

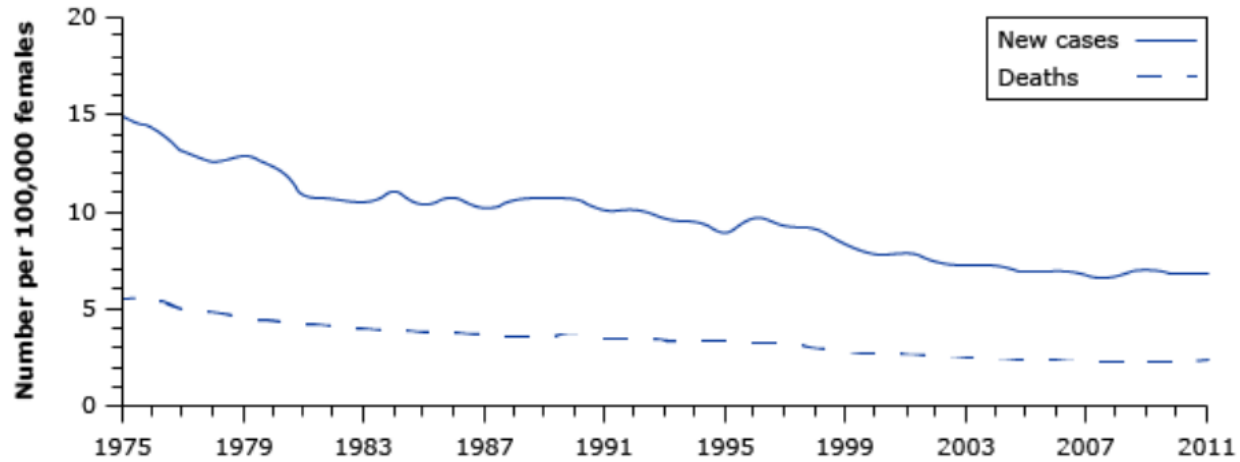
Servikal Kanser Taramasında HPV DNA Testlerinin Önemi

Dr. Günsu KİMYON CÖMERT

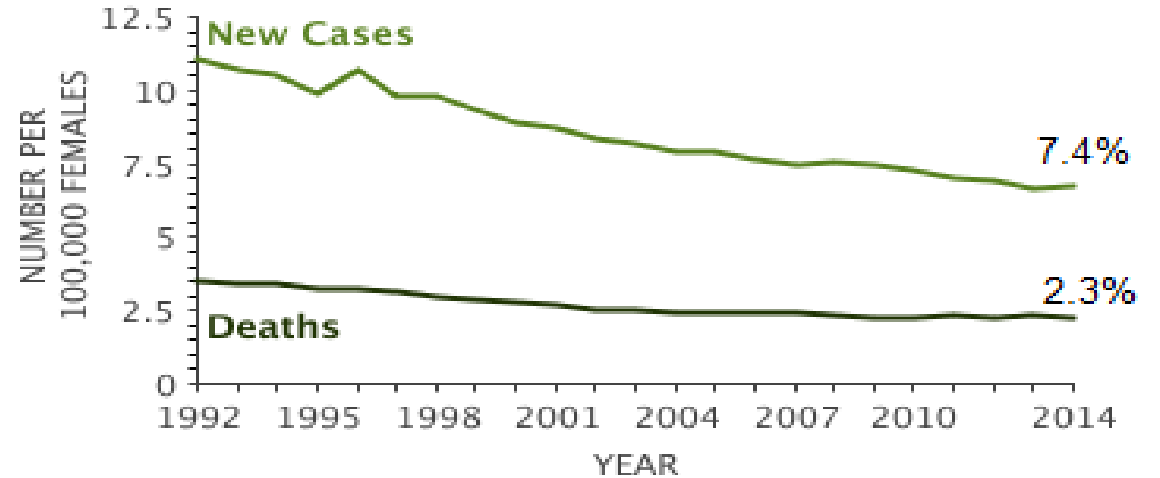
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Sitolojik servikal taramanın önemi



SEER 9 incidence and United States mortality from 1975 to 2011; all races; females. Rates are age-adjusted.



Cervical Cancer Number of New Cases and Deaths Per 100,000 People (All Races, Females), Age-Adjusted

National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Cervix Uteri Cancer. Accessed on November 13, 2014).
National Cancer Institute. SEER Fast Stats: age-adjusted rates by data type, cervix uteri, all ages, all races, female, 1992-2014.
<https://seer.cancer.gov/faststats/selections>. Accessed December 2017

Servikal sitolojik taramanın sorgulanması??

Servikal sitoloji

- Duyarlılığının düşük
- Subjektif, Patolog bağımlı
- Yanlış (-) oranı yüksek } İş yükü ↑
tarama aralıkları sık
- Tekrarlanabilirliği düşük (Patologlar arası farklılık)

HPVDNA

- HPVDNA ile serviks Ca arasındaki güçlü ilişki
- Primer etkeni (HPV) saptamaya yönelik teknolojik gelişmeler

HPVDNA testleri

- ViraPap test (ilk)
- Hybrid Capture (HC) 1
- **HC 2: 13 tip (9 tip+ 39,58,59,68) → REFLEX HPV testi tanımı doğmuştur**
- PCR HPV testleri
- HPV genotipleme testleri (En sık yüksek risk HPV tipleri: 16/18 →16/18 genotipleme...vb)

HPVDNA testinin kullanılma şekilleri

- Cotest ile tarama (hem sitolojinin hem de HPV DNA testinin değerlendirilmesi)
- Primer HPVDNA test ile tarama
 - HPVDNA tek başına → + ise direk kolposkopi
 - + Reflex Sitoloji ve/veya Genotipleme test (triaj)
- Sitoloji + reflex HPVDNA testi (ASCUS..vb triaj) → Sitoloji bazlı taramadır.

Servikal sitoloji vs. HPVDNA test

- CIN 2 (servikal intraepitelial neoplazi) ≤ lezyonların saptanmasında;

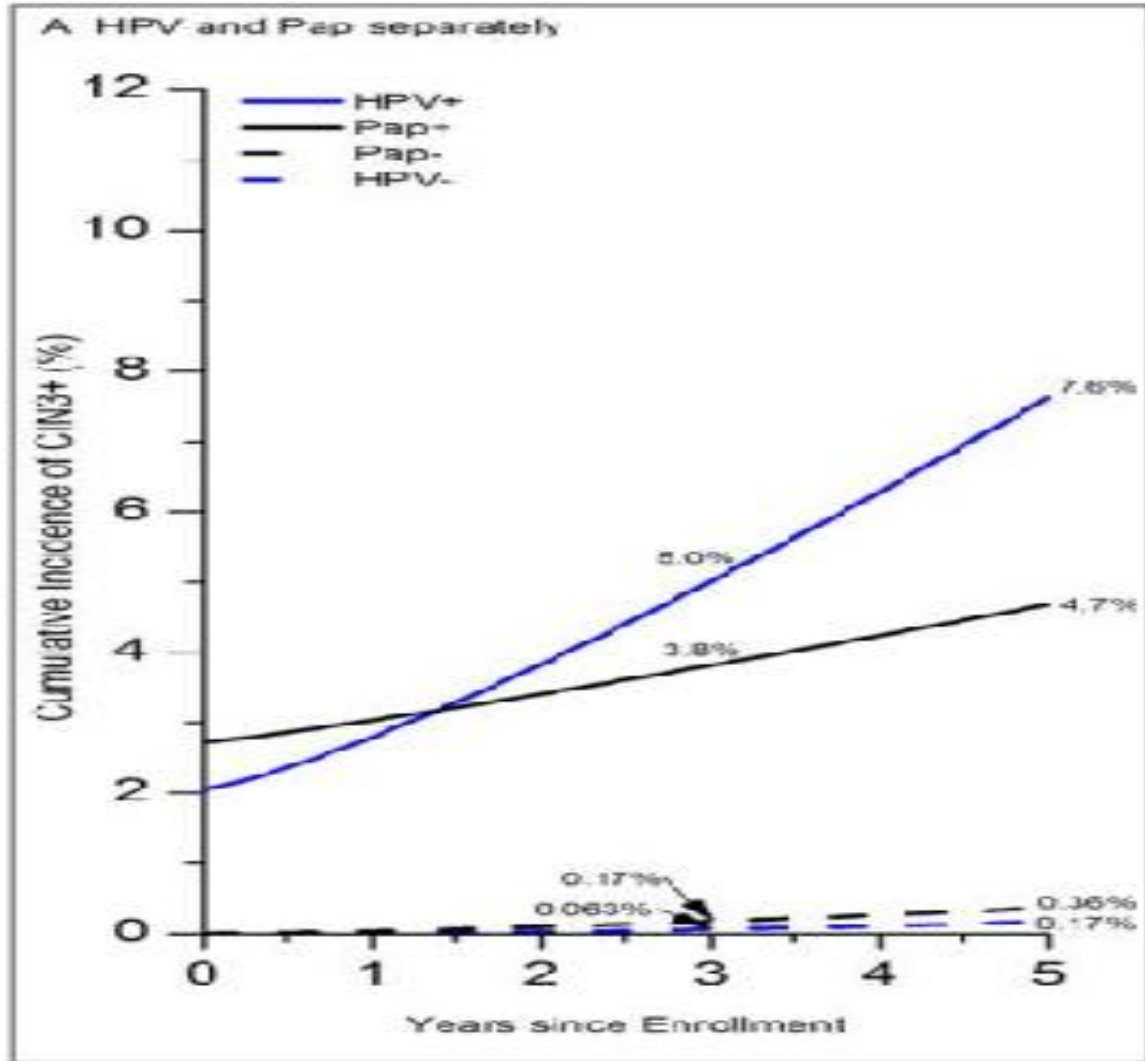
	Genel populasyon		30 yaş≤
	HPV test (HC2, 1pg/ml)	CC veya LBC	HPV test (HC2, 1pg/ml)
Sensitivite	%89 (%81-93.9)	%72.2 (%57.5-83.3)	%93.9 (%89.3-96.6)
Spesifite	%88.6 (%84.2-91.9)	%91.3 (%88.9- 93.2)	%91.3 (%88.9-93.2)

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587.
DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.*

- Ülkemizde CIN 3 ≤ lezyonların saptanma oranı
 - Sitoloji→% 48.2
 - HPV test+16/18 genotipleme ile→%87.3

Gultekin M. et al., Int J Gyn Cancer 2017, Doi: 10.1002/ijc.31212

Servikal sitoloji vs. HPVDNA test



- CIN 3 \leq lezyon oranı

HPVDNA testi (-) < sitoloji (-)

Ronco et al., *Lancet Oncol* 2010, Doi: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2

Katki et al., *Lancet Oncol* 2011, Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0

NPV, HPV DNA testinde daha yüksektir.

Güvenli daha uzun aralıklı tarama imkanı sağlamakta

Uzun interval \rightarrow maliyeti



HPVDNA testi & Serviks ca insidansı

- CIN (Preinv. lezyon) ve Serviks ca insidansı HPVDNA testi kullanılması ile azalmıştır

Ronco et al. Lancet 2014, Doi: 10.1016/S010-6736 (13) 62218-7: SWEDESCREEN+ POBOSCAM+ ARTISTIC+NTCC tirals results (8 year)

- Az sayıda insidans çalışması

HPV DNA testinin sitolojiye göre daha etkin

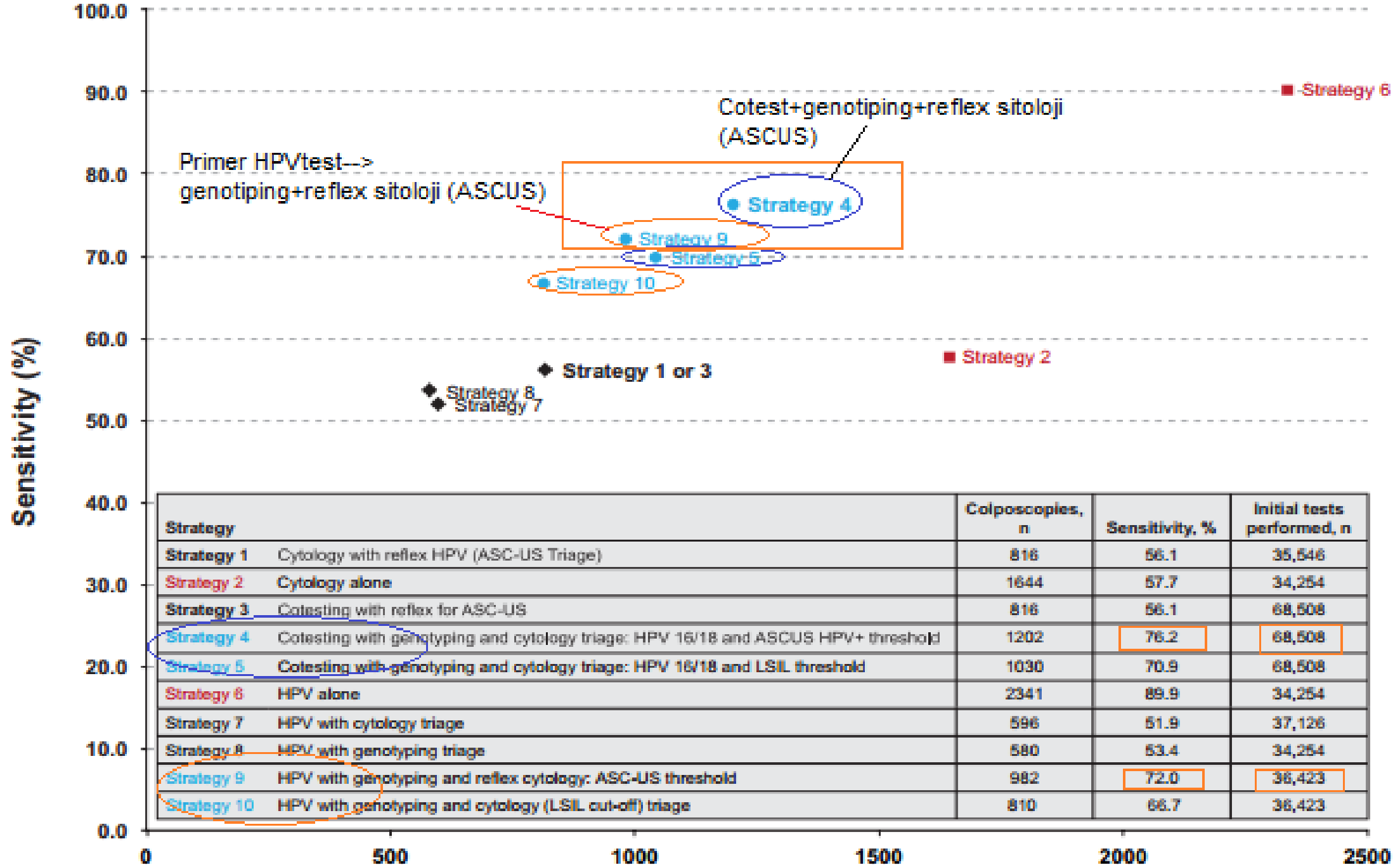
HPVDNA testinin dezavantajları var mı?

- Sitoanomali olmaksızın HPVDNA+ olgu
(overdiagnosis)
- Regrese olacak olguların değerlendirilmesi
(gereksiz müdahale riski)
- Kolposkopi oranlarının yüksek olması

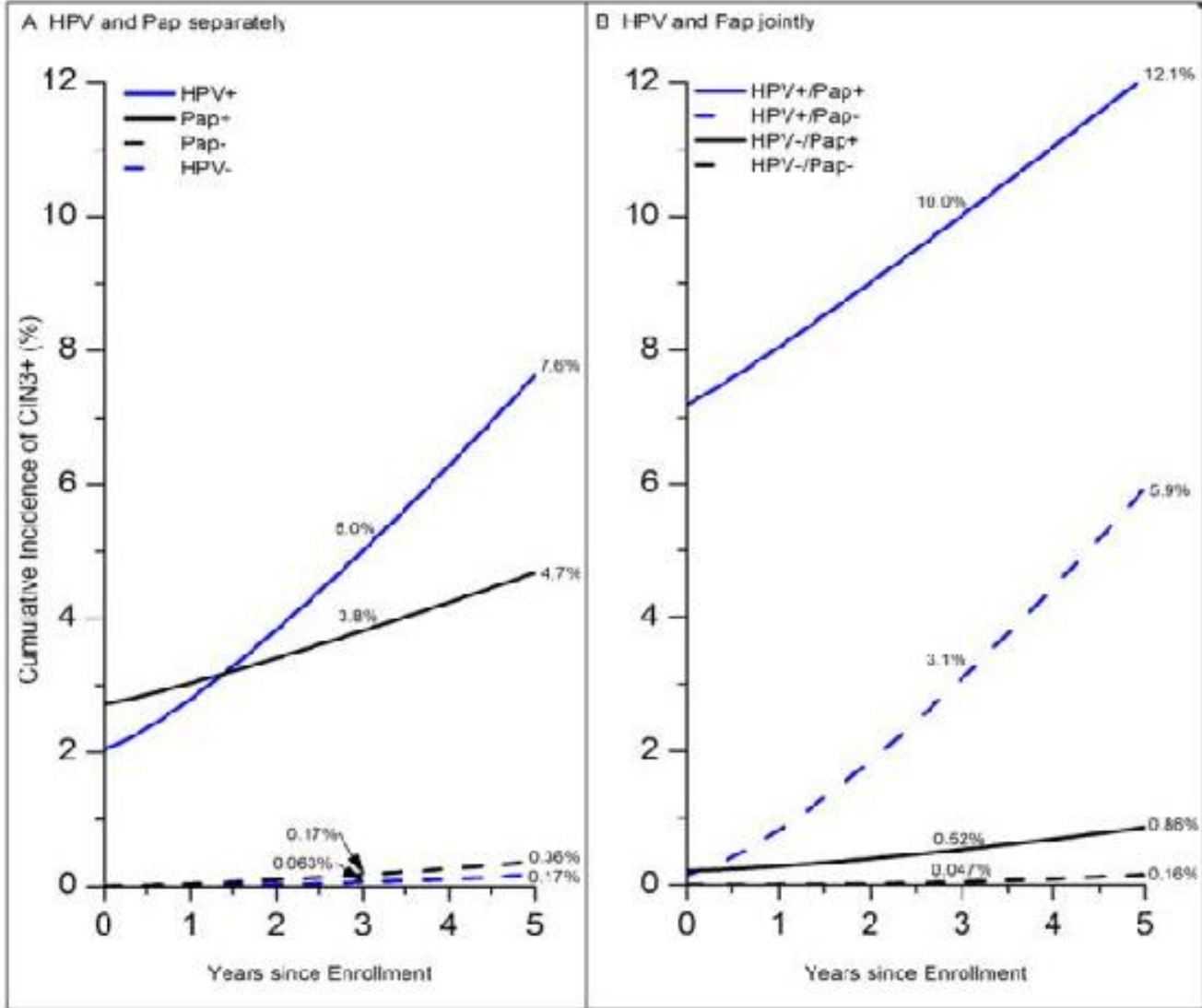


HPVDNA bazlı tarama yöntemleri değerlendirilmesi

Cotest (HPVDNA + Sitoloji) & Primer HPV test+ refleks testler & Primer HPVDNA testi (tek başına)



Cotest (HPVDNA + Sitoloji)



- HPVDNA negatif olgularda sitolojik değerlendirme ile



CIN 3 \leq lezyon riski açısından anlamlı fark yok

Cotest (HPVDNA + Sitoloji)

HPVDNA(-)+ sitoloji =

Test x2 (Maliyet) >

Primer HPV test → refleks testler

HPVDNA(-)

Test

CIN 3 ≤ lezyon saptanma oranları aynı (sensitivite değişmeksizin)



Primer HPV test → Genotipleme ve refleks sitoloji ile triaj

Chatsitamiou *et al.*, Gynecol Oncol, 2016 , Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.027

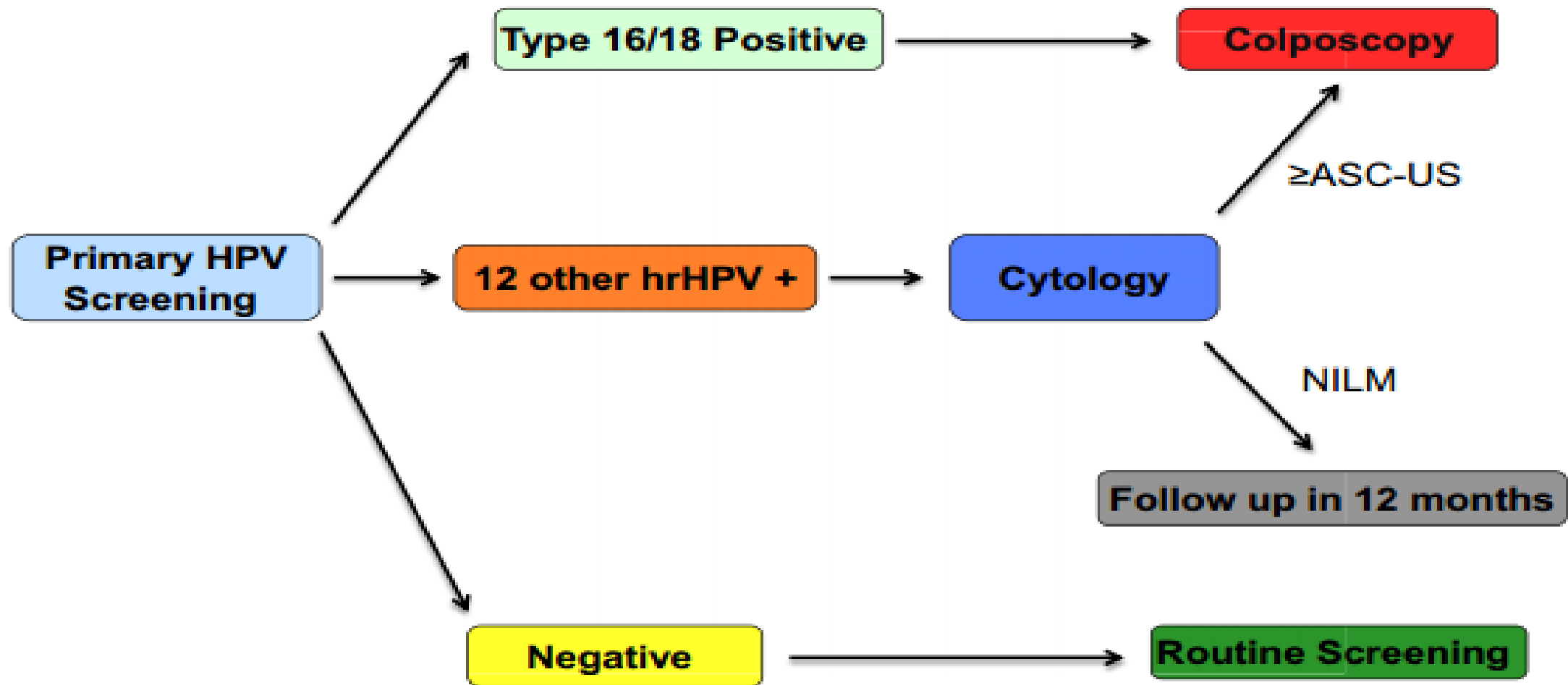
Cox *et al.*, ATHENA study, AJOG, 2013, Doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.020

Wright *et al.*, ATHENA study, Gynecol. Oncol. 2015, Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076

Primer HPV testi ile tarama & Rehberler

- American society of colposcopy and cervical pathology (ASCCP)
- Society of Gyn.-Oncol. (SGO)
- American Congress of Obst.-Gyn.
- EU
- U.S. Preventive Services Task Force

Organization	Age to initiate	Age to discontinue	Recommended screening test and frequency	
			Age 21 to 29	Age ≥30
ACS/ASCCP/ASCP (2012)	21 [†]	65 [‡]	Pap test every three years (preferred)	Co-testing (pap test and HPV testing) every five years (preferred) Pap test every three years
ASCCP/SGO (2015 Interim guidelines)	21	N/A	Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25	Can consider primary HPV testing every three years
ACOG (2016)	21	65 [†]	Pap test every three years	Co-testing (pap test and HPV testing) every five years (preferred)
			Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25	Pap test every three years Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25
USPSTF Nov. 2017	The USPSTF recommends screening for cervical cancer every 3 years with cervical cytology alone in women ages 21 to 29 years. The USPSTF recommends either screening every 3 years with cervical cytology alone or every 5 years with high-risk human papillomavirus (hrHPV) testing alone in women ages 30 to 65 years.			



Recommended primary HPV screening algorithm.

Sonuç

- HPV DNA testinin avantajları
 - Objektif test → standardize edilebilirliği yüksek
 - Sensitivitesi ve NPV yüksek
 - Uzun güvenli tarama aralıkları → maliyet daha az
 - İş gücü avantajı sağlar
- Cotest veya Primer HPV testleri+ genotipleme ve refleks sitoloji ile tarama (günümüzde) önerilmektedir.
 - Sensitivite değişmeksizin daha az kolposkopi oranı, daha az gereksiz tanı ve müdahale

Tartışmalı konular

- HPV Testi & Yaş: 25yaş ? 30 yaş?
- Primer HPV bazlı taramada & İnterval: 3yıl? -5yıl?
- Primer HPV ile taramada triaj ne olmalı?
 - Sitoloji?
 - P16 ± Ki67 (immunohistokimyasal)? (sensitivite az, spesifite fazla, HPVDNA(+)? HPVDNA(-)? triajı)
 - DNA metilasyon testi? (HPV DNA? Konakçı DNA?)
- E6/E7 mRNA testler (spesifitesi yüksek/ PPV yüksek, pahallı)
- Taramaya katılmayan veya uyumsuz olanlar (serviks ca) →self-sampling HPV daha umut verici
- Mortalite oranlarına etkisi?

Teşekkürler.....