılmamak

Serviks kanseri gelişen kadınların;

- %60'ı hiç smear veya HPV-DNA testi aldirmamış**
- %65'i, son 5 yılda hiç test yaptırmamış**

Tarama Başlangıç Yaşı

İlk cinsel aktivite yaşından bağımsız

Asemptomatik, immun sistemi baskılanmamışlar için

21 yaş

Tarama Başlangıç Yaşı

- ✓ **21 yaş altı serviks Ca insidansı: 0.1/100.000**
- ✓ **LSIL bulunan 21 yaş altı kadınlarda regresyon**
 - ❖ **12. ayda %61**
 - ❖ **36. ayda %91**

Gereksiz tedavi-morbidite !!!



European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination

Lawrence von Karsa^{a,*}, Marc Arbyn^b, Hugo De Vuyst^c, Joakim Dillner^d, Lena Dillner^e,
Silvia Franceschi^f, Julietta Patnick^g, Guglielmo Ronco^h, Nereo Segnan^h, Eero Suonio^a,
Sven Törnbergⁱ, Ahti Anttila^j



European
Commission

- **Serviks kanseri taraması 20-30 yaş arası başlamalıdır**
- **30 yaş öncesi sitolojik tarama yapılan ülkelerde, 30-35 yaşında başlayan primer HPV taraması eklenebilir**
- **Sitolojik tarama programı bulunmayan ülkelerde 35 yaşında başlayan primer HPV taraması düşünülebilir**

Tarama Sıklığı

30 YAŞ ALTI

3 yılda bir sitolojik tarama

30 YAŞ ÜSTÜ

A. 3 yılda bir sitolojik tarama

B. 5 yılda bir kotest

(HPV DNA + sitoloji)

30 yaş altı niçin HPV taraması önerilmiyor ?

Geçici HPV enfeksiyonları saptanmaktadır

Gereksiz kolposkopi (sadece sitoloji yapılanlara göre %27 daha fazla) !!!

30 yaş üstü niçin HPV taraması öneriliyor ?

- **30 yaş üzerinde HPV persistansı yüksek**

Tarama ne zaman sonlandırılır ?

65 yaş

Sigara kullanmıyor

İmmunsuprese değil

HPV ilişkili hastalık yok

Anormal sitoloji öyküsü yok

Son 10 yılda ardışık 2 (-) kotest veya 3 (-) sitoloji

Risk Faktörü Olanlarda Tarama Ne Zaman Sonlandırılır ?

Eğer risk faktörü varsa ve yaşam beklentisi iyi ise taramaya 80 yaşına kadar devam edilebilir

Histerektomize Hastalar

TOTAL HİSTEREKTOMİZE

CIN hikayesi yoksa tarama sonlandırılır

SUBTOTAL HİSTEREKTOMİZE

Tarama önerileri deęişmez

HİSTEREKTOMİZE + CIN HİKAYESİ (+)

Taramaya 20 yıl daha devam edilir

Tarama Metodları

PAP TEST

Konvansiyonel veya sıvı bazlı

Sensitivite %30-87

Spesifisite %80-95

AdenoCa ve adenoCa in situ için daha başarısız

HPV TESTİ

Sensitivitesi daha yüksek

Tarama intervallerini uzatabilir

Özellikle gençlerde spesifisitesi düşük

FDA tarafından onaylı HPV testleri

Test

**Saptanan HPV tipleri
HPV tip
sayısı**

Sonuç şekli

İlk defa 2014'de FDA tarafından primer HPV testi onayı:

Cobas HPV testi, ≥ 25 yaş için serviks kanserinde primer tarama olarak onaylanmıştır

FDA tarafından onaylı HPV testleri

Test	Saptanan HPV tipleri HPV tip sayısı	Sonuç şekli
------	--	-------------


Hybrid Capture 2	13	16,18,31,33,35,39,45, 51,52,56,58,59,68	Birleştirilmiş
-------------------------	----	--	----------------

Cervista HPV HR	14	+66	Birleştirilmiş
------------------------	----	-----	----------------

Cobas	14	Aynı	16/18'e spesifik Diğer 12 tip için birleştirilmiş
--------------	----	------	---

Aptima mRNA	14	Aynı	Birleştirilmiş
--------------------	----	------	----------------

HPV testi vs Pap smear

➔  HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial

Henry C Kitchener, Maribel Almonte, Claire Thomson, Paula Wheeler, Alexandra Sargent, Boyka Stoykova, Clare Gilham, Helene Baysson, Christopher Roberts, Robin Dowie, Mina Desai, Jean Mather, Andrew Bailey, Andrew Turner, Sue Moss, Julian Peto

liquid-
control

Pontus Naucler, M.D., Ph.D., Walter Ryd, M.D., Sven Törnberg, M.D., Ph.D., Anders Strand, M.D., Ph.D., Göran Wadell, M.D., Ph.D., Kristina Elfgren, M.D., Ph.D., Thomas Rådberg, M.D., Björn Strander, M.D., Bo Johansson, Ph.D., Ola Forslund, Ph.D., Bengt-Göran Hansson, Ph.D., Eva Rylander, M.D., Ph.D., and Joakim Dillner, M.D., Ph.D.

Lancet Oncol 2012; 13: 78-88
sed

Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials

Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the International HPV screening working group*

Lancet 2014; 383: 524-32

**NTCC (İtalya), ARTISTIC (Büyük Britanya),
Swedescreen (İsveç), POBASCAM (Hollanda)**

20-64 yaş arası >175.000 kadın

Interpretation HPV-based screening provides 60–70% greater protection against invasive cervical carcinomas compared with cytology. Data of large-scale randomised trials support initiation of HPV-based screening from age 30 years and extension of screening intervals to at least 5 years.

Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials

Guglielmo Ronco, Joakim Dillner, K Miriam Elfström, Sara Tunesi, Peter J F Snijders, Marc Arbyn, Henry Kitchener, Nereo Segnan, Clare Gilham, Paolo Giorgi-Rossi, Johannes Berkhof, Julian Peto, Chris J L M Meijer, and the International HPV screening working group*

Lancet 2014; 383: 524-32

**Primer
negatif test**

3.5 yıllık takipte Ca

5.5 yıllık takipte Ca

HPV DNA

0.0046

0.0087

Sitoloji

0.0154

0.036

Devam Eden Çalışma

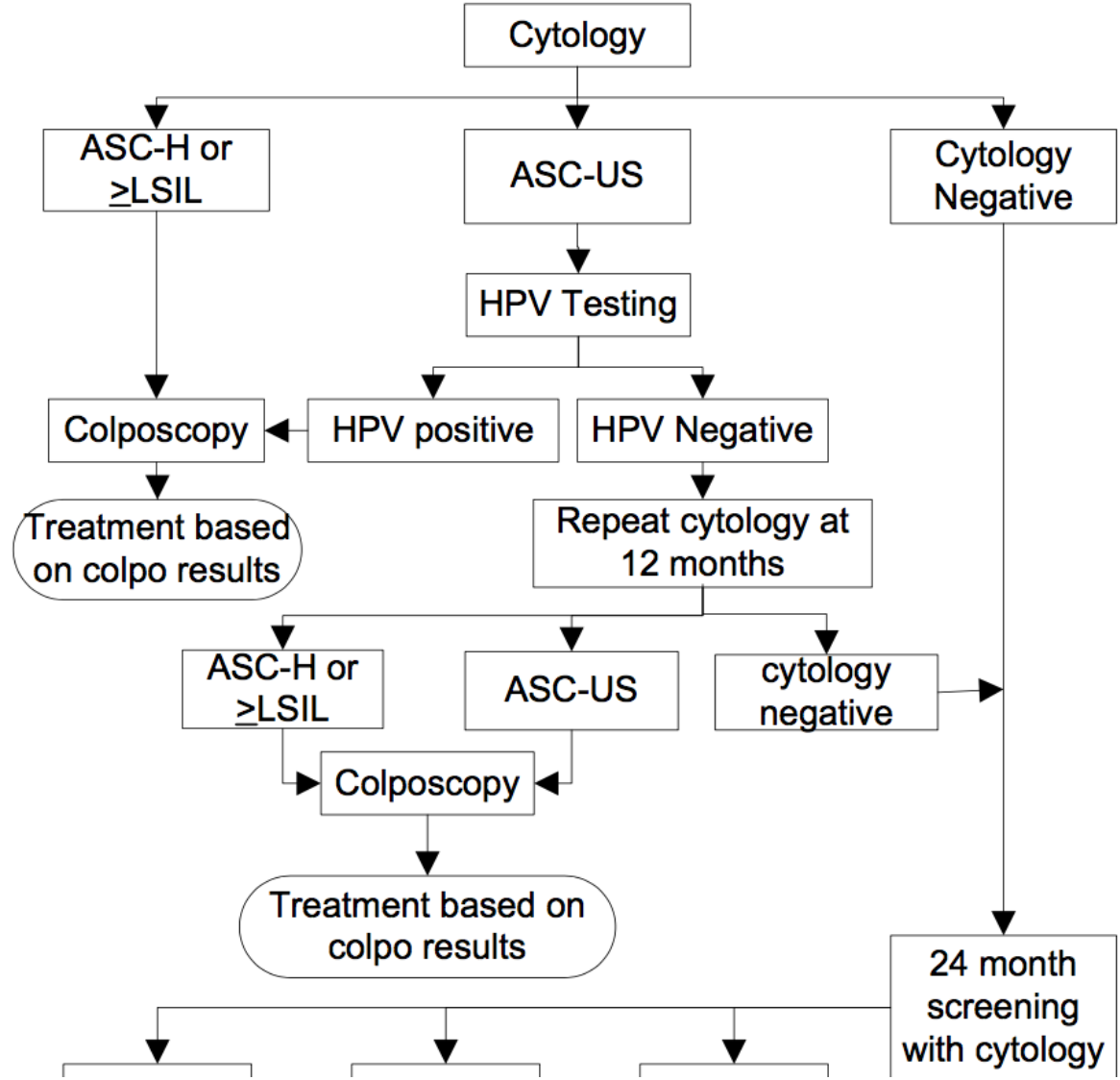
***Primary HPV Testing in a Canadian Organized
Cervical Cancer Screening Program***

***A Randomized Controlled Trial
(funded by the Canadian Institutes of Health Research)
ISRCTN79347302***

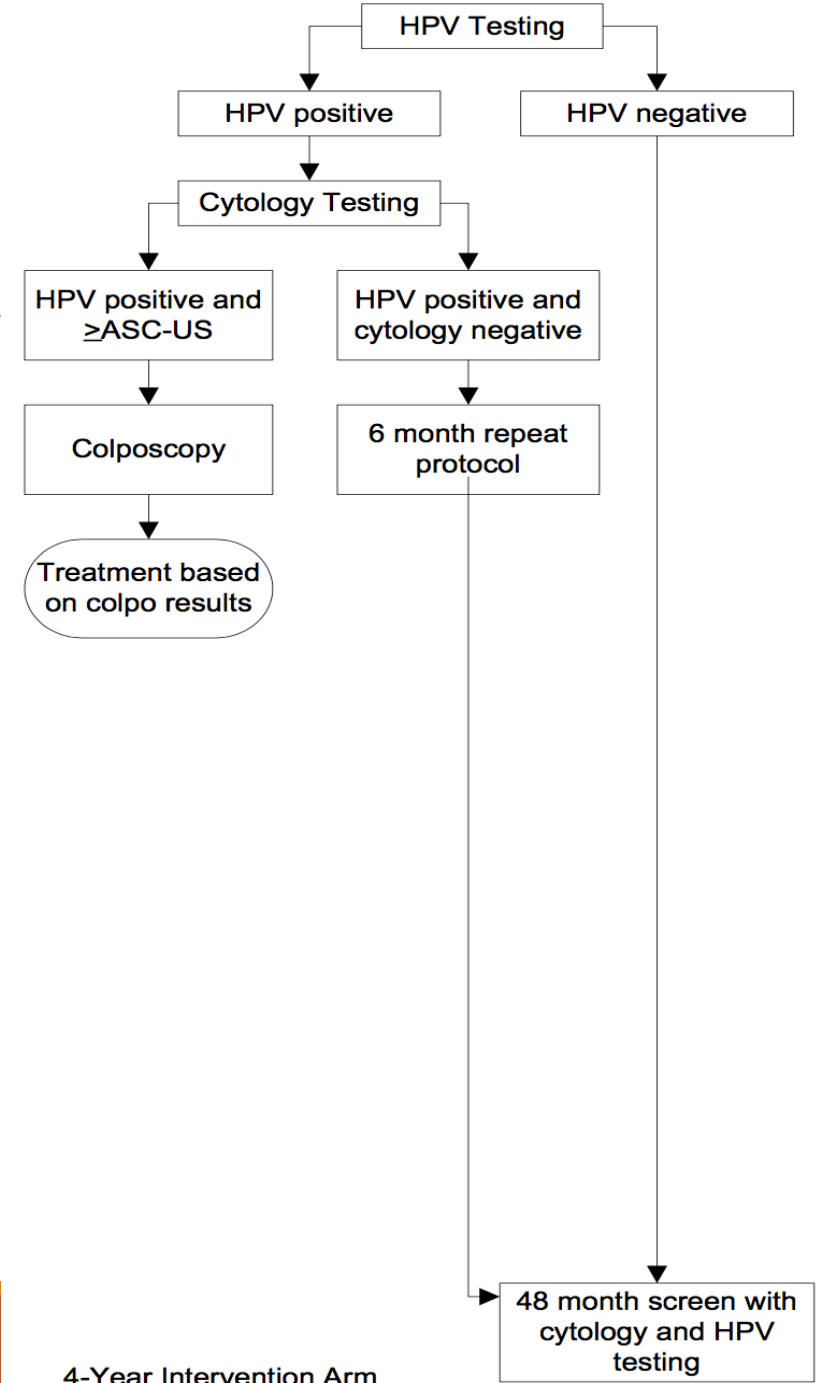
HPV FOCAL Study

25-65 yaş, >18.000 kadın

Kontrol Grubu



Çalışma Grubu



4-Year Intervention Arm

HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer

Gina S. Ogilvie^{1,2}, Mel Krajden^{1,2}, Dirk van Niekerk^{3,4}, Laurie W. Smith⁴, Darrel Cook^{2,4}, Kathy Ceballos⁴, Marette Lee⁴, Laura Gentile⁴, Lovedeep Gondara⁴, Ruth Elwood-Martin¹, Stuart Peacock⁴, Gavin Stuart¹, Eduardo L. Franco⁵ and Andrew J. Coldman⁴

Kontrol grubu

CIN 3+ saptama oranı: 4.6/1000

Çalışma grubu

CIN 3+ saptama oranı: 7.5/1000

58.9/1,000; 95%CI: 55.4, 62.7 vs. control: 30.9/1,000; 95%CI: 27.6, 34.6). At completion of Round 1 HPV-based cervical cancer screening in a population-based program resulted in greater CIN2+ detection of across all age cohorts compared to LBC screening.

Testlerin sıklığı

Negatif kotest sonrası 5 yıl içinde CIN 3 + ihtimali

0.08/100 – 0.9/100



**30-65 yaş arası için 3 yıl aralıklarla sitoloji veya
5 yıl aralıklarla kotest önerilir**

2011 ASCCP, ASCP, ACS Guideline'ları

- **30 yaş altı HPV testi önerilmemektedir**
- **30-65 yaş arası HPV testi tek başına önerilmemektedir**
- **30-65 yaş arası servik kanseri taraması**
 - **3 yılda bir, yalnız sitoloji**
 - **5 yılda bir, sitoloji + HPV**

Fiyat/fayda dengesi?

Gereksiz kolposkopi ve overtreatment endişesi
HPV (+)'liği yönetimi ile ilgili yeterli data olmaması

Güncel Ara Guideline'lar

2015



2015



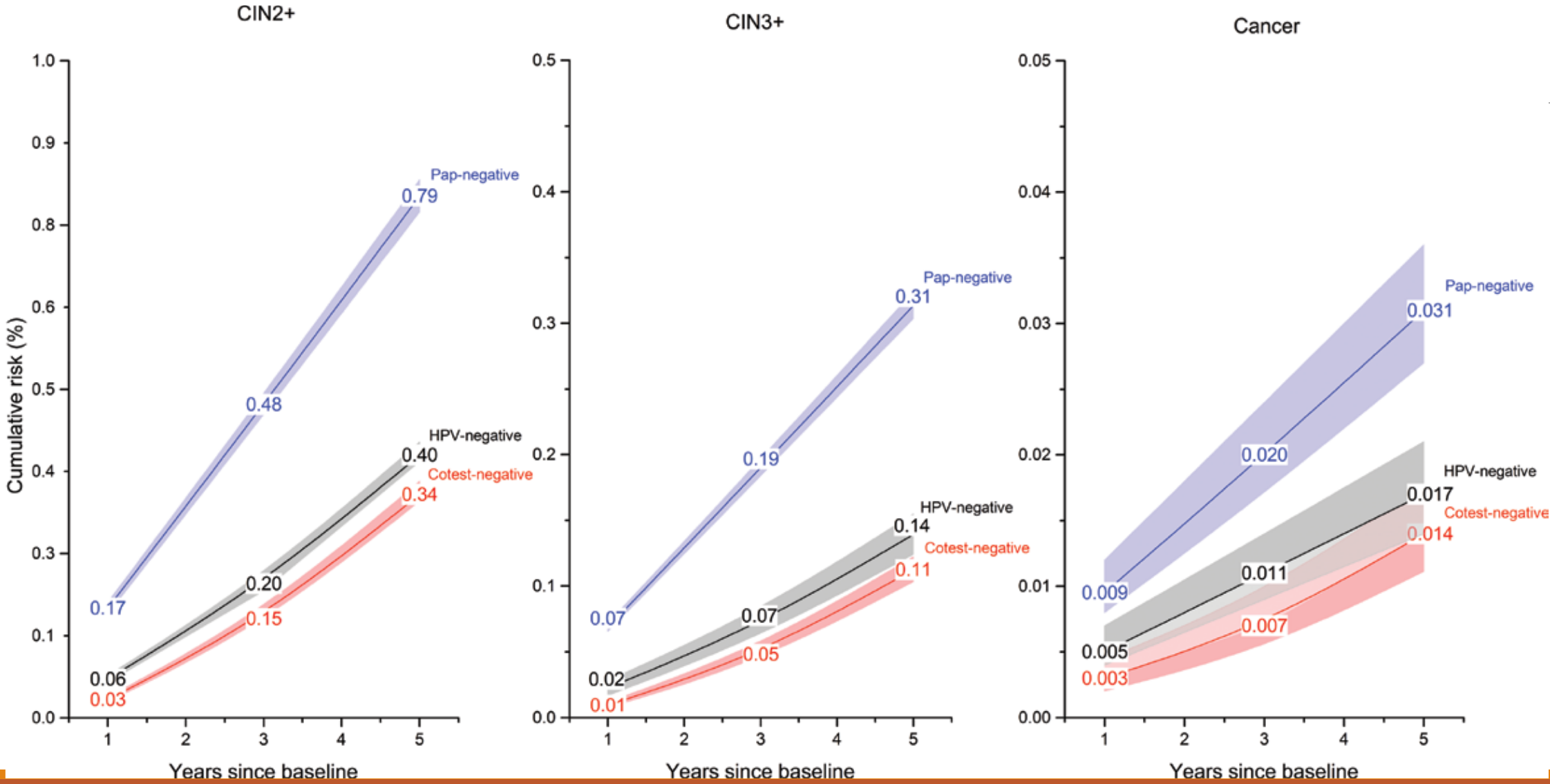
2016



(-) HPV testi, (-) sitolojiye göre daha güvenilir

Çalışma	Yaş	Hasta sayısı	3 yılda CIN 3+	5 yılda CIN 3+	3 yılda kanser
Kaiser Permanente Northern California	30-64	1011092	HPV (-): 0.07 Sit. (-): 0.19	HPV (-): 0.14 Sit. (-): 0.31	HPV (-): 0.011 Sit. (-): 0.02
ATHENA	25-93	42.209	HPV (-): 0.34 Sit. (-): 0.78		

Negatif tarama sonrası CIN 2+ gelişimi





‘...Because of equivalent or superior effectiveness, primary hrHPV screening can be considered as a cervical cancer screening methods...’

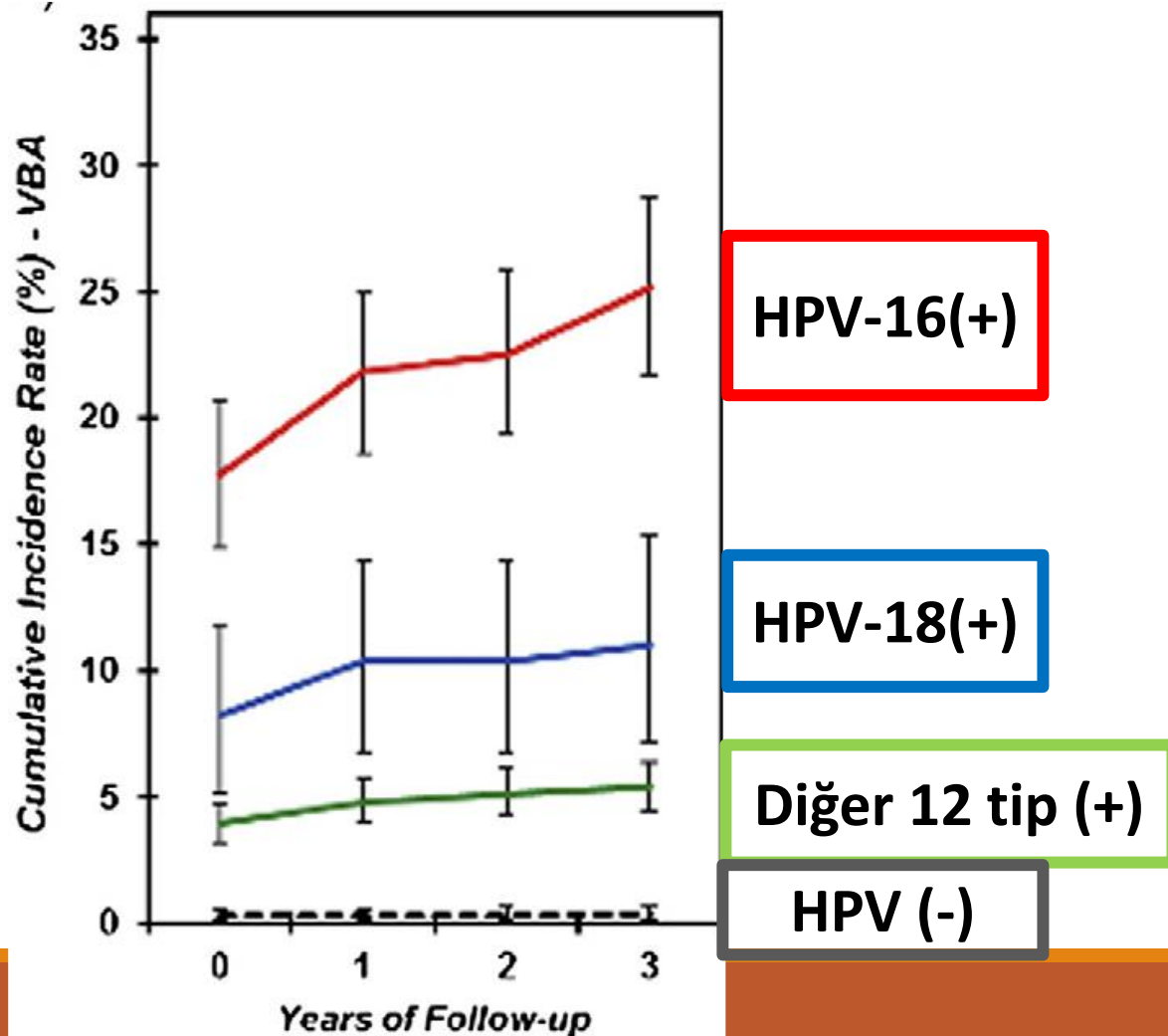
25 yaş ve üzeri

Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[☆]

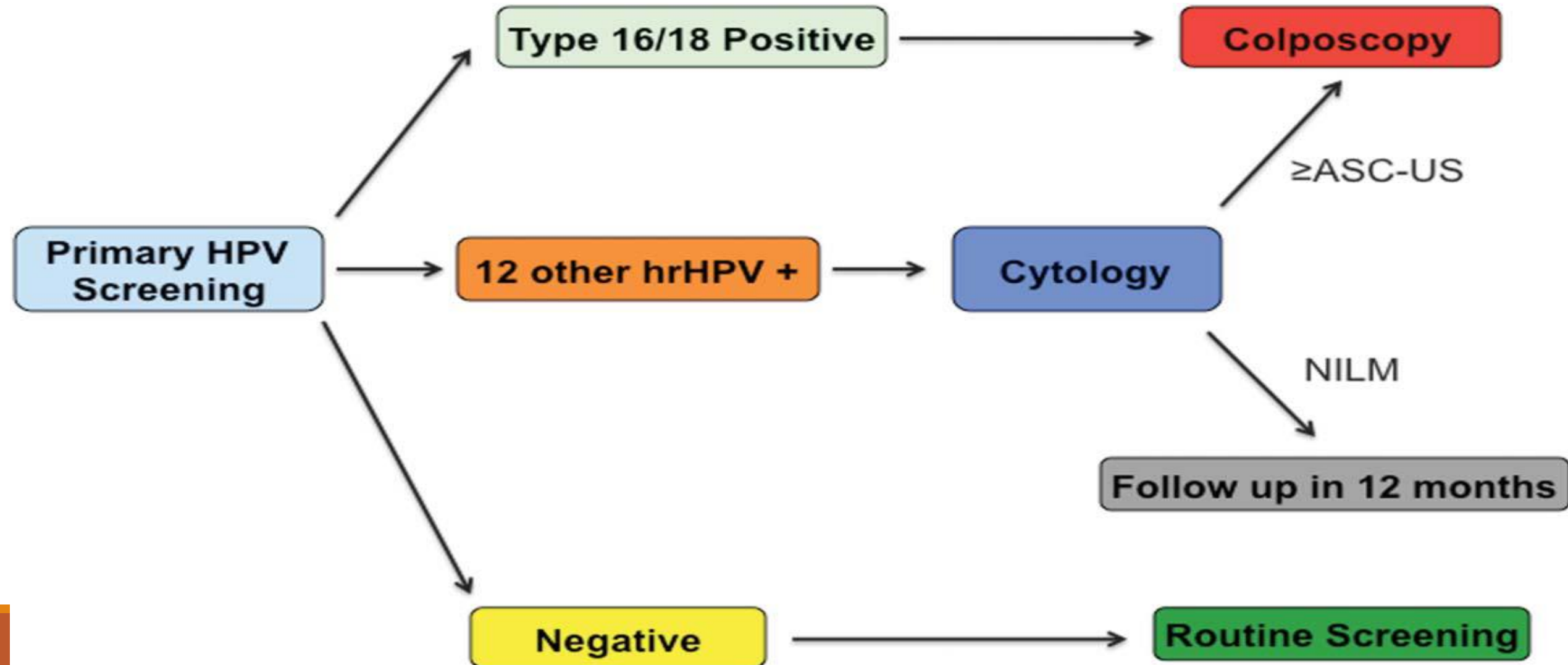


Gynecologic Oncology 136 (2015)

Thomas C. Wright^{a,*}, Mark H. Stoler^b, Catherine M. Behrens^c, Abha Sharma^c, Guili Zhang^c, Teresa L. Wright^d



ATHENA sonuçlarına göre (+) HPV testi yönetimi



Belirtilmemiş Noktalar

- **Takipte kullanılacak test**
- **HPV (+)'liği sonrası takipte kullanılacak test**

Primer HPV testi için řu ana dek tek onaylı test olan Cobas testi kullanılabilir
- Diğer testler onay ařamasında



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

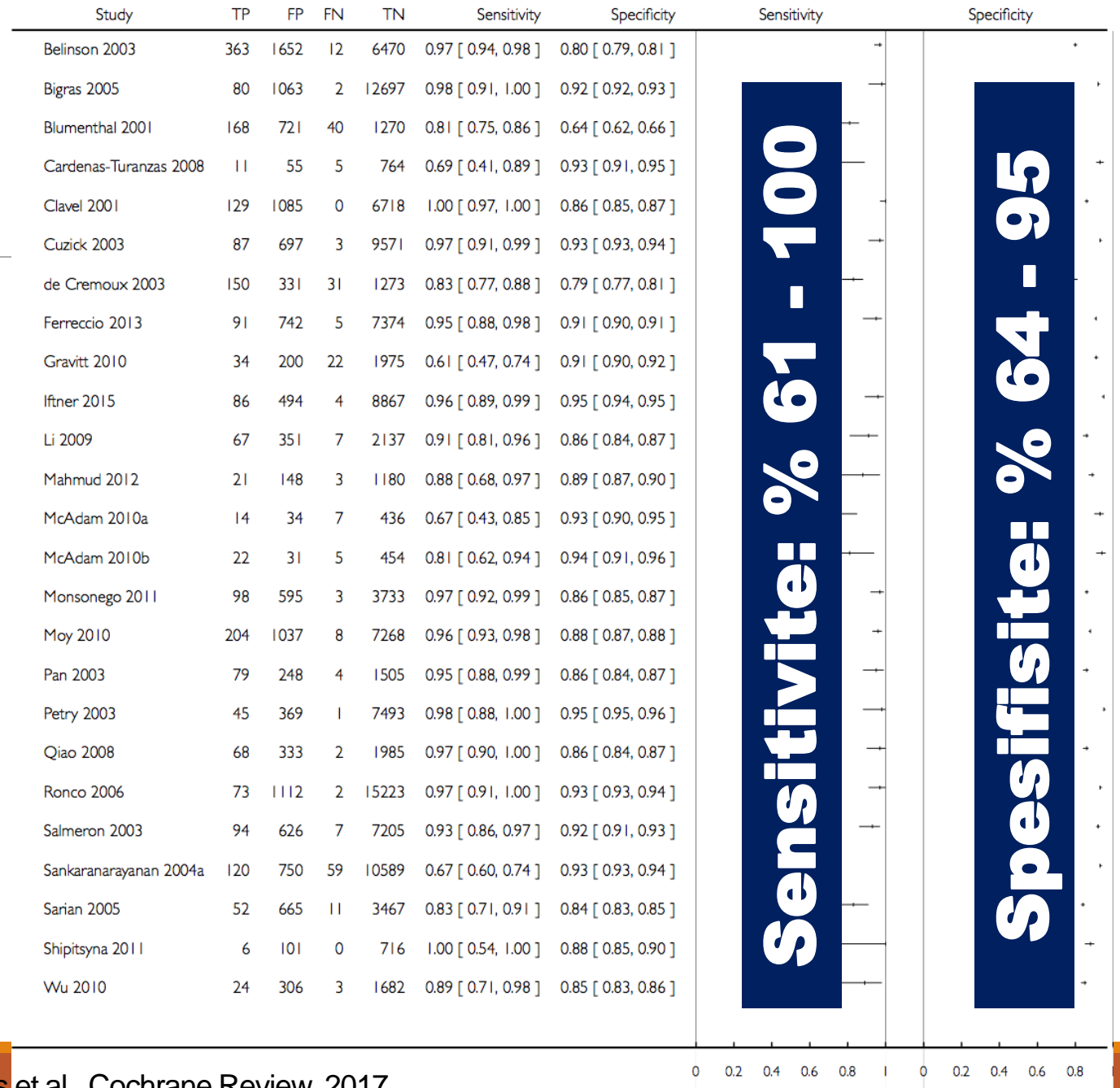
Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review)

Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaïdis E, Arbyn M

2017

Hybrid Capture II'nin CIN 2+ saptama gücü

25 kesitsel çalışma
n=138.000



Aptima (HPV E6/7 mRNA)'nın CIN 2+ saptama gücü

**3 kesitsel çalışma
n=16.000**

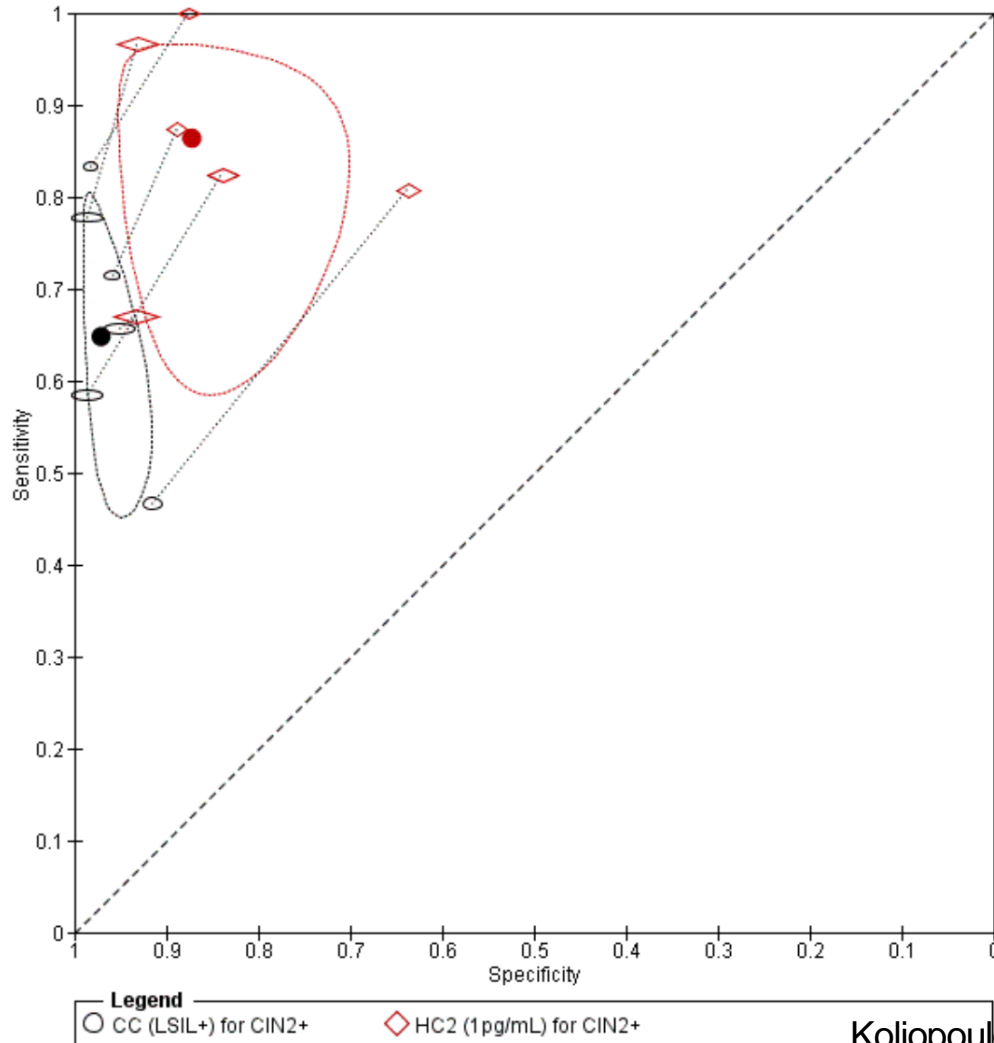
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Iftner 2015	82	382	8	8979	0.91 [0.83, 0.96]	0.96 [0.95, 0.96]	Sensitivite %91-100	Spesifisite %91-97
Monsonogo 2011	93	363	8	3965	0.92 [0.85, 0.97]	0.92 [0.91, 0.92]		
Wu 2010	27	174	0	1814	1.00 [0.87, 1.00]	0.91 [0.90, 0.92]		

Cobas testinin CIN 2+ saptama gücü

**2 kesitsel çalışma
n=11.600**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Agorastos 2015	41	368	0	3434	1.00 [0.91, 1.00]	0.90 [0.89, 0.91]	Sensitivite %88-100	Spesifisite %58-90
Castle 2011a	380	3122	51	4270	0.88 [0.85, 0.91]	0.58 [0.57, 0.59]		

Hybrid Capture II vs Konvansiyonel Sitoloji



Relatif sensitivite: HC II/Sitoloji: 1.3

Relatif spesifisite: HC II/Sitoloji: 0.9

Sıvı bazlı sitolojide de sonuçlar benzer

- Taranan her 1000 kadının **20'sinde** prekanseröz değişiklik olacaktır

HPV testi bu 20 kadının 16'sını doğru tanıyabilir, 4'ünü kaçıırır
Pap testi, bu 20 kadının 12'sini doğru tanıyabilir, 8'ini kaçıırır

- Taranan her 1000 kadının **980'inde** prekanseröz değişiklik olmayacaktır

HPV testi, 879'unda (-) ,101'inde ise yanlıř (+) gelecektir
Pap testi, 951'inde (-), 29'unda yanlıř (+) gelecektir



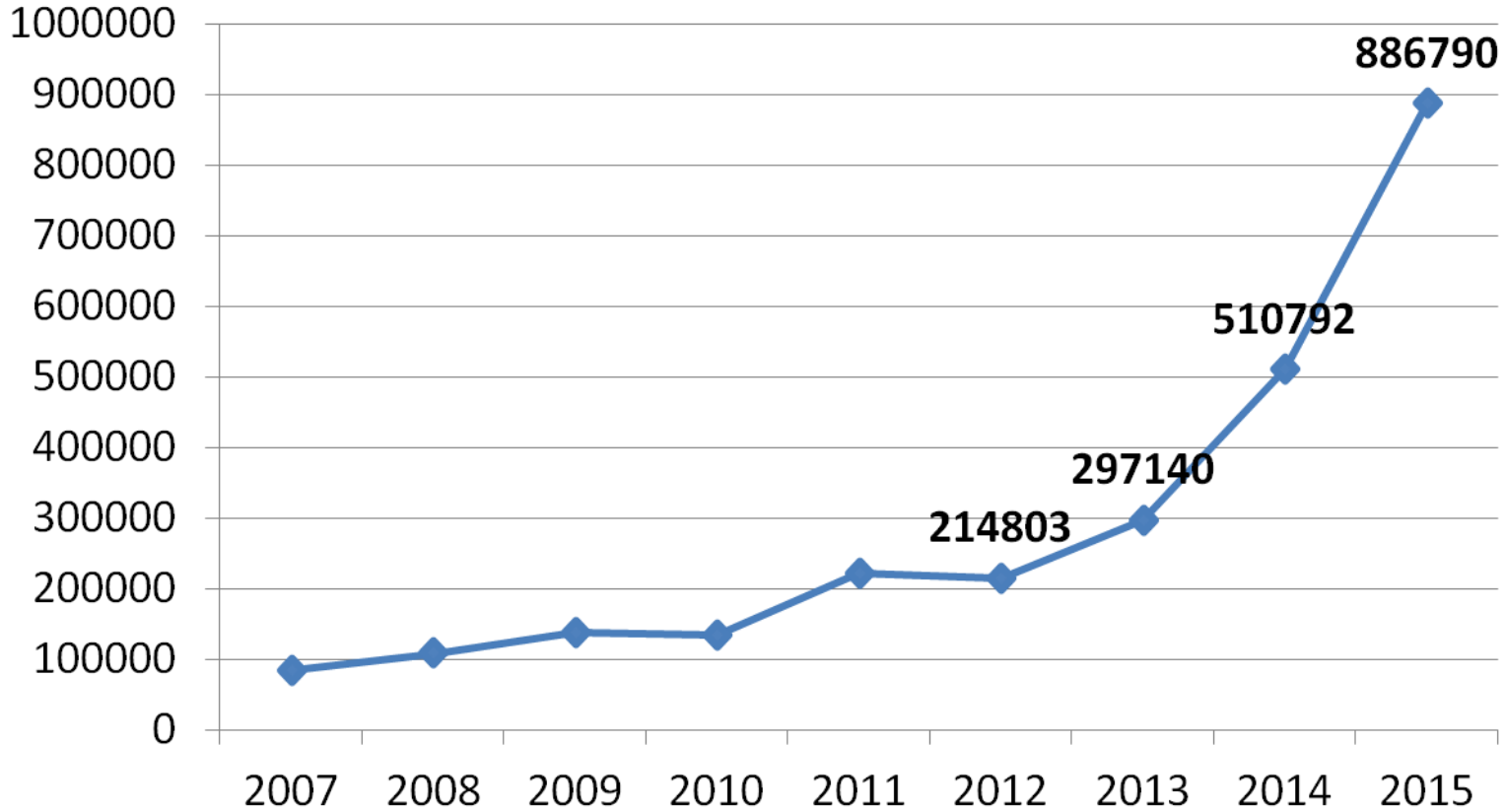
Serviks Kanseri Taraması

- Avrupa Birliđi Kılavuzu

- **Yaştan bağımsız olarak, sadece tek test ile yapılmalıdır**
- **Primer HPV taraması 30 yaş altında başlamamalıdır**
- **HPV (-) ise bir sonraki tarama min. 5 yıl sonra olmalıdır**
 - Kişisel özelliklere göre 10 yıla kadar uzatılabilir
- **HPV (+) kadınların yönetimi**
 - a. Pap smear testi önerilir
 - b. Direk kolposkopi önerilmez. Smear sonucuna göre kolposkopi yapılır

Türkiye'de Serviks Kanseri Taraması

KETEM



2017- **2.861.000**

HPV-FASTER: Serviks Kanseri Önleme Stratejisi Değişecek mi?

HPV-FASTER sonrası planlanan

HPV-FASTER campaign

Vaccination of women aged up to 45 years, and HPV testing from 30 years of age onwards

