

9. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu - HIV/AIDS Kursu

HPV

-
- Ülkemizde HPV ile ilişkili kanserlerden hangisi/leri için rutin tarama önerilir?
 1. Serviks kanseri
 2. Vulva kanseri
 3. Vajina kanseri
 4. Anal kanser
 5. Orofarengeyal kanser

Türkiye’de Serviks Kanseri Taraması

- Ülkemizde serviks kanser taramaları yaygın ve ücretsiz olarak yapılmaktadır
- Türkiye Sağlık Bakanlığı Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından kanser tarama programında, serviks kanseri ulusal tarama programına alınmıştır
- Serviks Kanseri Ulusal Tarama Standartlarına göre;
 - 30-65 yaş arası kadınlar taranır ve 5 yılda bir tekrarlanır

HPV

- HPV, küçük bir DNA virüsü
- Deri ve mukozayı enfekte eder
- Dünyada en yaygın görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan (CYBE) biri
- Bulaş en sık penetran cinsel ilişki ile olur, tek temasla bulaşma riski %50
- Kadınlar arasındaki prevalansı %10.4'tür ve yaklaşık 300 milyon kadın HPV ile enfekte
- Prevalansı 35 yaşın altındaki kadınlar arasında en yüksektir, yaşın artmasıyla beraber risk azalmaktadır
- Ülkemizde HIV negatif kadınlarda HPV sıklığı bölgelere, risk durumuna, gebelik varlığı, servikal smear durumuna göre değişir ve %6.1 - 80 arasında

HPV

- Çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatik ve kendini sınırlayıcı (latent, subklinik, klinik)
- Persistans ve rekürrensler prekanseröz lezyonlar ve kanser gelişiminden sorumlu
- Servikal kanserlerin gelişiminde başlıca etiyolojik ajan
- HPV'nin 100'den fazla tipi
- 40'tan fazla türü serviksi enfekte eder ve 15'i de serviks kanserine neden olur
- Serviks kanseri AIDS tanımlayıcı hastalıklardan biri
 - Dünyada kadınlar arasında 4. en sık kanser, ülkemizde 9. en sık kanser

HPV tipleri

- **Onkojenik**

- HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82

- HPV 16 servikal kanserlerin %50'sinden, HPV 18 de %10-15'inden sorumlu

- Serviks kanseri riski HPV-16 enfeksiyonu sonrası 400 kat, HPV-18 ile de 250 kat daha yüksek

- **Düşük onkojenik** tiplerin (HPV – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) her biri de %5 ve daha azından sorumlu

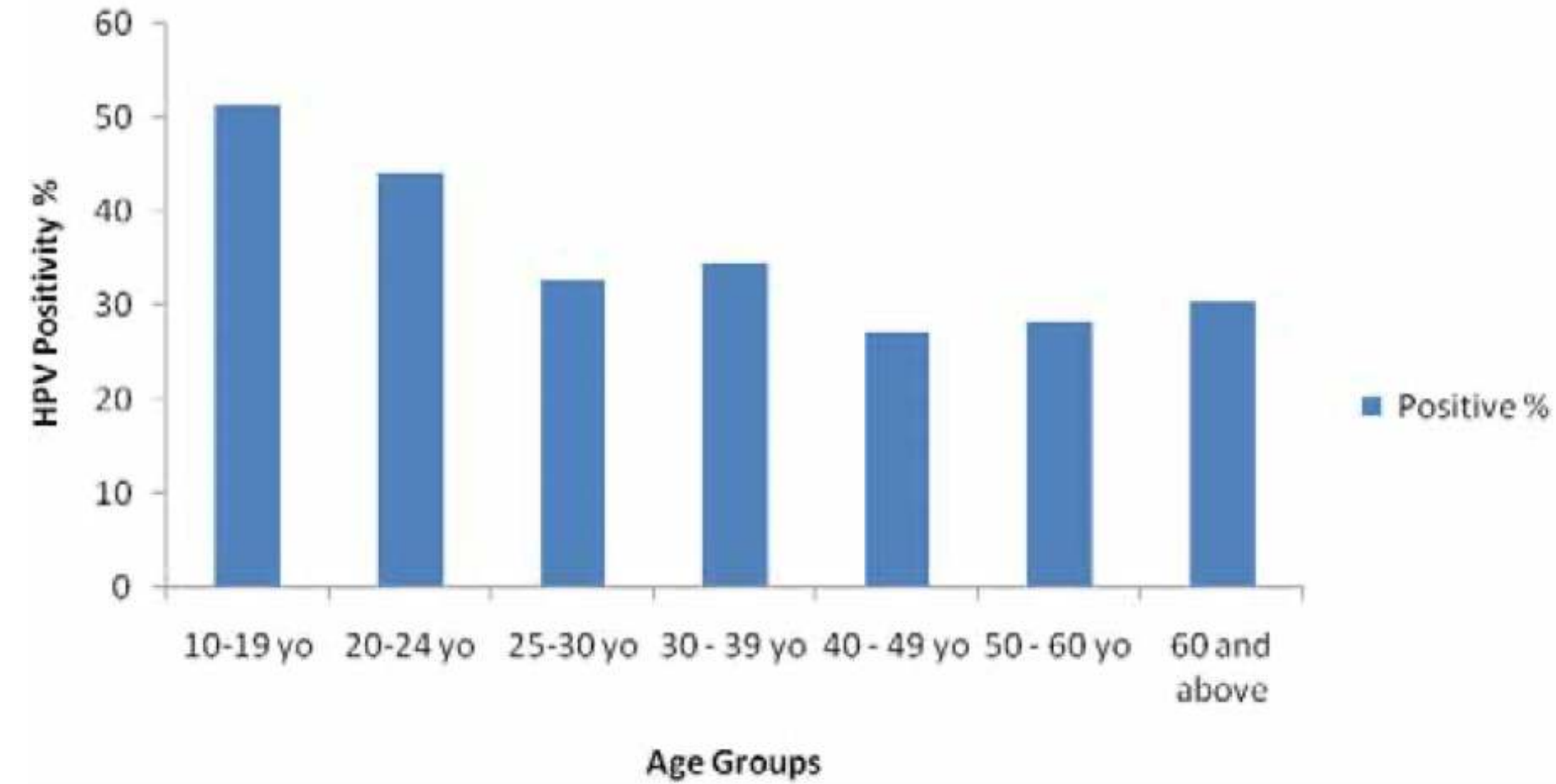
- HPV 6 ve 11 genital siğillerin %90'ının nedeni, onkojenik değil

HPV

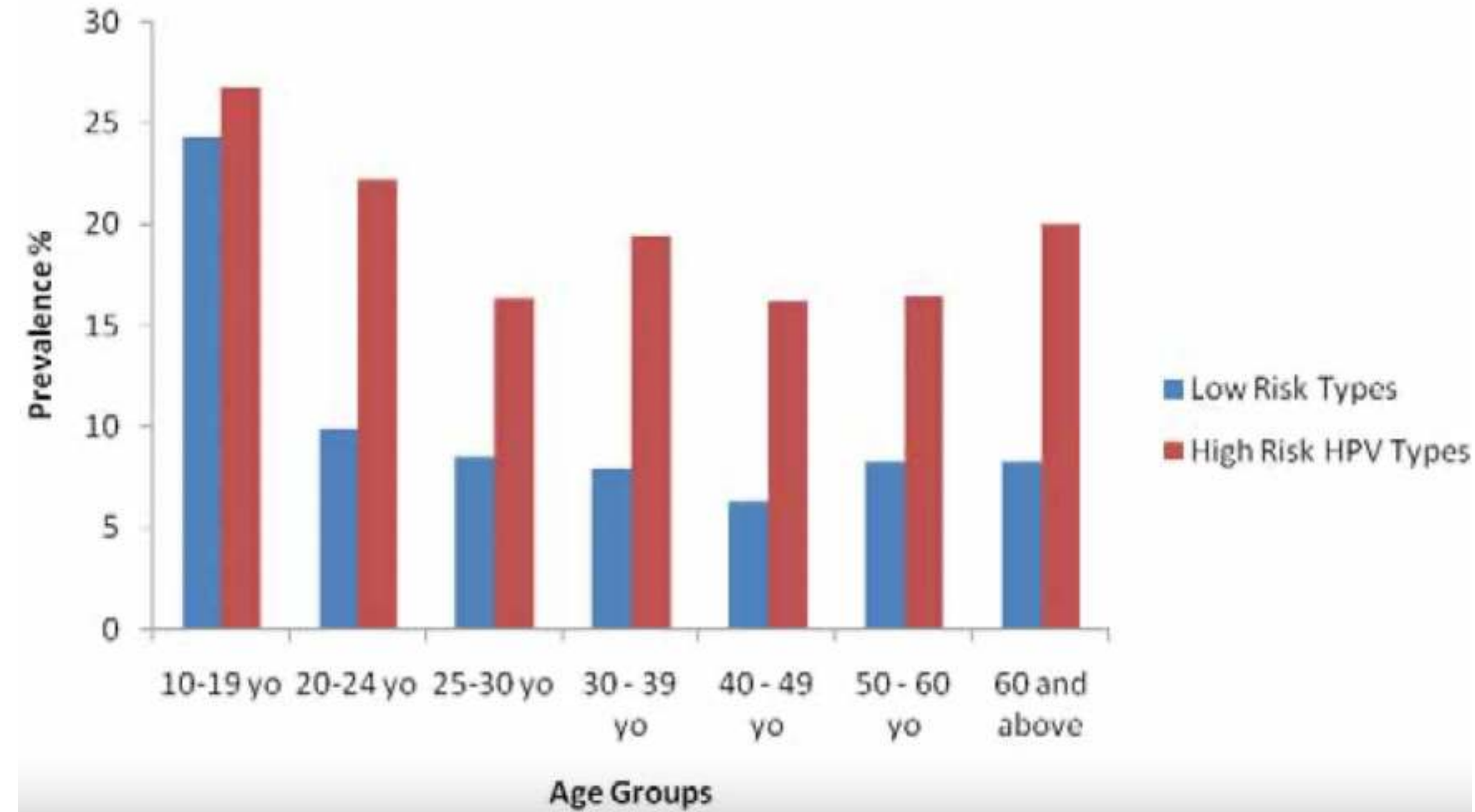
- HPV enfeksiyonu sonrası kansere ilerleme süresi genellikle 10 yıl veya daha uzun
- Bazı durumlarda progresyon daha hızlı;
 - Enfeksiyona neden olan HPV tipi
 - HIV gibi kişinin bağışıklık durumunu etkileyen koşullar
 - Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
 - İlk cinsel ilişki yaşı
 - İlk doğum yaşı
 - Sigara

Türkiye'deki HPV Tipleri: Türk Jinekolojik Onkoloji Grubuna Üye Merkezlere Başvuran 6388 Hastanın Retrospektif Analizi

Age Groups vs HPV Positivity Percentage



Age Groups and HPV Prevalence%



HPV - HIV ilişkisi

- İtalya'da 321 HIV pozitif hastada;
 - %50.2'sinde HPV saptanmış
 - Hastaların %35'inde birden fazla genotip
 - Yüksek riskli genotiplerden;
 - Genotip 16 (18%)
 - Genotip 58 (11%)
 - Genotip 51 (10%)
 - Genotip 45 (9%) hastada
 - Genotip 18 ise olguların 7%'sinde pozitif bulunmuş
 - Hastaların %16, %4 ve %1'inde sırasıyla CIN1, CIN2 ve CIN3 tespit edilmiş

HPV - HIV ilişkisi

- HIV pozitif kadınlar arasında HPV enfeksiyonlarına neden olan predispozan faktörler;
 - Genç yaş
 - Kafkas dışı ırktan olmak
 - HIV süresinin kısa olması
 - Son bir yıldaki partner sayısı
 - Diğer CYBE varlığı
 - HIV ile ilişkili parametreler (CD4+ T hücre sayısı ve antiretroviral tedavi)

HPV - HIV ilişkisi

- En sık HIV pozitif kadınlar etkilenmektedir
 - HPV sıklığı 4.2 kat fazla
 - Serviks kanseri riski de 5.4 kat daha fazladır
 - Kanser gelişimi de daha erken (3.2 vs 15.7 yıl)
 - Bu hasta grubunda HPV 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli farklı genotiplere daha sık rastlanır
 - Çok sayıda genotiple eş zamanlı enfeksiyon
 - CIN3, in situ adenokarsinom ve kanser sıklığı, HIV negatiflere göre daha yüksek
- Bu nedenle HIV pozitif kadınlarda servikal kanser taramaları yapılmalı, anormal tarama sonuçları titizlikle takip edilmeli ve histolojik olarak gösterilmiş prekanseröz lezyonlar tedavi edilmelidir

HIV enfeksiyonunda HPV neden daha sık ve agresif?

- HIV proteinlerinin epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını hasara uğratması ile HPV epitele girer
- tat geni HPV E6 ve E7 onkogenlerini artırır
- HIV'in neden olduğu immünsüpresyon HPV'nin spontan klirensine engel

HIV - Serviks Kanseri

- HIV pozitif kişiler;
 - Daha genç
 - Bazen ilk AIDS tanımlayıcı hastalık
 - CD4 sayısı düşükse prognoz daha kötü
 - Diğer AIDS belirteci hastalıklarla beraber
 - ART, serviks kanseri insidansını azaltmamıştır
 - HIV pozitif kişilerde rekürrens daha sık
 - CD4 <200 hücre/mm³ ise %90'a yakın rekürrens olabilir, HIV negatif %18

HPV ve neden olduğu lezyonlar

- **Benign lezyonları**

- Anogenital siğiller (condyloma acuminata)
- Tekrarlayan respiratuvar papillomatoz
- Konjunktival papillomatoz
- Dev kondilom
- Mesane, üretra vb.

- **Premalign/malign lezyonlar**

- Genital, anal ve oral siğiller
- CIN (servikal intraepiteyal neoplazi)
- VIN (vulvar intraepiteyal neoplazi),
- VAIN (vajinal intraepiteyal neoplazi)
- AIN (anal intraepiteyal neoplazi)
- Orofarengeyal kanserler, dil kökü kanseri

HPV ve neden olduğu lezyonlar

- **Sigiller**

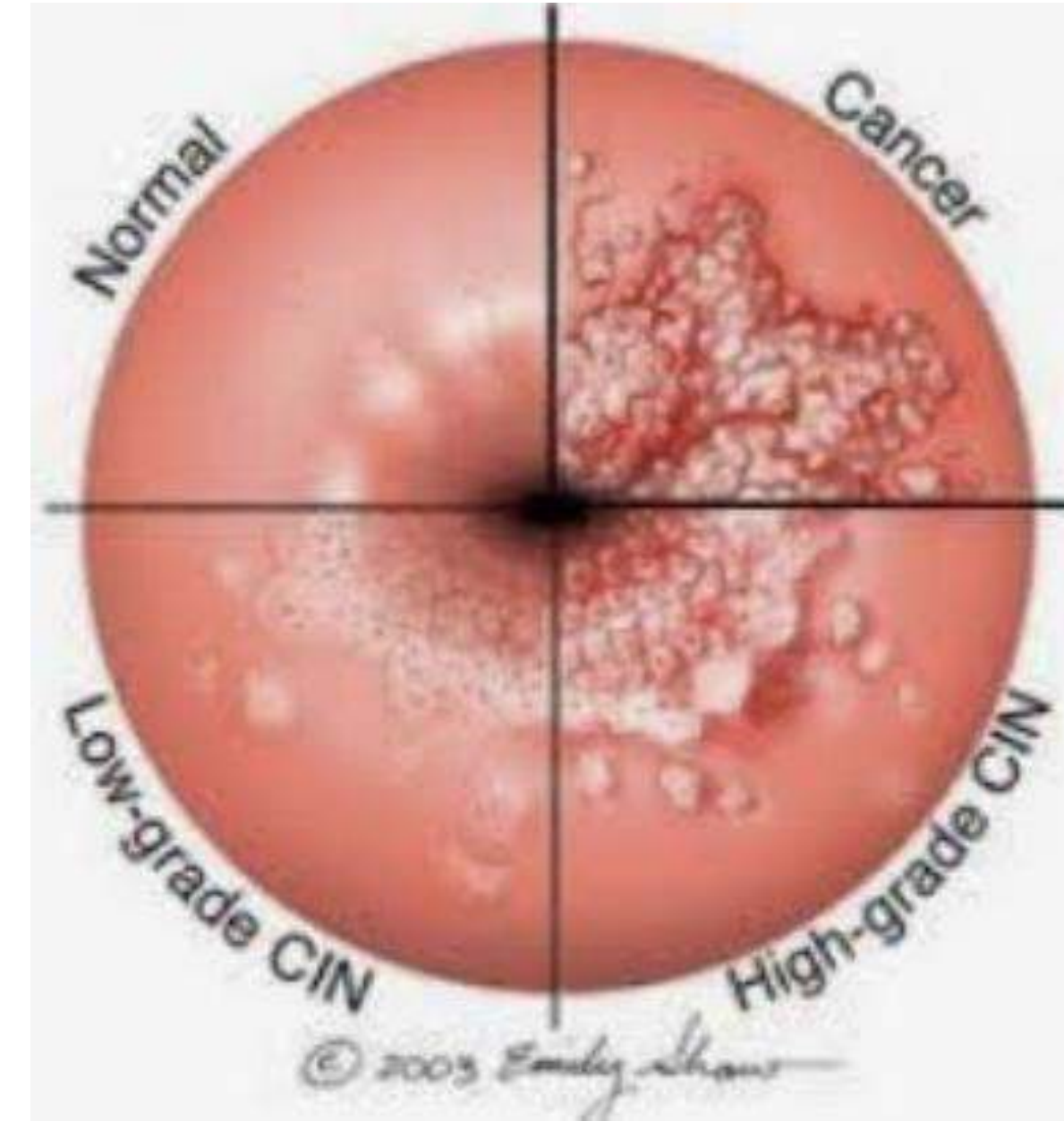
- Düz, papüler, pedinküle şekilde deri ve mukozada görülen lezyonlar
- Birkaç mm veya 1-2 cm boyutlarında
- Çoğu asemptomatik
- Kaşıntı veya rahatsızlık hissi
- İmmünsüpresif kişilerde daha büyük boyutlarda veya daha çok sayıda olabilir
- Ağrılı cinsel ilişki veya ağrılı defekasyona neden olabilir

HPV ve neden olduğu lezyonlar

- **Intraepitelyal neoplaziler (CIN, VIN, VAIN, AIN)**
 - Genelde asemptomatik
 - Bazen sigil şeklinde proliferere olabilir
 - Kanama veya kaşıntıya neden olabilir
- **İlişkili olduğu kanserler**
 - Asemptomatik
 - Kanama, ağrı, kötü koku, ele gelen kitle

HPV Tanısı

- Moleküler olmayan yöntemler
 - İnspeksiyon
 - Sitoloji
 - Kolposkopi
 - Biyopsi
- Moleküler yöntemler
 - HPV genetik testleri



HPV Tanısı - Kondilom

- Tanı genellikle klinik olarak konur
 - Gerekirse biyopsi ile doğrulanır
 - Tanıda şüphe varsa
 - Lezyon tedaviye yanıt vermezse
 - Lezyon pigmente, endüre, fikse ve ülsere ise veya kanama eğilimi varsa
 - HPV genetik testi gerekli değil (HIV pozitif olsa bile)
-

Tanı - Serviks Kanseri

- Prekanseröz lezyonlar genelde asemptomatik
- Serviks kanseri genelde belirti verir;
 - Postkoital kanama en klasik semptomdur
 - Düzensiz vajinal kanama
 - Akıntı
 - Halsizlik, kilo kaybı, LAP gibi atipik semptomlar
- Tanı için biyopsi gerekir
- HIV pozitiflerde daha ileri aşamada tanı konur
- Lokal ve sistemik metastaz yaygındır

HPV Tanısı - Anal ve Vulva/vajina kanseri

- AIN, VAIN, VIN klinik olarak inspeksiyonla tanınır
 - Rutin olarak rektal tuşe uygulanır
 - Yüksek çözünürlüklü anoskopi
 - Kolposkopi
 - Biyopsi
-

HPV - Mikrobiyolojik tanı

- **HPV DNA**

- Sitolojiye eklenmesiyle prekanseröz lezyon tanı şansı artar
- Yüksek sensitivite, düşük spesifisite

- **HPV RNA**

- E6 ve/veya E7 RNA gibi onkogenleri araştırır
- Benzer sensitivite, daha yüksek spesifite
- CIN2 ve üzeri lezyonların saptanmasında daha spesifik

- **p16 immünolojik boyama**

- HPV E7 onkogeni hücre bölünmesini bozarak p16 proteini açığa çıkartır
 - Yüksek dereceli CIN lezyonlarda bol miktarda bulunur, metaplazi gibi prekanseröz olmayan lezyonlardan ayırır
-

Tedavi - Genital siğiller

- Siğiller hayatı tehdit edici değildir
- Kendiliğinden de gerileyebilir
- Gözlem
- Telkin
- Standart ve kesin etkili bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır
- Tedavi siğilin çapı, yerleşimi, sayısı, hasta ve doktorun seçimi, maliyet, kolaylık, yan etkiler gibi faktörler tedavi seçiminde rol oynar

1. Keratolitik tedavi

2. İmmünolojik tedavi

Tedavi - Genital siğiller

- **Hasta tarafından uygulanan tedaviler**

- **Imiquimod (%3.75 - %5 krem) (BII)**

- Günaşırı haftada 3 kez, toplam 16 hafta
- Akşam sadece lezyonun üzerine sürülür, sabah su ve sabunla bölge yıkanır
- Yanma, kızarıklık, endurasyon, ülserasyon, vezüküller, hipopigmentasyon gibi yan etkileri vardır

- **Podofilox %0.5 solüsyon, jel, krem (BIII)**

- Sabah-akşam 3 gün süreyle, 4 gün ara verilir, gerekirse 4 kereye kadar tekrarlanır
- Günlük solüsyon 0.5 mL'yi aşmamalı ve siğil alanı 10 cm²'den küçük olmalı
- Ağrı ve lokal irritasyon gelişebilir, gebelikte kontrendikedir

- **Sinekatekinler (%15 merhem) (BIII)**

- Yeşil çay ekstresi
- Günde 3 kez, 4 haftaya kadar
- Eritem, kaşıntı, yanma, ağrı, ülserasyon, ödem, endurasyon, vezükül gelişebilir



HPV tedavisi - Genital sigiller

- **Hekim tarafından uygulanan tedaviler**
- **Triklor asetik asit (TCA) veya biklor asetik asit (BCA) (BIII)**
 - %80-90 solüsyon, sadece lezyon üzerine uygulanır, keratinize olmuş büyük sigiller için önerilmez
 - Kimyasal yanığa neden olabilir, kostik
 - Fazla miktarda uygulanacaksa uzaklaştırmak için talk, sodyum bikarbonat veya sıvı sabun kullanılır
 - Haftada bir kez, 6 haftaya kadar
- **Kriyoterapi (BIII)**
 - Sıvı nitrojen veya kriyoprob kullanılır
 - Her hafta veya 2 haftada bir uygulanır, 4 haftaya kadar
 - Bazı uygulayıcılar lezyon çözüldükten sonra aynı seansta 2. kez uygulama yapmayı tercih eder
 - Ağrı ve nekroz görülebilir
- **Cerrahi eksizyon (BIII)**, koterle büyük lezyonların ve geniş alanların bir kerede temizlenmesi olacağı verir
- **Lazer (CIII)**

HPV tedavisi - Diğer tedaviler

- **Hekim tarafından uygulanan tedaviler**
- **Topikal sidofovir (CIII)**
 - Ticari formu yoktur
- **Lezyon içine IFN (CIII)**
 - Maliyet yüksek
 - Uygulaması zor
 - Yan etki sık
 - İlk seçenekler arasında önerilmez
- **Podofilin resin**
 - Topikal uygulamanın etkinliği tartışmalı
 - Toksik



HPV tedavisi - CIN

- **Düşük dereceli CIN**

- En az %30 kendiliğinden geriler
- Hızlı ilerleyebilir
- Ablasyon veya eksizyon yapmadan 6-12 ay arayla izlenir
 - HPV testi, sitoloji ve kolposkopi ile takip edilir
 - 1-2 yıl persiste eden veya progrese olan lezyonlar tedavi edilir
- ART ile CD4 sayısının yüksek olması ve viral baskılanmasının sağlanması hedeflenir

HPV tedavisi - CIN

- Persiste eden veya yüksek dereceli CIN

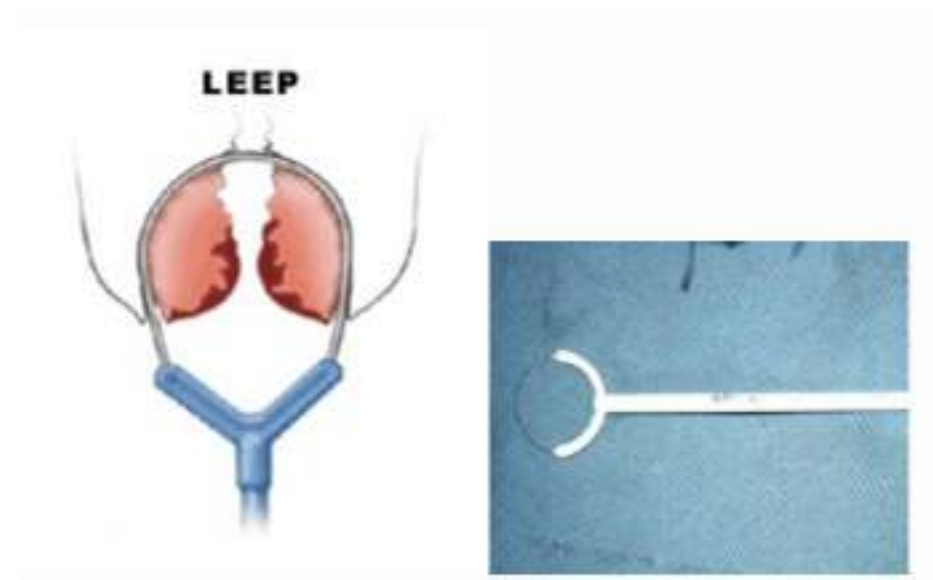
- **Eksizyon veya ablasyon (AII)**

- Ablasyon (kriyoterapi, lazer vaporizasyon, elektrokoter, diatermi, soğuk koagülasyon)
- Eksizyonel yöntemler (loop elektrocerrahi eksizyon, lazer konizasyon, soğuk bıçak konizasyon)
 - HIV pozitif ve negatiflerde benzer uygulama yapılır
 - HIV negatiflerde tedavi başarısı >%90, pozitiflerde daha düşük (%20-60 oranında persistans veya rekürrens)
 - Rekürren yüksek dereceli CIN ise sadece eksizyonel yöntemler uygulanır

- Rekürren CIN olgularında, çocuk istenmiyorsa **histerektomi** önerilebilir

- **Medikal tedavi**

- Topikal fluorourasil krem (Eksizyon veya ablasyon sonrası ek tedavi)



Tedavi - Serviks Kanseri

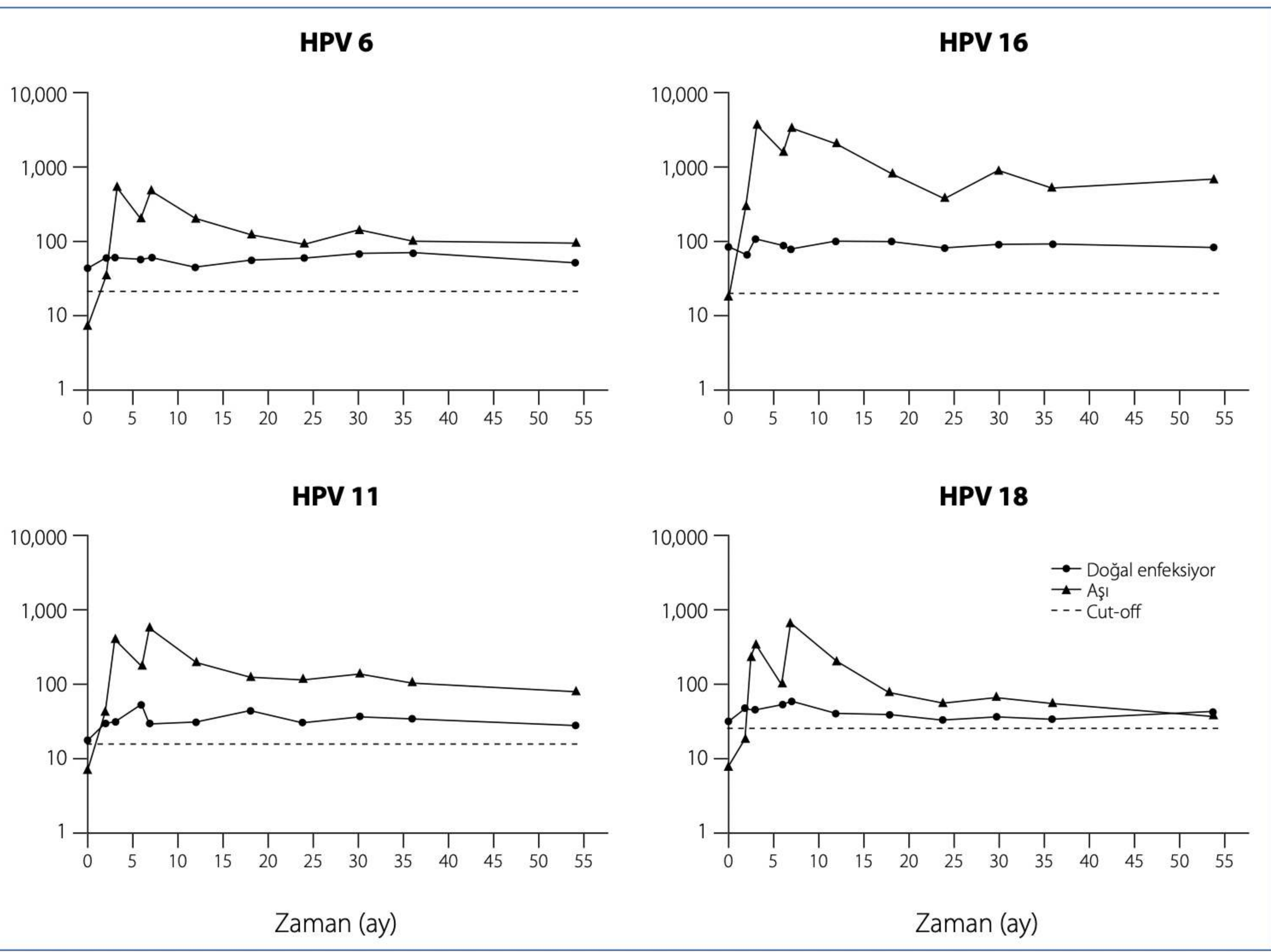
- **Cerrahi**
 - Erken evrede (Evre 1) cerrahi eksizyon, konizasyon, LEEP, basit histerektomi
 - İleri evrede radikal histerektomi
- **RT**
 - Her aşamada
- **KT**
 - Sisplatin
 - Topotecan

HPV korunma

- HPV enfeksiyonundan korunma
 - Aşı
 - Kondom
 - Sünnet
- Kanserden korunma
 - Sitoloji
 - Kolposkopi
 - Biyopsi

HPV korunma - Aşı

- Bivalan (Cervarix) (16, 18)
- Kuadrivalan (Gardasil) (6, 11, 16, 18)
- 9 valan (Gardasil 9) (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)
- Aşıların serviks, vulva, vajen, anal kanserlere ve genital siğillere karşı koruma sağlaması beklenir
- Orofarengeyal kanserler?



Şekil 1: Aşı ve doğal enfeksiyondan sonra kuadrivalan antikör titreleri (16 – 25 yaş)

HPV korunma - Aşı

- İdeal olarak ilk cinsel deneyimden önce ve HPV ile karşılaşmadan önce uygulanmalıdır
- Çok partneri olan kişilerde daha az etkilidir
- HPV lezyonu olması kontrendike değil
- Aşı sonrası taramaya devam edilmelidir
- Siğil veya prekanseröz/kanseröz lezyonların iyileşmesine katkıda bulunmaz
- Gebelere uygulanmaz/emzirenlere uygulanabilir
- Hem kızlara, hem de erkeklere uygulanır
- Önceden bivalent veya kuadrivalan aşı uygulananlara, daha sonra tam doz şema şeklinde 9 valan aşı uygulanabilir **(CIII)**
- Önceden bivalent veya kuadrivalan aşı başlanana 9 valan ile devam edilebilir

HPV korunma - Aşı

- HIV pozitif;
 - 9 valanlı aşı önerilir ve aşı sonrası da rutin takibe devam edilmediir
 - Aşıların viral yük süprese edildikten sonra uygulanmasının daha etkili olduğu belirtilmektedir
 - HIV pozitif kişilerdeki seropozitiflik oranları, ART kullanımından bağımsız olarak HIV negatif kişilerdekine benzer bulunmuştur
 - Bivalan veya quadrivalan aşıların 2 doz olarak uygulandığı şema ile ilgili ise veri bulunmamaktadır

HPV korunma - Aşı

- 9-26 yaş arası **(AIII)**
 - 13-26 yaş arası kadınlara yakalama aşısı (catch-up)
 - 13-21 yaş arası erkeklere yakalama aşısı (catch-up)
 - 2018'de FDA üst yaş limitini 45'e yükseltti
- İlk doz <15 yaş uygulanırsa 0, 6-12. aylarda 2 doz
- İlk doz >15 yaş uygulanırsa 0, 1-2, 6. aylarda 3 doz **(AIII)**
 - HIV pozitif ve diğer immünsüpresif kişilere 3 doz

HIV Pozitif Kadınlarda Serviks Kanseri Tarama Önerileri (<30 yaş)

- **Sadece Pap testi**
- 21 yaş altında ise ilk cinsel deneyimden sonra 1 yıl içinde
- 21-29 yaşta Pap testi HIV tanısı konur konmaz
- Pap testi, başvuru sırasında ve her 12 ayda bir **(BII)**
- Bazı uzmanlar Pap testinin 6 ay sonra tekrar edilmesini önerir **(CIII)**
- Ardışık 3 pap test sonucu normalse, 3 yılda bir tekrar **(BII)**
- **Pap testi ve HPV testinin birlikte kullanımı önerilmez**

HIV Pozitif Kadınlarda Seviks Kanseri Tarama Önerileri (>30 yaş)

• Sadece Pap testi

- Pap testi başvuru sırasında ve her 12 ayda bir **(BII)**
- Bazı uzmanlar Pap testinin 6 ay sonra tekrar edilmesini önerir **(CIII)**
- Ardışık 3 pap test sonucu normalse, 3 yılda bir tekrar **(BII)**

• Pap testi ve HPV testi birlikte

- Başvuru sırasında ve her 12 ayda bir **(BII)**
- Pap test normal ve HPV testi negatifse, ardışık testler 3 yılda bir **(BII)**
- Pap test normal, HPV testi pozitifse, her iki test 1 yıl sonra tekrar edilir
- 1 yıl sonraki kontrolde Pap test anormal, HPV testi yine pozitifse kolposkopi önerilir

• HPV testi

- HPV-16 veya HPV-18 pozitifse kolposkopi önerilir
- HPV-16 veya HPV-18 negatifse test 1 yıl sonra tekrar edilir, test pozitif saptanır ve Pap test anormalse kolposkopi önerilir

Sonuç

- HPV enfeksiyonu (prekanseröz ve kanser dahil) HIV pozitif bireylerde sık görülür
- HIV pozitif kişilerde daha hızlı seyredebilir
- Özellikle kadınlar rutin olarak taranmalıdır
- Tip 16 ve 18 dışındaki genotipler sık görülür
- Serviks dışındaki kanser taraması için çalışmalar yapılmalıdır
- Diğer branşlarla işbirliği geliştirilmelidir
- Hastalar aşılanmalıdır
- Kondom kullanımı ve tek eşlilik özendirilmelidir