

3 Milyon Primer HPV DNA Taraması Sonuçları

Doç. Dr. Murat Gültekin
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD



Hacettepe Üniversitesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

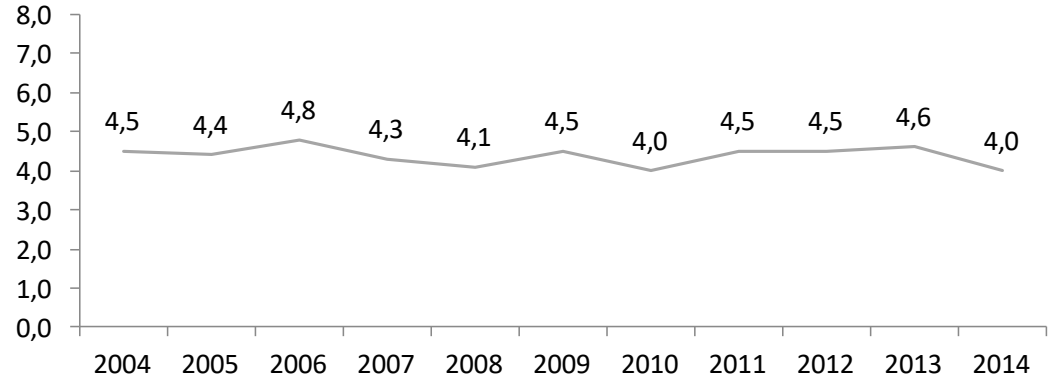
Teşekkürler

- ✓ Macit Arvas, Ali Ayhan
- ✓ Kunter Yüce, Nejat Özgül
- ✓ Gülendamar Bozdayı, Ahmet Pınar
- ✓ Binnur Önal, Pınar Fırat, Alp Usubütün



Türkiye'de Servikal Kanser

- İnsidans: 4 /100.000
- Yıllık Yeni Vaka Sayısı: 1.800
- En sık görülen 9. kanser
- Yaşam Boyu Risk: 0.55%
- Mortalite Hızı: 2 /100.000
- Evre Dağılımı
 - 55% İleri Evre



Gultekin, Int J Gyn Cancer, 2017



Türkiye'de Servikal Kanser

5 Yıllık Rölatif Yaşam	%
Lokal	80
Bölgesel	50
Uzak	22

Ülkeler	5 Yıllık Rölatif Yaşam % (Referans Yılı)
Türkiye	62 (2009)
ABD	68 (2006-2012)
İngiltere	59 (2005-2007)
Almanya	65 (1997-2006)
Fransa	61 (2000-2007)
AB-28	62 (2000-2007)
Avustralya	72 (2008-2012)
Kanada	73 (2006-2008)
Kore	80 (2008-2012)
Çin	74 (2005-2010)
Japonya	72 (2003-2005)

Gultekin, J Gyn Oncol, 2017



Hacettepe Üniversitesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

Servikal Kanser Global Bakış

- ✓ Yılda yarım milyon yeni vaka
- ✓ %50 Mortalite
- ✓ >%90-99.7'si HPV ile ilişkili
- ✓ Önlenebilir Kanser
 - ✓ HPV Aşısı, Sigara ile Mücadele
- ✓ Erken Teşhis Mümkün
 - ✓ VIA-VILI / Smear / HPV / Kombine / Diğer
 - ✓ DSÖ
- ✓ Eradike edilebilir tek kanser
- ✓ AB'de 12 Ülke



Pap-Smear Taramaları: Sorunlar



✓ Bilimsel Problemler

- Düşük sensitivite
- Yüksek false negativite
- Düşük tekrarlanabilirlik

✓ Organizasyonel Problemler

- Zor, kompleks ve sürekli eğitim ve saha denetimi gerekliliği



Türkiye'nin Geçmiş Tarama Programı

- ✓ 1985'den bu yana Pap-Smear, 2004'den bu yana toplum temelli
 - ✓ KETEM + Aile HEkimi + Jinekologlar
 - Ancak kapsama oranı
 - %2 toplum temelli, fırsatçı taramalar ile %40.

Sorun:

- Hedef Nüfus Kalabalık (15 Milyon)
- İnsan Kaynaklarında Yetersizlik (uzman, teknisyen)
- İnsan kaynaklarında sık yer değiştirme
- Farkındalık olmaması (sağlık profesyonelleri ve toplumsal farkındalık)
- Coğrafik kısıtlılıklar (büyük yüzölçüm, iklimsel zorluklar, seyahat sıkıntıları)
- Kalite kontrolü



Türkiye İçin Neden HPV DNA?

- ✓ Sağlık Yöneticileri İçin
 - Yüksek sensitivite
 - Yüksek negatif prediktif değer
 - Düşük HPV Pozitifliği
- ✓ Sağlık Çalışanları İçin
 - İnsan kaynakları avantajı
 - Merkezi kalite kontrol ve otomatizasyon
- ✓ Kadınlar İçin
 - Tarama sonucu süresinin kısalması
 - İdrarda ya da kendi kendine örnek verebilme

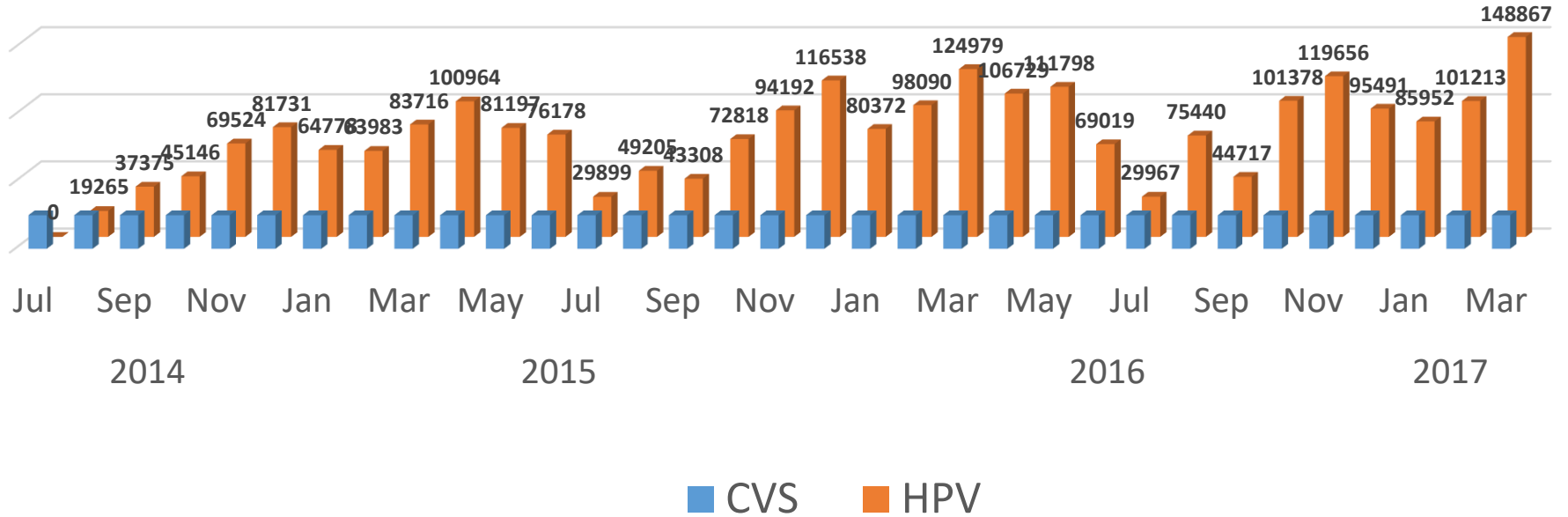


Yeni Tarama Programı

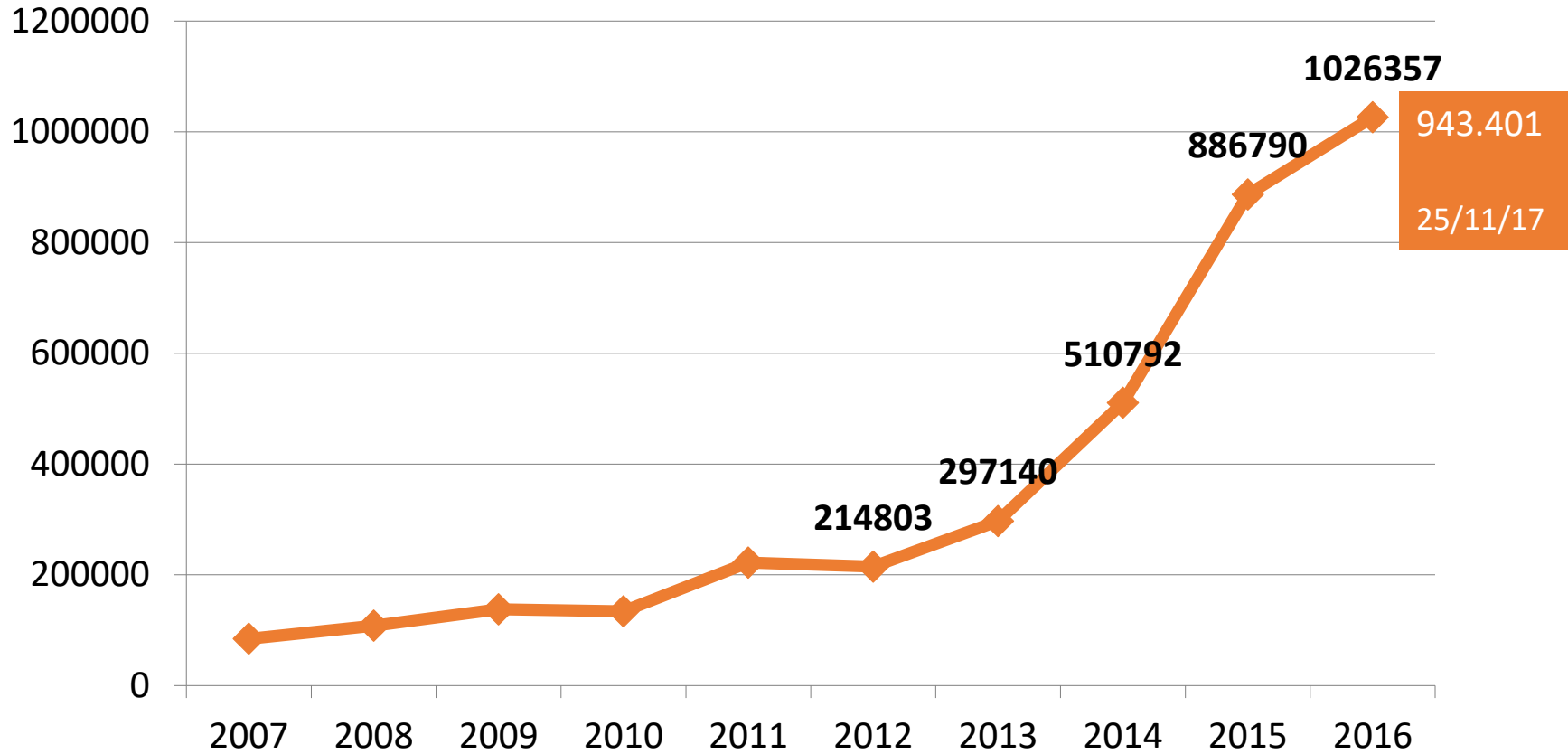
- ✓ 30-65 yaş arasında, her beş yılda bir, HPV + Konvensiyonel Smear
 - Aile Hekimleri ve Hemşireler (ASE)
 - 5 yılda 500 hasta/ Aile Hekimi ve Hemşire (Ayda 10 Hasta)
- ✓ Örnekler Ankara ve İstanbul 'daki Ulusal HPV Lab'na kargo ile gönderilir.
- ✓ Sonuçlar 10 günde internette
- ✓ HPV Negatif ise 5 yıl sonra kontrol
- ✓ HPV Pozitif ise genotiplendirme ve Çift Kör Smear Bakılması
- ✓ Örnekler 5 yıl saklanıyor, smear dijital resimleri ile
- ✓ Kolposkopiye Sevk
 - HPV 16/ 18/ Smearde Hücresel Bouklüğün Eşlik Ettiği Diğer HPV'lerin Pozitifliği
 - Diğer HPV, Smear Normal ise 1 yıl sonra yeniden tarama



HPV DNA'ya Geçiş ile Birinci Basamakta Görülen Tarama Rakamları

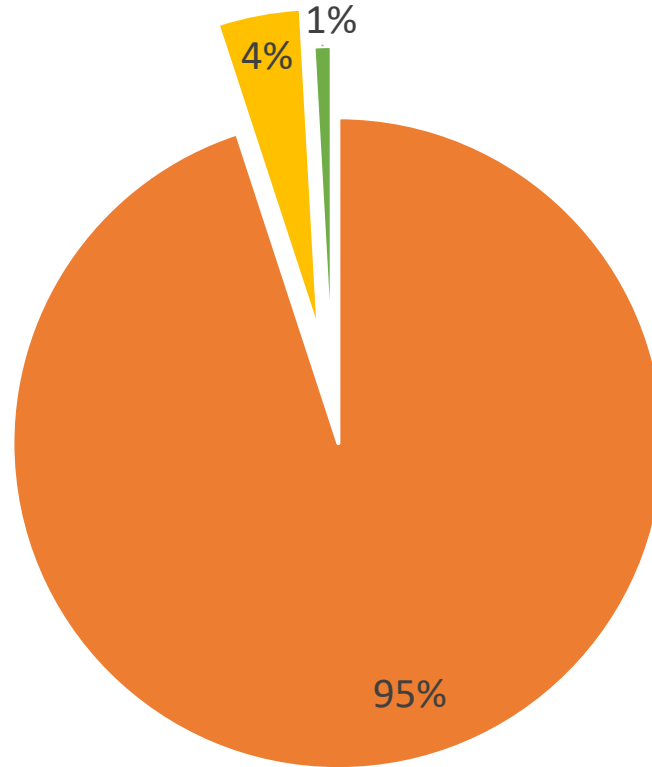


Toplum Temelli Servikal Kanser Taramaları



HPV DNA Taramaları Global Sonuçlar (3.077.625)

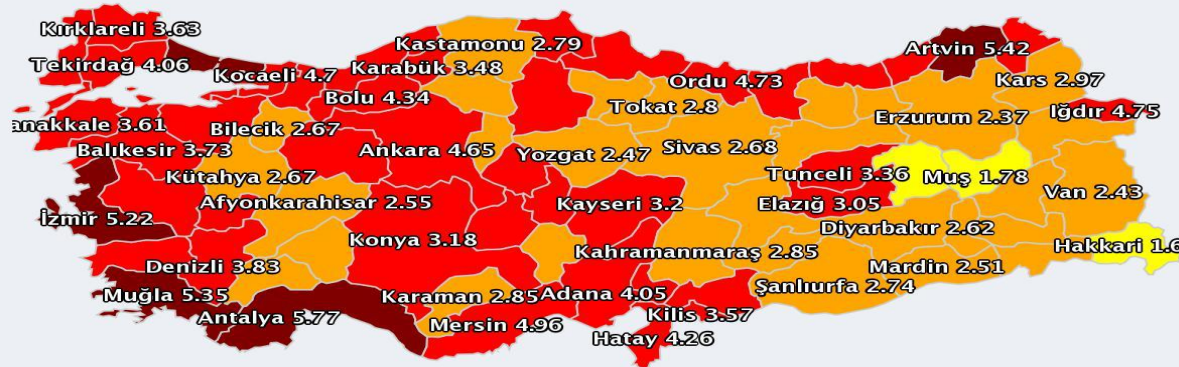
■ Negatif (94,96) ■ Pozitif (4,14) ■ Yetersiz Materyal (0,89)



Türkiye HPV Genotip Haritası (% 4,14)

HPV POZİTİFLİK ORANLARI TÜRKİYE HARİTASI (GENEL POZİTİF YÜZDESİ : 4,15)

Türkiye Geneli Pozitif Sayıları Dağılımı



< 1 1 - 2 2 - 3 3 - 5 5 - 100

agersoft.com © Natural Earth

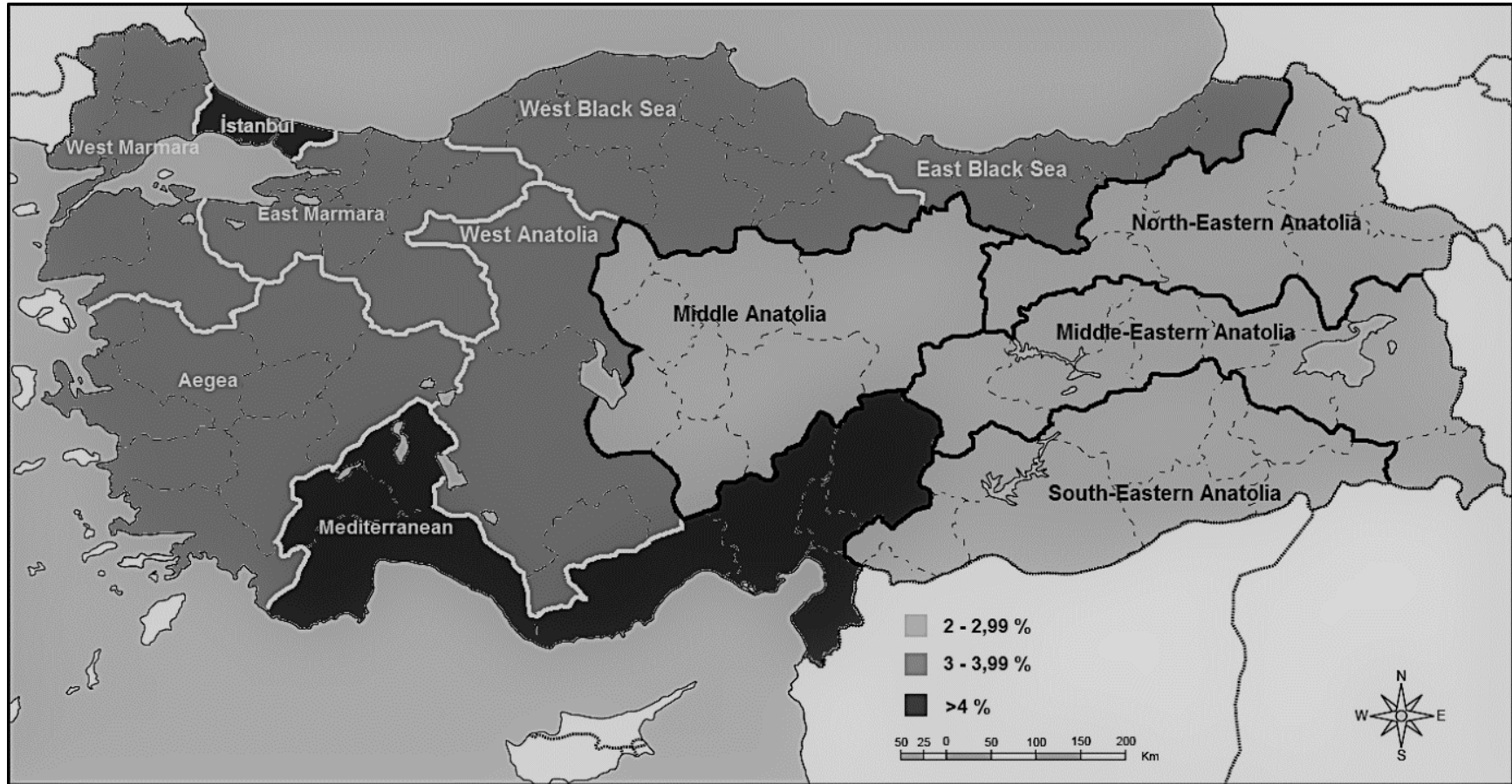
- ✓ Toplamda 3 Milyon Tarama
- ✓ 20.000'in Üzerinde Sitolojik Bozukluk Saptandı (ASC-US Hariç)
- ✓ HPV Haritası



Hacettepe Üniversitesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

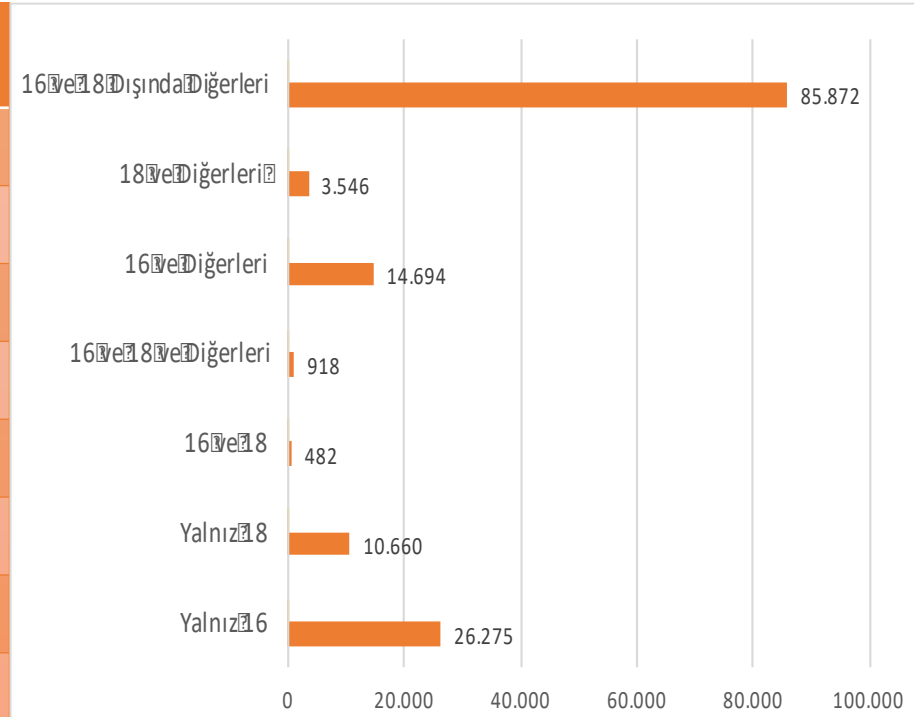
ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

Türkiye HPV Genotip Haritası (% 4,1) 12 NUTS Bölgesi



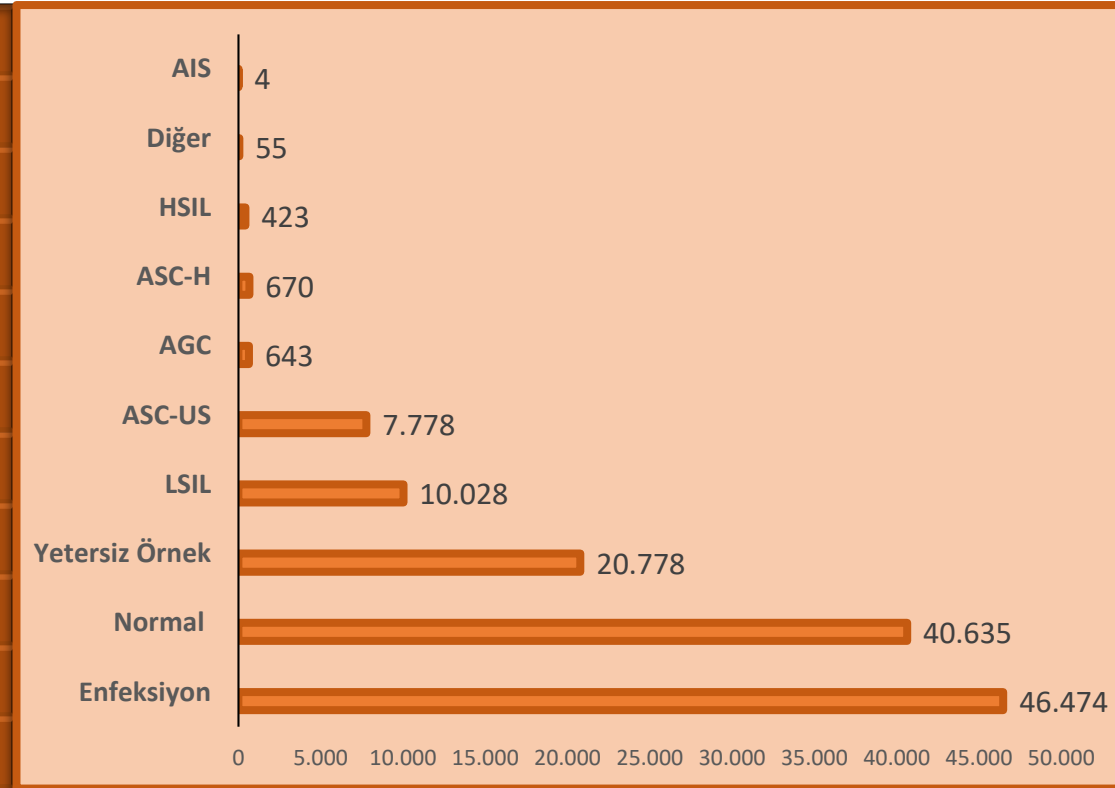
HPV Genotipleri Toplam (127.486)

HPV Tipleri	N	%
Yalnız 16	26.275	18,45
Yalnız 18	10.660	7,48
16 ve 18	482	0,34
16 ve 18 ve Diğerleri	918	0,64
16 ve Diğerleri	14.694	10,32
18 ve Diğerleri	3.546	2,49
16 ve 18 Dışında Diğerleri	85.872	60,28
TOTAL	127.486	100.00

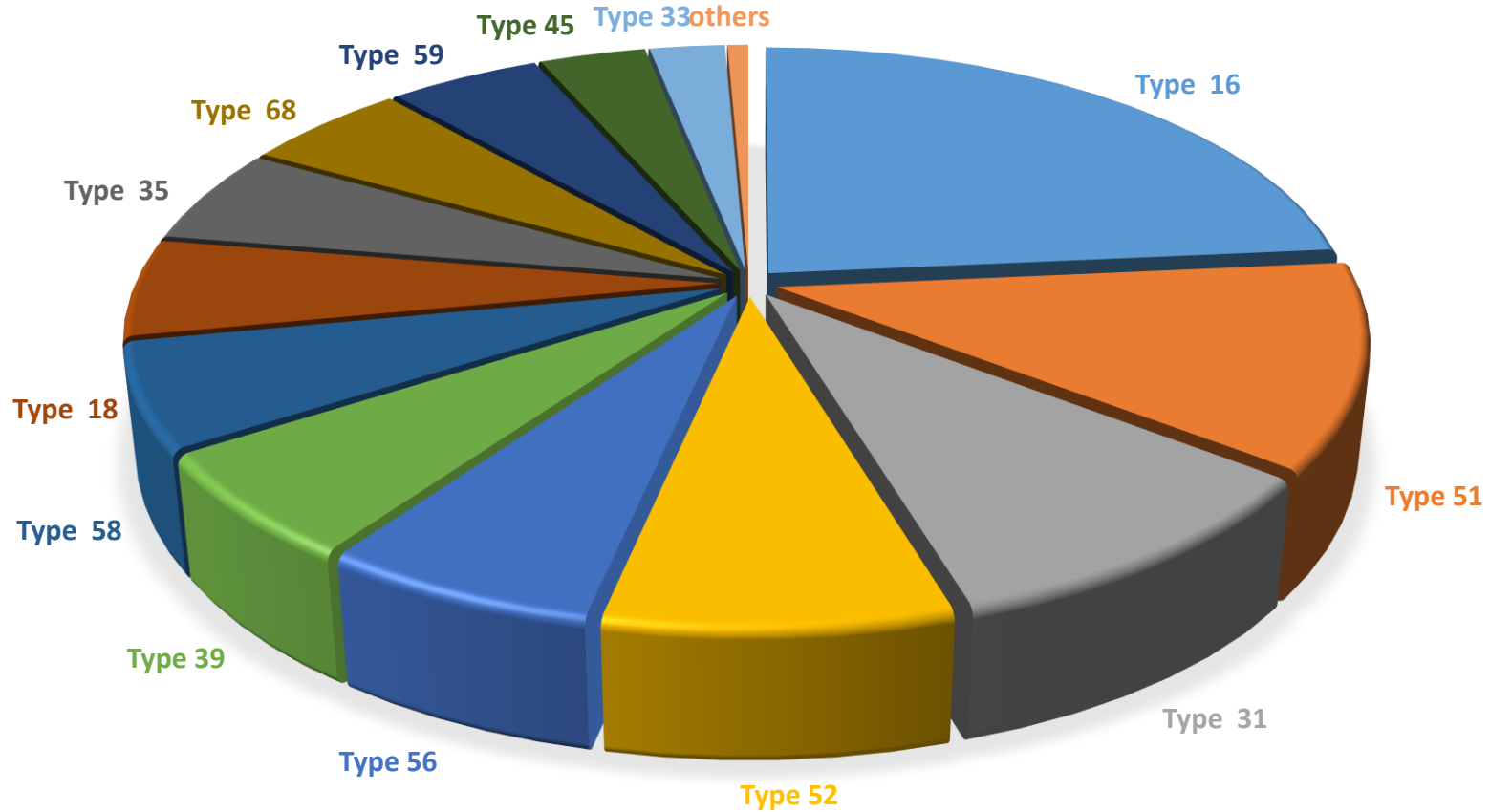


Reflex Sitoloji Sonuçları (Pozitif 127.486)

	%
Enfeksiyon	36,45
Normal	31,87
Yetersiz Materyal	16,30
LSIL	7,87
ASC-US	6,10
AGC	0,50
ASC-H	0,53
HSIL	0,33
Diğerleri	0,04
AIS	0,00



TÜRKİYE'de HPV GENOTİPLERİ



İlk 1 Milyon Hastanın Değerlendirilmesi

Int J Cancer



Hacettepe Üniversitesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

Davetler, Kabul Etme, Tarama İçin Başvurma ve Tarama Oranları

✓ Daveti Kabul Etme Oranı :

- %36.5
 - %63.5 (30-45), %32.7(45-60), %13.5 (60 yaş ve üzeri)

✓ Tarama İçin Başvurma Oranı : %82.8

✓ Davetler:

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| ■ Telefon (SMS Dahil) (%60) | 80-90% Katılım Oranı |
| ■ Yüz Yüze Davet (%30) | 80-90% Katılım Oranı |
| ■ Mektup/ Broşür/ Sosyal Medya | 30-40% Katılım Oranı |

✓ Tarama Oranı :

- %28.0 (30-34); %33.8 (35-39); %41.6 (40-44),
- %34.5 (45-49); %32.4 (50-54); %23.3 (55-59); %15.2 (60-65)

Basım İşlemleri Sürüyor, Int J Cancer 2017



Çalışma Akışı

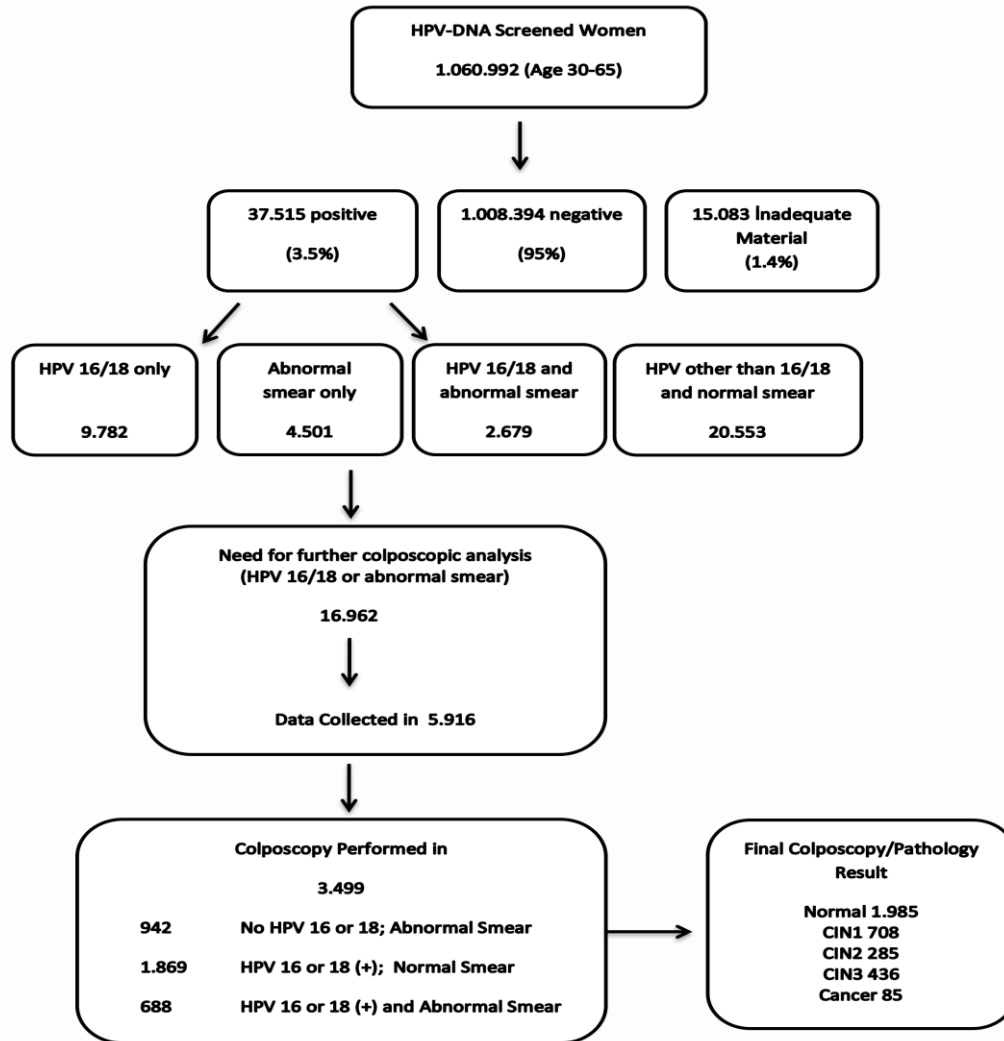
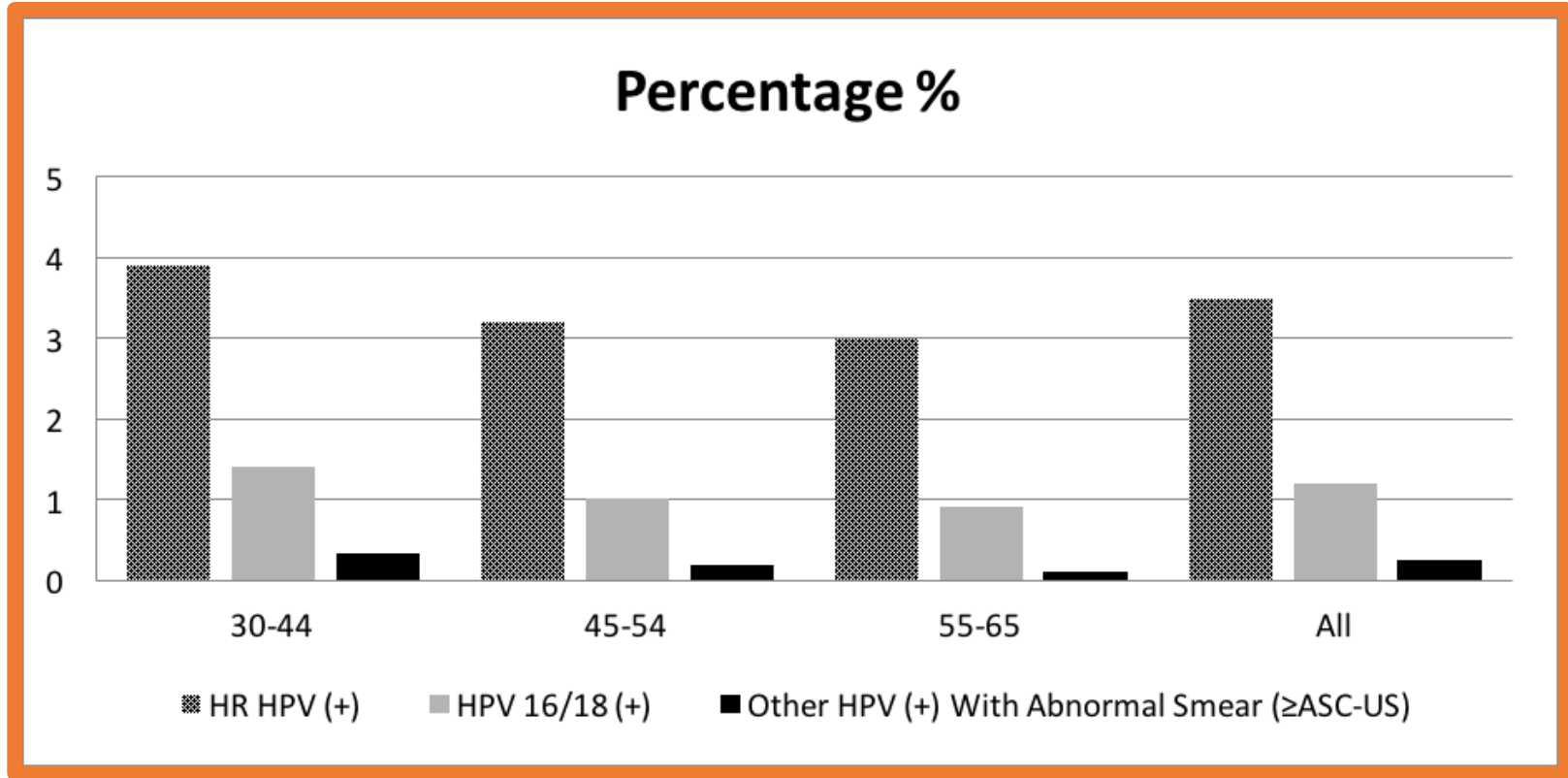


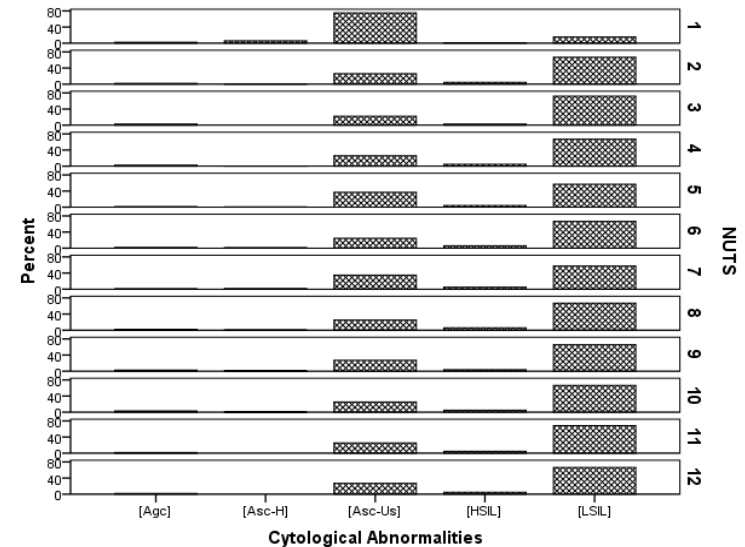
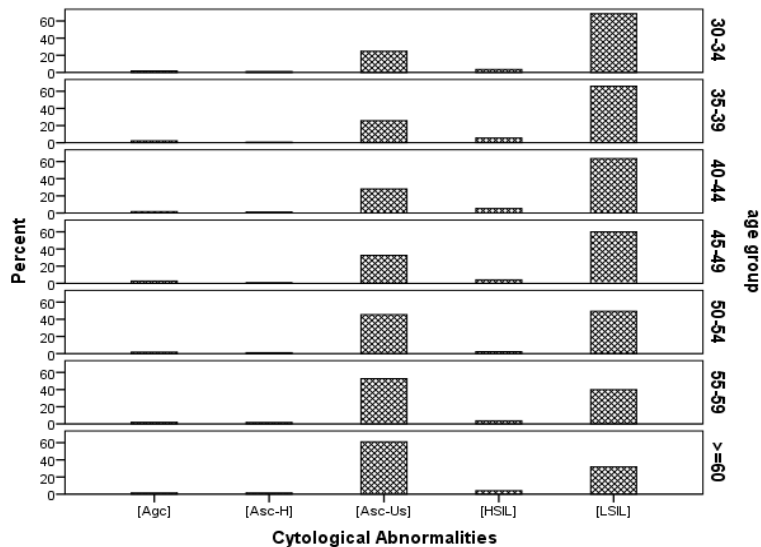
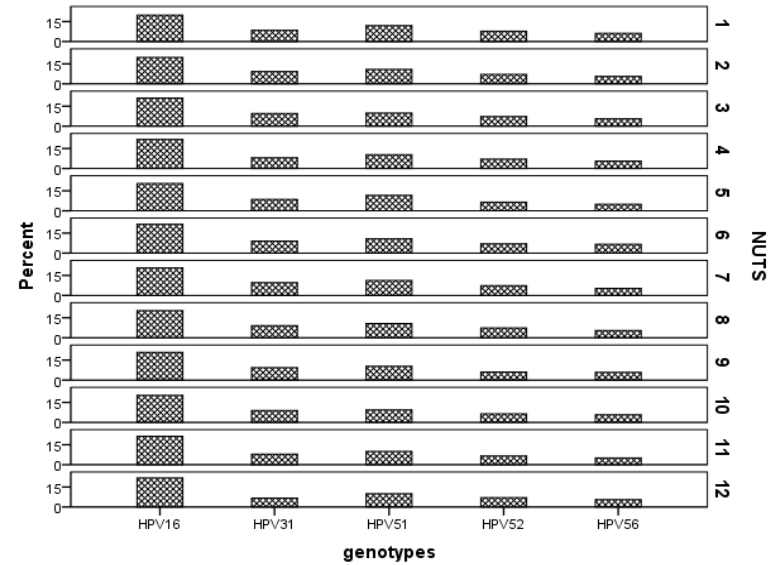
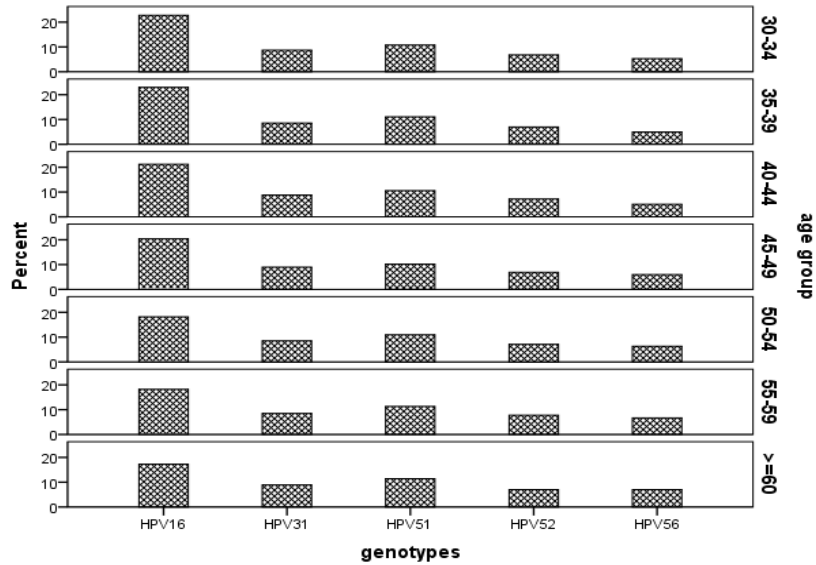
Figure 1. Study Flow Chart



Yaş Gruplarına Göre HPV Pozitifliği



HPV Genotipleri, Yaş, Smear Bozuklukları, NUTS Bölgeleri Çapraz Tablolar

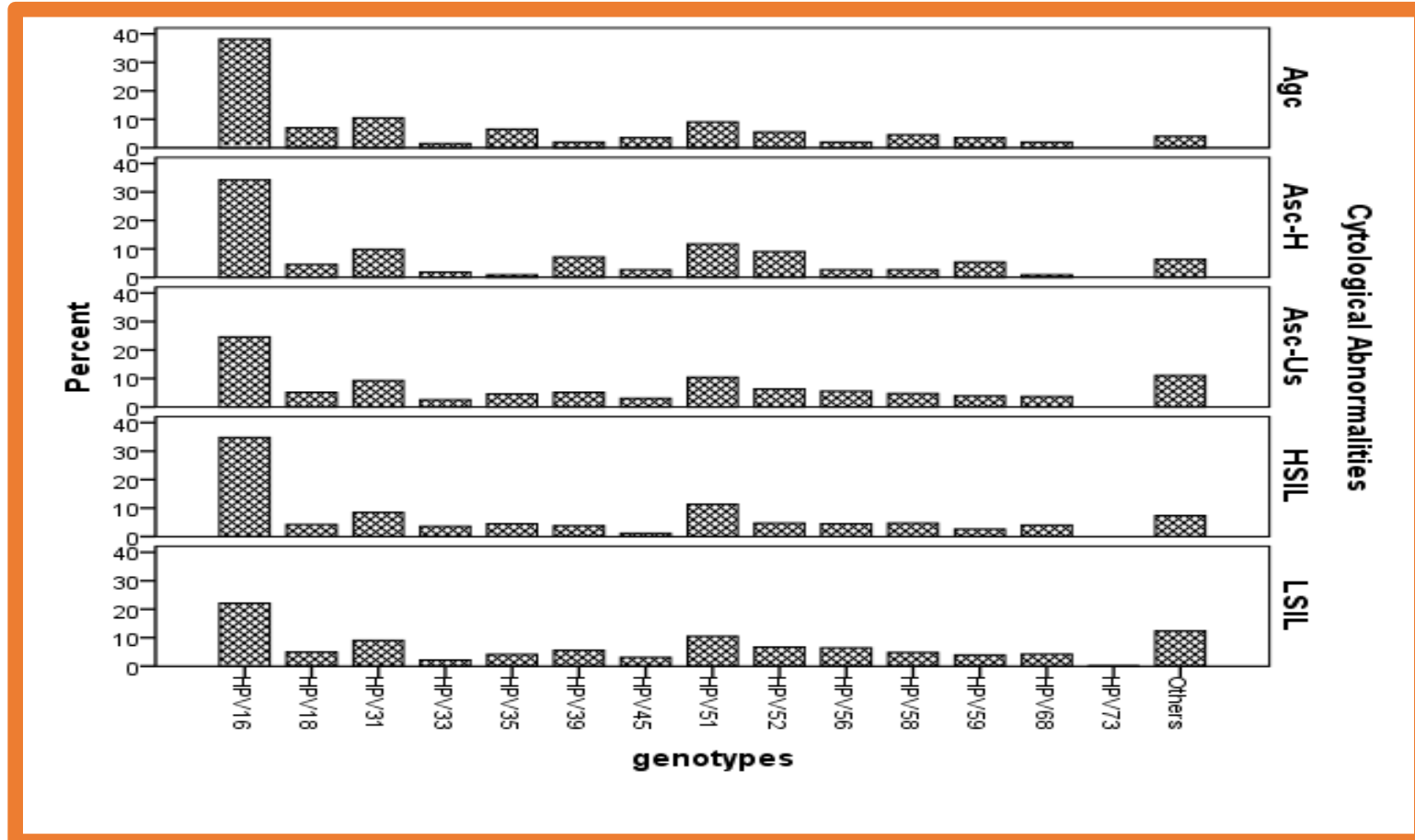


NUTS Bölgelerine Göre HPV Tipleri

Genotip	En Düşük (%)		En Yüksek (%)	
HPV16	İstanbul	(19.8)	Ege	(21.9)
HPV18	Doğu Karadeniz	(3.7)	Batı Marmara	(5.7)
HPV31	Ortadoğu Anadolu	(6.7)	Batı Marmara	(9.6)
HPV33	Batı Anadolu	(1.6)	Kuzey Doğu Anadolu	(2.6)
HPV35	Güney Doğu Anadolu	(3.6)	Batı Marmara	(5.5)
HPV39	Güney Doğu Anadolu	(4.4)	Batı Karadeniz	(6.1)
HPV45	Batı Marmara	(2.3)	Ortadoğu Anadolu	(4.1)
HPV51	Güney Doğu Anadolu	(9.4)	İstanbul	(12.0)
HPV52	Kuzey Doğu Anadolu	(6.1)	İstanbul	(7.8)
HPV56	Doğu Marmara	(4.9)	Batı Anadolu	(6.6)
HPV58	Batı Marmara	(4.3)	Kuzey Doğu Anadolu	(6.1)
HPV59	Batı Marmara	(3.0)	İstanbul	(4.9)
HPV68	Ortadoğu Anadolu	(4.1)	Doğu Karadeniz	(5.2)
Diğer	İstanbul	(11.1)	Doğu Karadeniz	(14.6)



HPV GENOTİPLERİNE GÖRE SMEAR BOZUKLUKLARI



37.515 HPV (+) Hastada Saptanan 50.064 Farklı Genotipin Yaşa Göre Dağılımı (n,%)

Genotip	Toplam		30-44	45-54	55-65
	N	%	%	%	%
HPV16	10373	20.7	22.3	19.3	17.9
HPV18	2561	5.1	5.3	5.1	4.6
HPV31	4357	8.7	8.7	8.8	8.6
HPV33	1064	2.1	2.0	2.2	2.7
HPV35	2298	4.6	4.6	4.5	4.8
HPV39	2774	5.5	5.9	5.4	4.5
HPV45	1603	3.2	3.4	3.0	2.9
HPV51	5420	10.8	10.8	10.6	11.3
HPV52	3547	7.1	7.0	7.0	7.5
HPV56	2838	5.7	5.1	6.1	6.8
HPV58	2536	5.1	4.5	5.3	6.6
HPV59	2096	4.2	4.1	4.3	4.3
HPV68	2307	4.6	4.4	4.9	4.8
HPV73	4	0.0	0.0	0.0	0.0
Diğer	6286	12.6	12.0	13.6	12.7
Toplam	50064	100	100	100	100



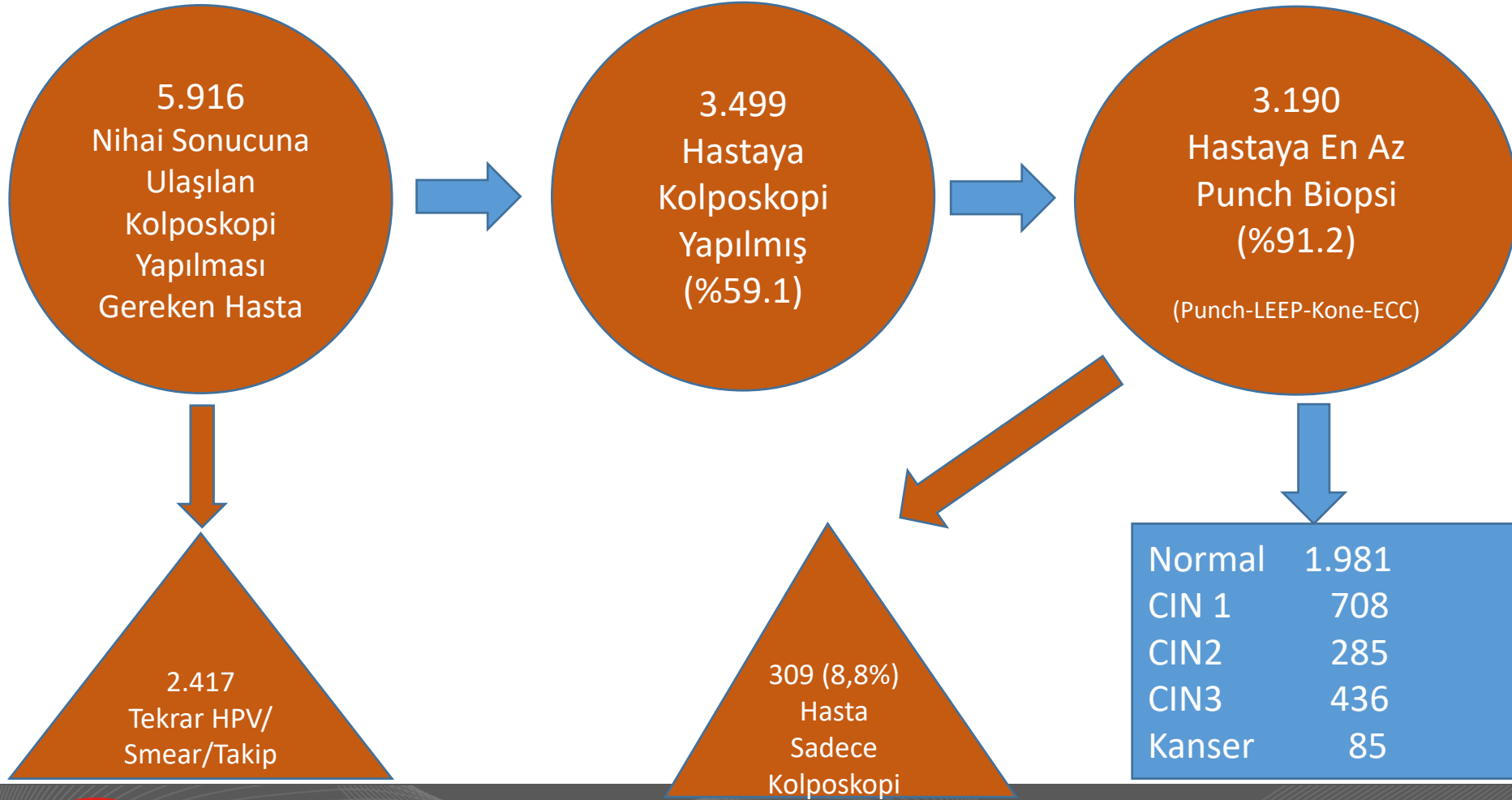
Kolposkopi Sıkıntısı Var Mı?

14 Aylık Periyotta; %1,6 Kolposkopi Sevk Oranı ile Cihaz Başına Hesaplanmıştır
(Sevk Merkezi/ Diğer Kamusal /Özel /Total)

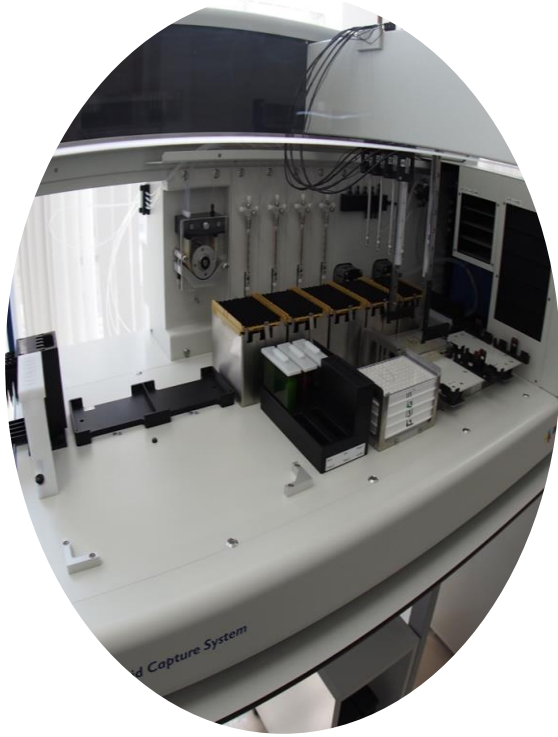
	Kolposkopi Cihaz Sayısı	Ayda Cihaz Başına Sevk Edilen Ortalama Hasta Sayısı
İstanbul	5/32/86/123	25/4/1,5/1
Akdeniz	9/13/23/45	26/18/10/5,2
Doğu Karadeniz	6/4/4/14	5/7,7/7,7/2,2
Ege	13/23/22/58	18,3/10,3/10,8/4,1
Doğu Marmara	9/9/17/35	11,4/11,4/6/2,9
Batı Anadolu	8/22/17/47	10,5/3,8/4,9/1,8
Batı Marmara	8/3/13/24	5,3/14,3/13,3/1,8
Batı Karadeniz	10/6/3/19	11/18/36,3/5,7
Kuzey Doğu Anadolu	5/4/0/9	10,6/13,2/10/5,9
Güney Doğu Anadolu	5/5/13/23	11,5/11,5/14,4/2,5
Orta Anadolu	7/3/6/16	13,4/13,3/15,6/15,9
Orta Doğu Anadolu	6/3/3/12	6,8/13,5/13,5/13,4
TOPLAM	91/127/207/425	13,3/14,5/15,8/12,8



Kolposkopi Eğitimlerine İhtiyaç Var mı?



İlk 1 Milyon Hasta Nihai Sonuçlar

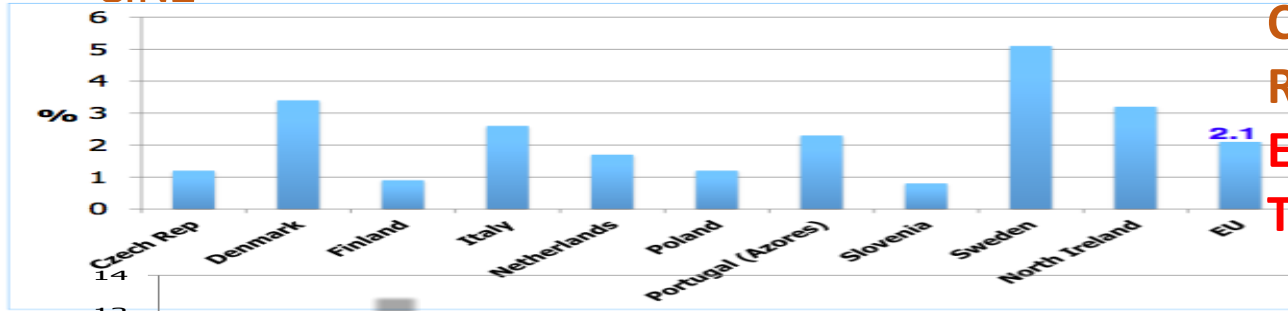


- ✓ HPV Pozitifliği %3,87
 - ✓ 500.000 Üzerinde Kadın HPV Taşıyıcısı
- ✓ Kolposkopi Sevk Oranı %1,6
- ✓ Gerçek Pozitiflik (CIN3+) %15
- ✓ Gerçek Pozitiflik (CIN2+) %23
- ✓ 30 yaş Üzeri Kanser İnsidansı
 - ✓ 8,0/100.000 (normal populasyon)
 - ✓ 24/100.000 (tarama populasyonunda)
- ✓ CIN3+Lezyon Yakalama Oranı
 - ✓ Sadece Smear %52
 - ✓ HPV DNA + 16/18 Genotiplendirmesi %88
 - ✓ HPV Screening + Genotyping + Reflex Smear %100



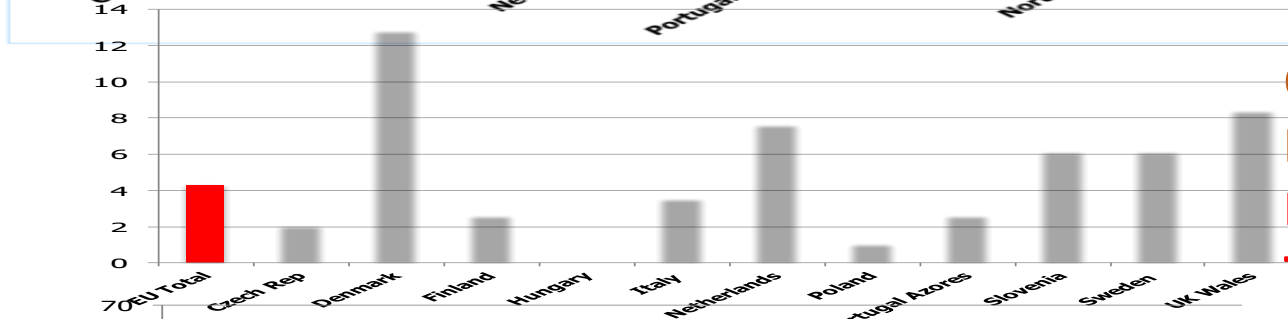
Cervical Screening : Unpublished Data

Colposcopy Referral, CIN2 Detection Rate, PPCV of Colposcopy to Detect CIN2+



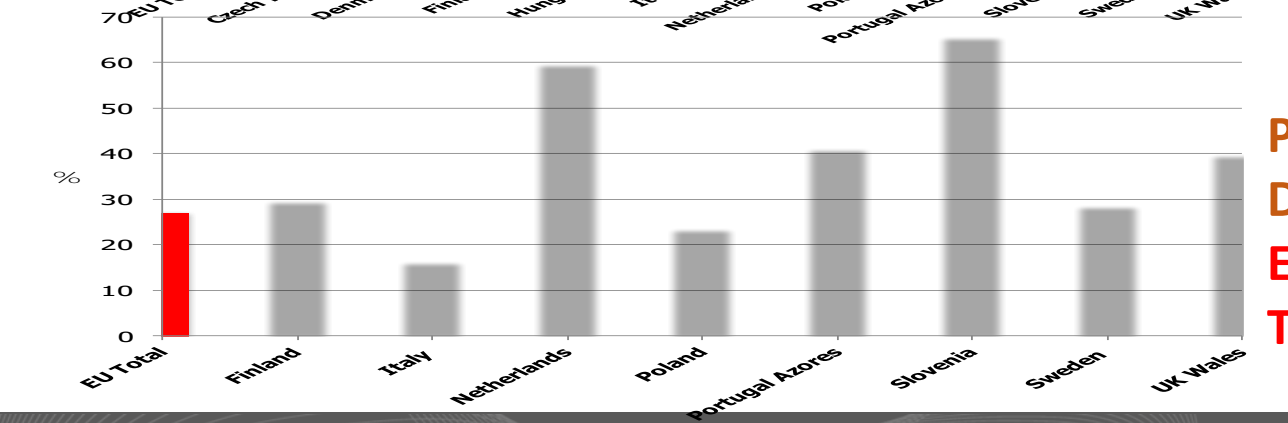
Colposcopy Referral Rates:

EU : 2.1%
Turkey : 1.6%



Cancer (CIN2+) Detection Rates Among Referred

EU : 4.0%
Turkey : 23%



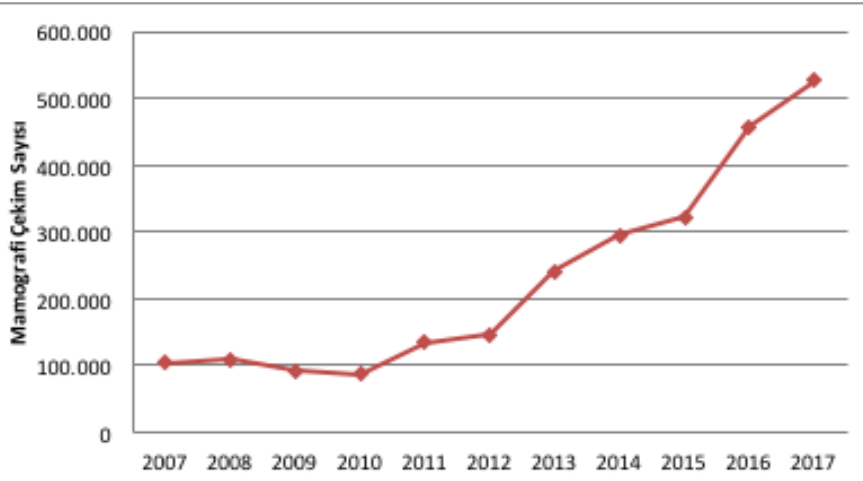
PPV of Colposcopy to Detect (CIN2+)

EU : 27.0%
Turkey : 25.3%



Meme Kanseri Tarama Programımız vs HPV Tarama Programımız

Veri Tamlığı: %90



	Standart	Mevcut	HPV
Sevk	10%	%5	%1,6
Ciddi Lezyon*	≥%0,3	%2	% 23.0
Kanser Yakalama**	≥%25-40	%15	% 15.0
Yanlış Negatiflik	1-1,5/1000	0,1/10.000	2 Olgu

*Ciddi Lezyon: Kanser (Mamografide BI_RADS 0,4,5 için) veya CIN2+ (HPV için)

** Kanser: (Mamografide BI-RADS 4-5 için) veya CIN3+ (HPV için)



Aşı Politikası Bu Veriler ile Ne Olmalı ?

522 \geq CIN3 (436 + 86)	n	%
HPV 16	425	81,4
HPV 18	48	9,1
HPV 31	40	7,6
HPV 51	39	7,4
HPV 52	33	6,3
HPV 56	15	2,8
Diğerleri	127	24,3
16-18 Negatif 59 CIN3, 7 Kanser	66	12,7
Sadece 16/18	294	56
Sadece 16/18/31/33/45/52/58	358	68
Sadece 51	6	1,1



Gelecek Planları...

✓ Dünyada HPV DNA

- Hollanda, İsviçre, İsveç, İtalya, İngiltere, Almanya, Avustralya, Kanada, Danimarka, Polonya, Norveç, Avusturya
- Aşı Programı Olan Ülkeler
- HPV Faster
- İdrarda ve kendi kendine örnekleme (self test), hızlı HPV'ler
- HPV Pozitif Olguların Yönetimi..ESGO Guideline
- ESGO ENPIGO

✓ Türkiye'de

- Tarama Kayıtçılığı
- Kolposkopi Programı
- HPV Mobil



Teşekkürler



Hacettepe Üniversitesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology