

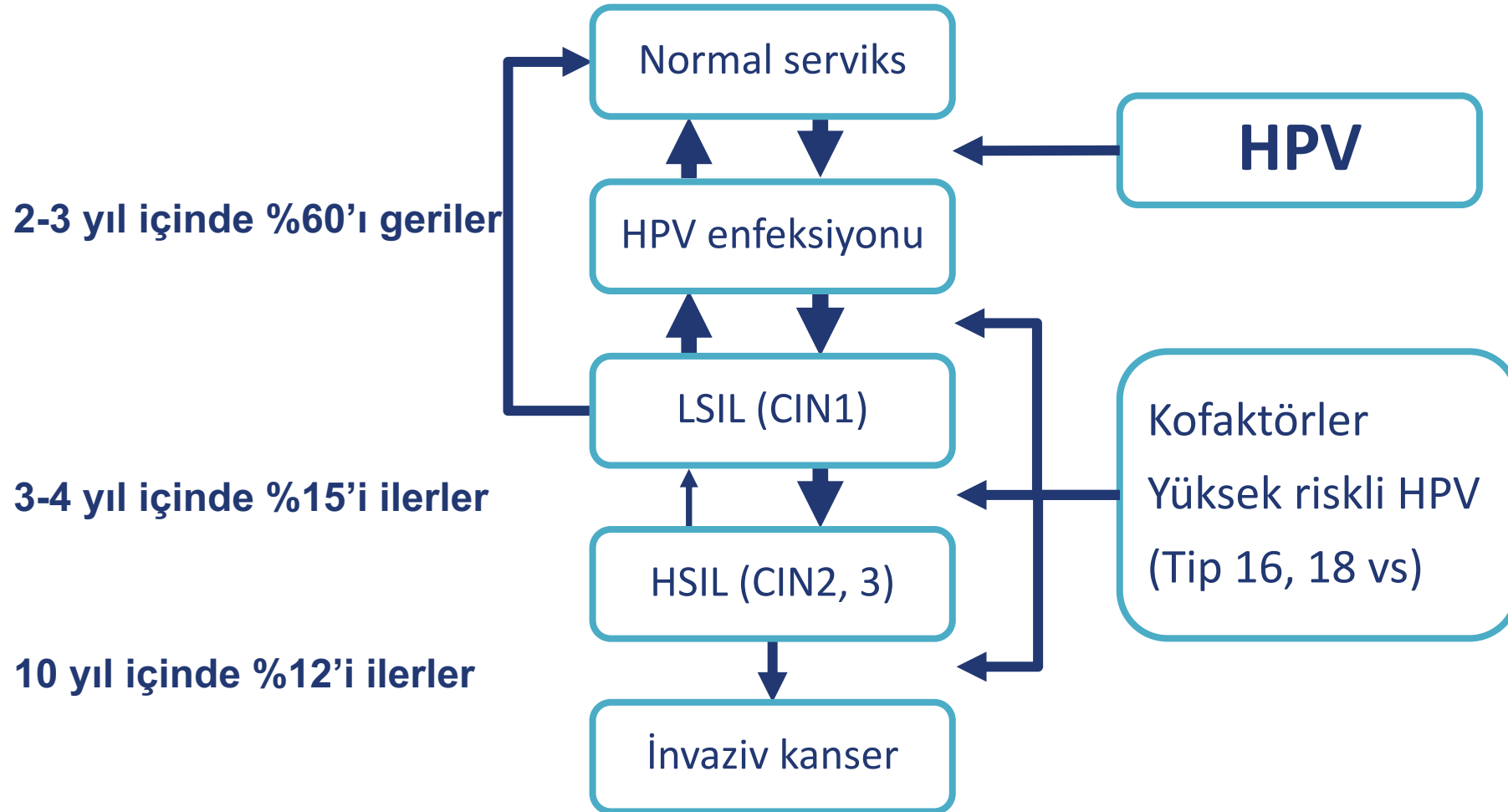


Anormal Servikal Smear'de Tıbbi Tedaviler

Emine Karabük

Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Serviks Kanseri Gelişimi



HPV Enfeksiyonu Ne Kadar Sık?

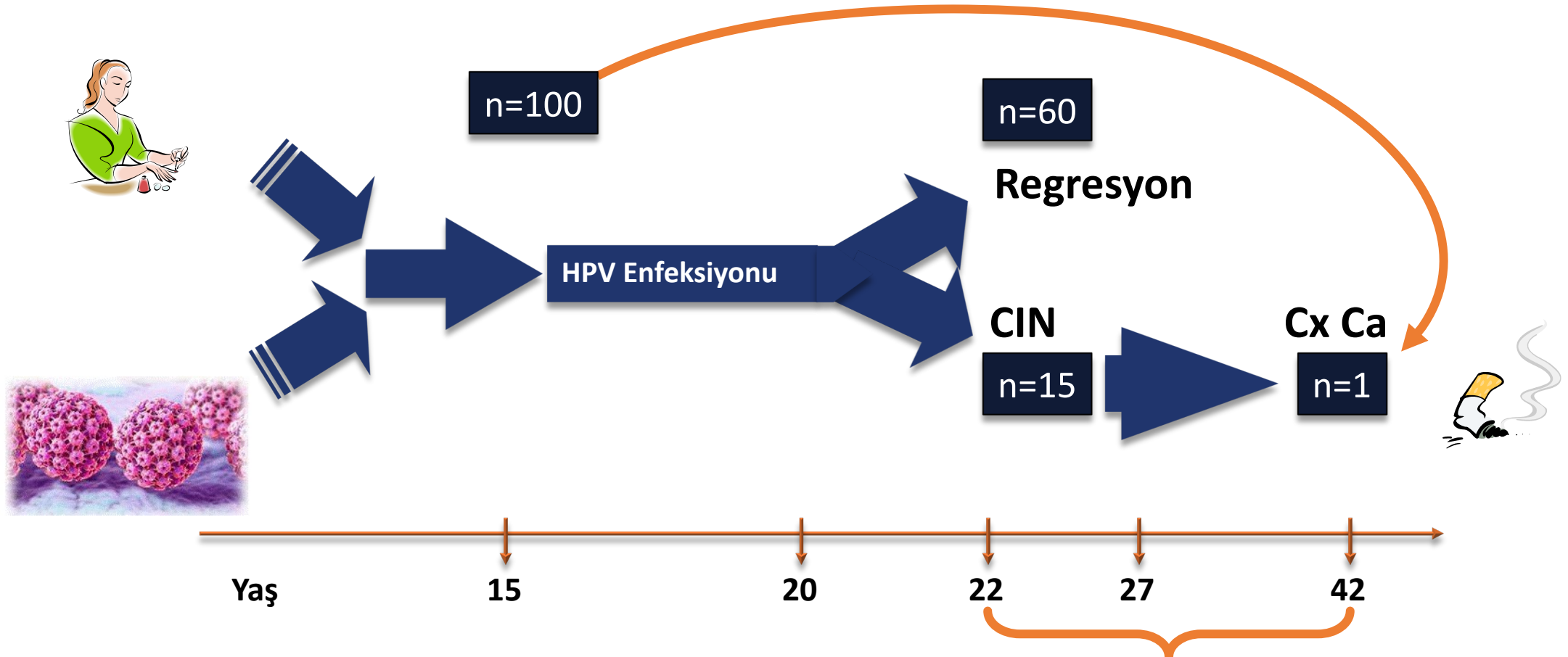
Yaşam boyu HPV enfeksiyonuyla karşılaşma olasılığı karşı cinsten en az bir partneri olan

Kadınlarda **%84.6**
(%53.6-95)

Erkeklerde **%91.3**
(%69.5-97.7)

Sonuç olarak 45 yaşa kadar kadın ve erkeklerin **%80'inden fazlası** HPV ile enfekte olurlar

HPV Enfeksiyonu Sonuçları



20 YIL

Kronik HPV

- ▶ Persistent high-risk HPV enfeksiyonu tek başına kansere neden olmaz ; kanser gelişimine katkısı olan kofaktörler
 - ▶ Yetersiz beslenme,
 - ▶ Sigara içme,
 - ▶ Fizyolojik stres veya
 - ▶ Bağışıklık disfonksiyonu / baskılanması
- ▶ HPV aşısının HPV enfeksiyonlarının önlenmesinde etkilidir, halihazırda HPV ile enfekte olan hastaların tedavisi için az da olsa faydası var



-
- ▶ Yüksek riskli HPV enfeksiyonları için çok az etkili tedavi seçeneği var
 - ▶ Mevcut tedavi yöntemlerinin amacı, rutin PAP smear taraması ile erken teşhise ve ardından, cerrahi eksizyon, elektrocerrahi eksizyon prosedür (LEEP) veya soğuk konizasyon kullanarak tedaviye dayanmaktadır.
 - ▶ Bu prosedürler, %80 ila %100 arasında yüksek bir yanıt oranına sahiptir. Bu lokal tedavi lezyonu ortadan kaldırır, ancak hastalarda sıklıkla tekrarlayan lezyonlar olacaktır.
 - ▶ LR-HPV tedavisi için kullanılan diğer tedavi modaliteleri arasında, %40'a varan tekrarlayan lezyon oranıyla topikal podofillotoksin uygulaması veya yaklaşık %15 tekrarlama oranıyla imikimod yer alır.
 - ▶ Bugüne kadar, kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonları için etkili bir sistemik tedavi yoktur.

Takipte Medikal Tedaviler

Medikal Tedaviler

- ▶ İmmün modölatörler
 - ▶ **İmikuimod**
 - ▶ Transretinoik asit
 - ▶ İnterferon ve GM-CSF
 - ▶ Inosine Pranobex (**VELP®**)
- ▶ Anti-proliferatif tedavi
 - ▶ **5-Florourasil**
- ▶ Antiviraller
 - ▶ **Cidofovir**
 - ▶ Lopinavir/ritonavir
 - ▶ Vidarabine and terameprocol
- ▶ Terapötik aşılar
- ▶ Hormonlar
 - ▶ Progesterone
 - ▶ DHEAS
- ▶ Bitkisel destek tedavileri ve cihazlar
 - ▶ **Papivir®**
 - ▶ **AHCC®**
 - ▶ **Deflagyn®**
 - ▶ **Iside HPV®**

Imikuimod

- ▶ TLR-7 stimulatörü
- ▶ **Endikasyon:** Anogenital siğiller
- ▶ **Çalışmalar:** Vulvar, vajinal ve servikal displaziler
- ▶ **Kullanım:** Haftada 3-7 kez %1-5 konsantrasyonda 8-16 hafta tedavi
- ▶ **Yan etkiler:** Eritem, pruritus, eksskoriasyon, erozyon, ödem, daha az oranda sistemik yan etki



Imikuimod

- ▶ Tedavi edilmemiş CIN2-3 hastalarda RCT
 - ▶ Imikuimod 30 hasta
 - ▶ Plasebo 28 hasta
- ▶ 16 hafta, haftada 3 gün 6.25 mg %5'lik supozituar
- ▶ 20. haftada kolposkopi ve HPV testi
- ▶ Tedavi cevabı; imikuimod vs plasebo
 - ▶ **CIN2-3 histolojik regresyon: %73 vs %39 p=0,009 (histologic regresyon CIN 1 ya da daha az)**
 - ▶ Komplet histolojik remisyon: %47 vs %14 p=0,008
 - ▶ HPV klirensi: %60 vs %14 p=0,001
 - ▶ HPV16 klirensi: %47 vs %0 p=0,003
 - ▶ Microinvasive kanser 3 hastada izlenmiş (tümü plasebo gurubunda).

Imiquimod

- ▶ Topical Imiquimod Treatment of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (TOPIC-3)
- ▶ Tedavi edilmemiş CIN2-3 hastalar; non-randomize, çok merkezli çalışma
 - ▶ Imiquimod 61 hasta
 - ▶ LLETZ 62 hasta
- ▶ 8 hafta, haftada 3 gün 6.25 mg %5'lik saşe (aplikatörle)
- ▶ 10. haftada kolposkopi, stabilse 8 hafta daha tedavi
- ▶ 20. hafta kolposkopi, HPV testi ve sitoloji
- ▶ Tedavi cevabı; imiquimod vs LLETZ
 - ▶ **ITT (intend to treat) grubunda %43 vs %94**
 - ▶ **PP (per protokol) grubunda %60 vs %95**
 - ▶ HPV klirensi: %69 vs %67
 - ▶ Hastalık rekürrensi sitoloji ile 6, 12 and 24 aylarda değerlendirildi

Topic-3

TABLE 3. Treatment Effectiveness

	Intention to Treat			Per Protocol		
	Imiquimod N = 61	LLETZ N = 62	<i>P</i>	Imiquimod N = 47	LLETZ N = 61	<i>P</i>
Successful treatment*	26 (43%)	58 (94%)	<0.01	28 (60%)	58 (95%)	<0.01

*Defined as the absence of high-grade dysplasia at the first follow-up interval after treatment (20 wk for imiquimod and 26 wk for LLETZ treatment), assessed by diagnostic biopsies for the imiquimod group and cervical cytology followed by colposcopy with biopsies on indication for the LLETZ group. LLETZ indicates large loop excision of the transformation zone.

TABLE 4. HPV Clearance After Completed Treatment

	Imiquimod Group (n = 35)*	LLETZ Group (n = 49)†	<i>P</i>
hrHPV clearance	24 (69%)	33 (67%)	0.91
HPV 16/18 clearance	9/15 (60%)	18/29 (62%)	0.89

*Included were women who were positive for hrHPV at baseline, completed imiquimod treatment and underwent colposcopy with biopsies at 20 weeks follow-up. Twenty-six women were excluded from the analysis: 13 women stopped treatment, 4 underwent LLETZ at 10 weeks, 1 was lost to follow-up, 3 HPV-tests failed, and 5 others were negative at baseline.

†Included were women who were positive for hrHPV at baseline. Thirteen women were excluded from the analysis: 12 were HPV negative at baseline and 1 was lost to follow-up.

HPV indicates human papillomavirus; hrHPV, high-risk human papillomavirus; LLETZ, large loop excision of the transformation zone.



Inosine Pranobex (VELP®)

- ▶ Bir çalışmada servikal veya vulvovajinal kondiloma sahip hastalarda CO2 lazer veya CO2 lazer artı Inosine Pranobex (IP) araştırılmıştır
 - ▶ Monoterapi, kombinasyon tedavilerinden daha az etkiliydi
 - ▶ CO2 lazer artı IP'den oluşan kombinasyon tedavisi, tekrarlayan kondiloma aküminat sayısını önemli ölçüde azaltmıştır
- ▶ Bir başka çalışmada; anogenital siğil hastalarında konvansiyonel tedavi ve bunların kombinasyonları araştırılmıştır
 - ▶ Konvansiyonel tedavinin tek başına %41 etkinliği varken, IP artı konvansiyonel tedavinin kombinasyonu etkinliği %94'e çıkarmaktadır
 - ▶ Bu çalışmada IP tedavisi gören hastalar, nispeten daha yüksek sayıda B hücrelerine sahiptir

	<i>No (%) of patients receiving:</i>								
	<i>Inosine pranobex (17 men, 19 women)</i>			<i>Conventional treatment (48 men, 43 women)</i>			<i>Conventional treatment plus inosine pranobex (20 men, 18 women)</i>		
	<i>Cured</i>	<i>Relapsed</i>	<i>Failed</i>	<i>Cured</i>	<i>Relapsed</i>	<i>Failed</i>	<i>Cured</i>	<i>Relapsed</i>	<i>Failed</i>
Men	7 (41)	4 (24)	6 (35)	17 (35)	4 (8)	27 (57)	18 (90)	1 (5)	1 (5)
Women	7 (33)	5 (26)	7 (37)	20 (47)	2 (5)	21 (48)	18 (100)	0 (0)	0 (0)
Total	14 (39)	9 (25)	13 (36)	37 (41)	6 (7)	48 (52)	36 (95)	1 (3)	1 (3)

Inosine Pranobex (VELP®)

Çok merkezli, prospektif, RCT

Genital siğilleri olan 55 hastaya 4 hafta boyunca günde 3 g IP tedavisi

Ortalama genel iyileşme oranı %82

Yan etkiler, her tedavi grubunda bir tane olmak üzere yalnızca iki hasta tarafından rapor edilmiştir

IP tedavisinin klinik etkinliğini, geleneksel tedavilere (podofilin veya trikloroasetik asit) göre yüksek bulunmuştur



Inosine Pranobex (VELP®)

Pozolojide 10 gün verilip 10-14 gün boşluk bırakılıp 3 kür şeklinde

- 50 mg/kg
- 1.000 mg/g
- 3.000 mg/g

Inosine Pranobex (VELP®)

- ▶ 6 yıllık çalışma, servikal HPV enfeksiyonu olan 32 kadına HSIL için LEEP yapılmış ve rastgele iki gruba ayrılmış
 - ▶ Birinci grup: 22 hasta (%68,8) IP verilmiş
 - ▶ İkinci grup: 10 hastaya (%31,2) ek tedavi verilmemiş
- ▶ Kalıcı HPV enfeksiyonu
 - ▶ HPV16 ve diğer yüksek riskli genotiplerin karışımını içeren birinci gruptaki hastalardan ikisi (%6,3)
 - ▶ İkinci gruptaki hastaların beşi (%15,6)



Inosine Pranobex (VELP®)

IP tedavisi, doğal bağışıklığı uyarmada, konakçı bağışıklık sistemini güçlendirmede ve servikal HPV klirensini teşvik etmede iyi klinik etkinlik göstermiştir

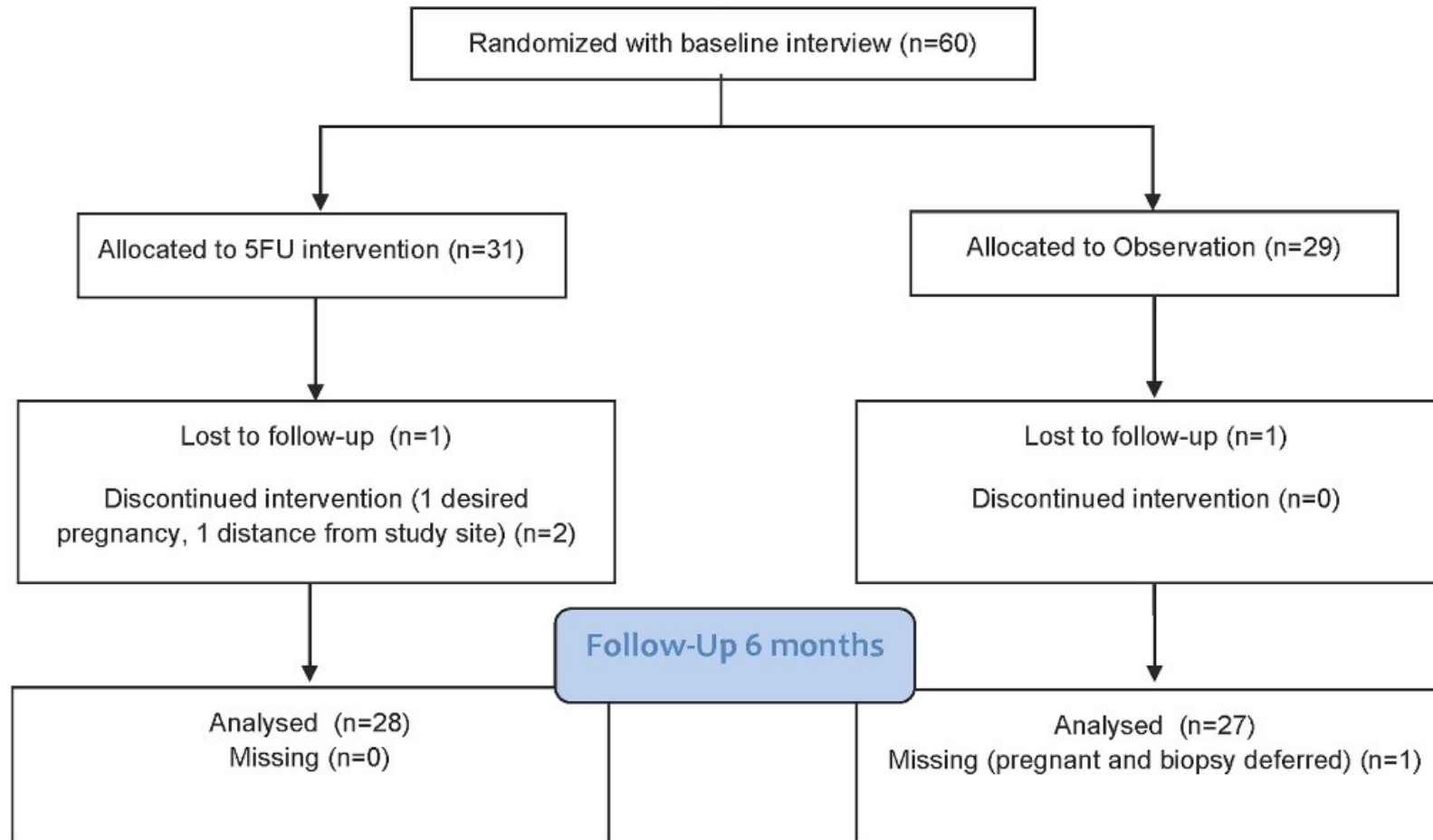
IP tedavisi, kronik servikal HPV enfeksiyonunun neden olduğu servikal displazi ve prekanserlerin nüksetmesini azaltmada umut vaat etmektedir

Anti-Proliferatif Tedaviler (5-Flourourasil)

- ▶ Timidin sentezini bloke eder ve DNA replikasyonunu önler
- ▶ Gözlemsel çalışmalarda siğil, vulvar ve vajinal displazilerde etkinliği görülmüş
- ▶ Gün içi çoklu uygulama, yüksek doz
- ▶ Topikal uygulamada yanma, eritem, erozyon, ağrı, kronik ülserasyon
- ▶ Doz ve uygulama sıklığı regülasyonu

5-Flourourasil

► 18-29 yaş, CIN 2 olgularında RCT



5-Flourourasil

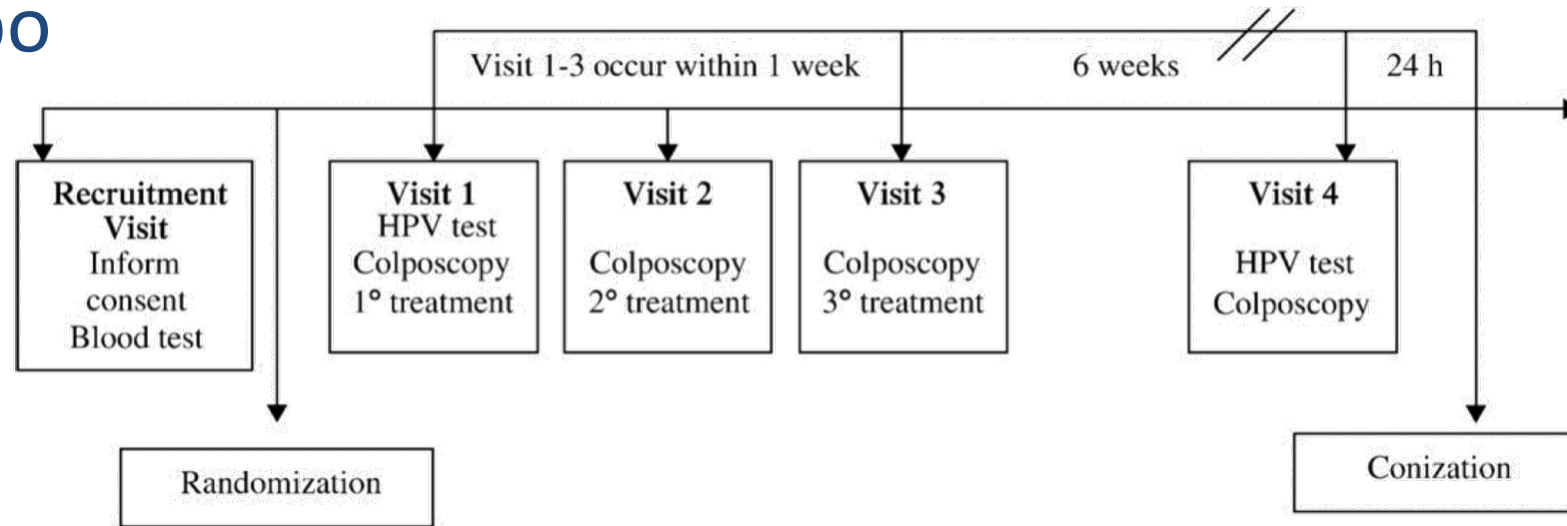
- ▶ 5-FU grubu 2 haftada bir %5'lik 2 g 5-FU, toplam 16 hafta, 8 doz
- ▶ 6. ay kolposkopik biyopsi, hr-HPV testi 12. ay kolposkopi, gerekirse biyopsi, hr-HPV testi
- ▶ Hastalık regresyonu
 - ▶ 5-FU grubu 26/28 (%93)
 - ▶ Gözlem grubunda 15/27 (%56)
- ▶ Intent to treat analizinde servikal hastalık regresyonu için relatif risk 1,62 p=0,01
- ▶ 6. ayda normal kolposkopik biyopsi, smear ve negatif HPV
 - ▶ 5-FU grubu 14/28 (%50)
 - ▶ Gözlem grubunda 6/27 (%22) p<0,05

Cidofovir

- ▶ Cidofovir (HPMPC, CDV) DNA virüslerine karşı aktivitesi olan dar spektrumlu bir nükleozit
- ▶ Cidofovir endositozla hücrelere pasif olarak girer
- ▶ Antiviral etkisi, hücresel fosforilasyondan sonra difosfat formunun viral DNA'ya entegre olmasıyla görülür

Cidofovir

- ▶ Olgu # 53, biyopsi ile konfirme edilmiş CIN2-3
- ▶ Konizasyon planlanan olgulara
- ▶ 6 hafta önce
 - ▶ 3 ml %2 cidofovir jel 1 hafta 3 kez
 - ▶ Plasebo



Cidofovir Sonuçları

CIN saptanmayan hasta

- Cidofovir grubu 14/23 (%60,8)
- Plasebo grubu 5/25 (%20) $p < 0,01$ (ITT grubunda $p < 0,05$)

Sistemik toksisite yok

Lokal toksisite; fark yok



Terapötik Aşılar

- ▶ Terapötik aşılar ile in vitro hümoral ve sitotoksik yanıtlar elde edilmiş olmasına rağmen, henüz klinik olarak tutarlı bir başarı gösterilmemiştir
- ▶ Umut verici sonuçlara rağmen, daha ileri çalışmalar, bu ortamda terapötik aşıların rolü hakkında kesin bir sonuç verecektir

Papivir®

İçerik

- **Kuersetin**, E6-p53 bağlanmasını bozuyor, serviks tümörü hücrelerinin büyümesini inhibe ediyor ve PI3K-Akt inhibisyonu ile apoptozisi artırıyor
- **Yeşil çay ekstresi**, servikal epitel ve kanser hücre büyümesini inhibe ediyor, apoptozisi artırıyor, HPV E7 protein ekspresyonu azalıyor
- **Meyan kökü ekstresi**, antiviral
- **Tarçın ekstresi**, serviks kanseri hücrelerinde apoptozise neden olabilir
- **Selenyum**, Selenyum, antiviral özelliklere sahip temel bir eser elementtir ve antitümör etkileri gösterdiği gösterilmiştir.

Kuersetin

- ▶ Antikanser aktiviteye sahip doğal bir flavonoiddir
- ▶ Normal hücrelerde p53 ve p21Cip1'in aktivasyonu yoluyla hücre siklusunun G1 fazında durmasına neden olur
- ▶ HeLa hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve zamana ve doza bağlı bir şekilde in vitro apoptozu indüklediği gösterilmiştir
 - ▶ HeLa hücrelerinin apoptozunu hücre döngüsüne bağlı bir şekilde indükler (G0/G1 fazında HeLa hücrelerinin hücre siklusunun durmasını sağlar)
- ▶ PI3K ve p-Akt'ın yolağını inhibe ederek apoptozu indükler
- ▶ Bcl-2'nin ekspresyonunu downregüle eder
- ▶ Bax'ı upregüle eder
- ▶ Kuersetinin,
 - ▶ Düşük biyoyararlanım ile sonuçlanan, azalmış çözünürlük ve stabilite terapötik kullanımını sınırlar
- ▶ İnsan serviks kanserine karşı bir anti-tümör ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir

Yeşil Çay, Tarçın Ekstresi ve Selenyum

- ▶ HPV-E7 protein ekspresyonu yeşil çay bileşikleri ile azaltılmıştır
- ▶ Tarçın ekstresi, hücre içi kalsiyum sinyallemedeki artışın yanı sıra mitokondriyal membran potansiyelinin kaybı yoluyla serviks kanseri hücrelerinde apoptozu indüklemektedir
 - ▶ Tarçın ekstresi serviks kanserinde güçlü bir kemopreventif ilaç olarak kullanılabilir
- ▶ Selenyum, antiviral özelliklere sahip temel bir eser elementtir ve antitümör etkileri gösterdiği gösterilmiştir
 - ▶ serviks kanserinde selenyumun rolü, diğer kanserlerde olduğu kadar yoğun bir şekilde çalışılmamıştır



AHCC®

İçerik

- Aktif Heksoz Korele Bileşik (AHCC): Shiitake mantar sınıfından bazı basidiomycetes türlerinden ekstrakte edilen alfa-glukan temelli doğal antioksidan ve antikanser etkisi rapor edilmiş bir maddedir (AHCC®, Amino Up, Ltd., Sapporo, Japan)
- Topaklanmayı önleyici: Silikon dioksit
- Kapsül: Bitkisel-Vegan kapsül, Hidroksipropilmetil selüloz
- Topaklanmayı önleyici: Mikrokristalin Selüloz E460
- Emülgatör: Yağ asitlerinin magnezyum tuzları

AHCC'nin immünmodülatör etkisi

- Tip 1 interferon (IF-beta), tip 2 IF'yi (IF-gama) baskılar. IF-gama virüs klirensini artırır
- IRF-2 hr-HPV E6-E7 gen ekspresyonunu artırır ve onkogenezis yolağını başlatır
- AHCC IF-Beta'yı baskılar ve IF-gama upregülasyonu sağlar

AHCC®

▶ 3 çalışma

1. In vitro kanser hücre dizisi çalışması

- ▶ CaSKİ (HPV 16), HeLa (HPV 18), SiHa (HPV 16+18), C-33A (HPV negatif)
- ▶ IC-20 ve IC-50 bakılmış

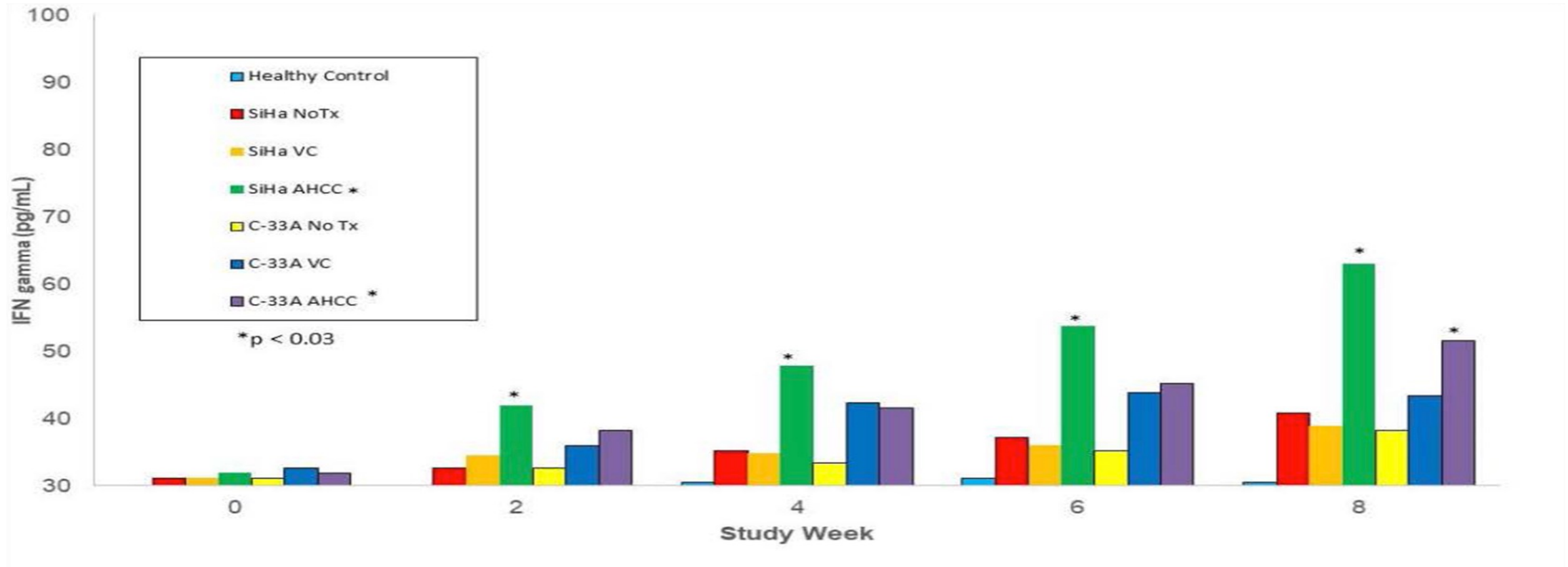
2. İnsan çalışması; iki pilot çalışmada toplam olgu #10

- ▶ İlk çalışmada AHCC 3 g/gün 5-6 ay
- ▶ İkinci çalışma AHCC 1 g/gün <8 ay

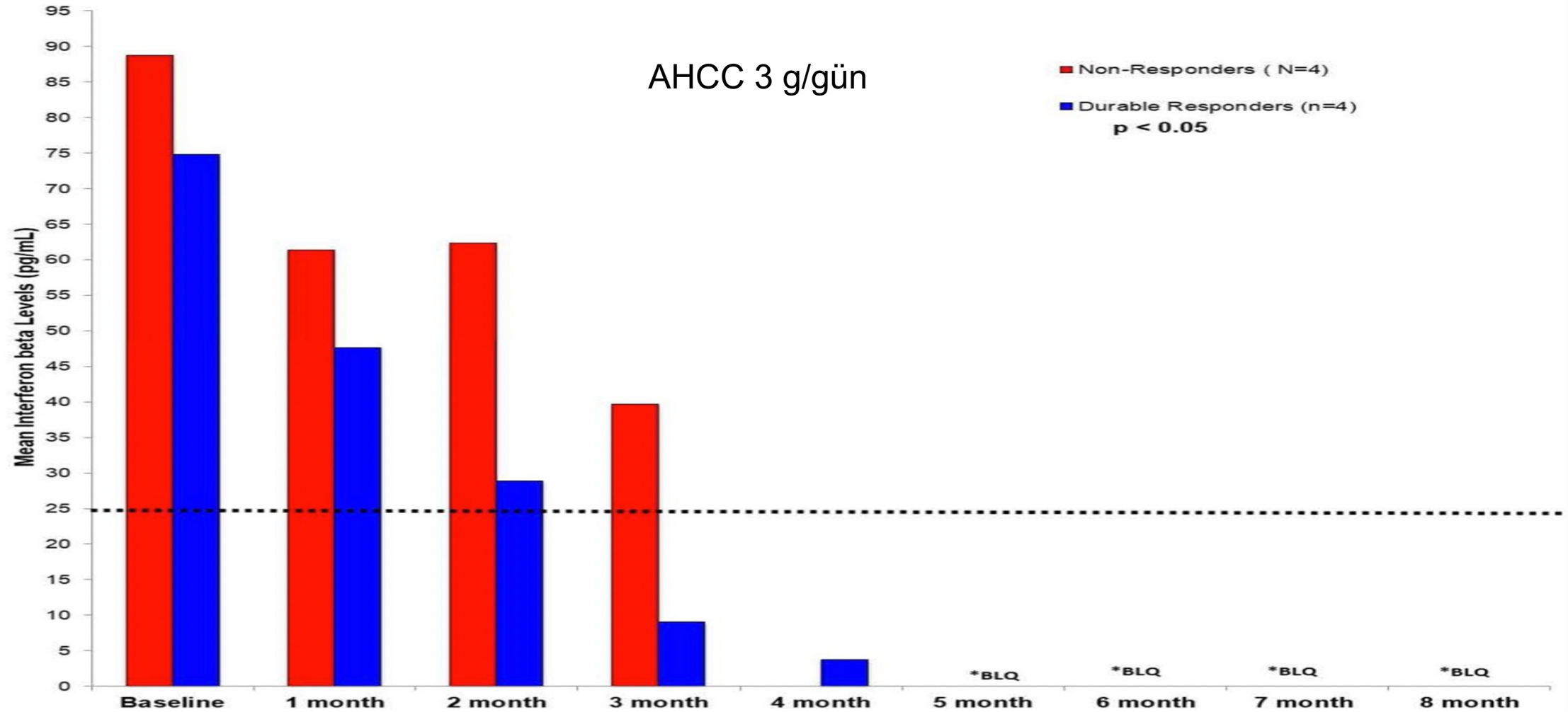
3. In vivo hayvan çalışması

- ▶ AHCC
- ▶ Plasebo
- ▶ Tedavi yok

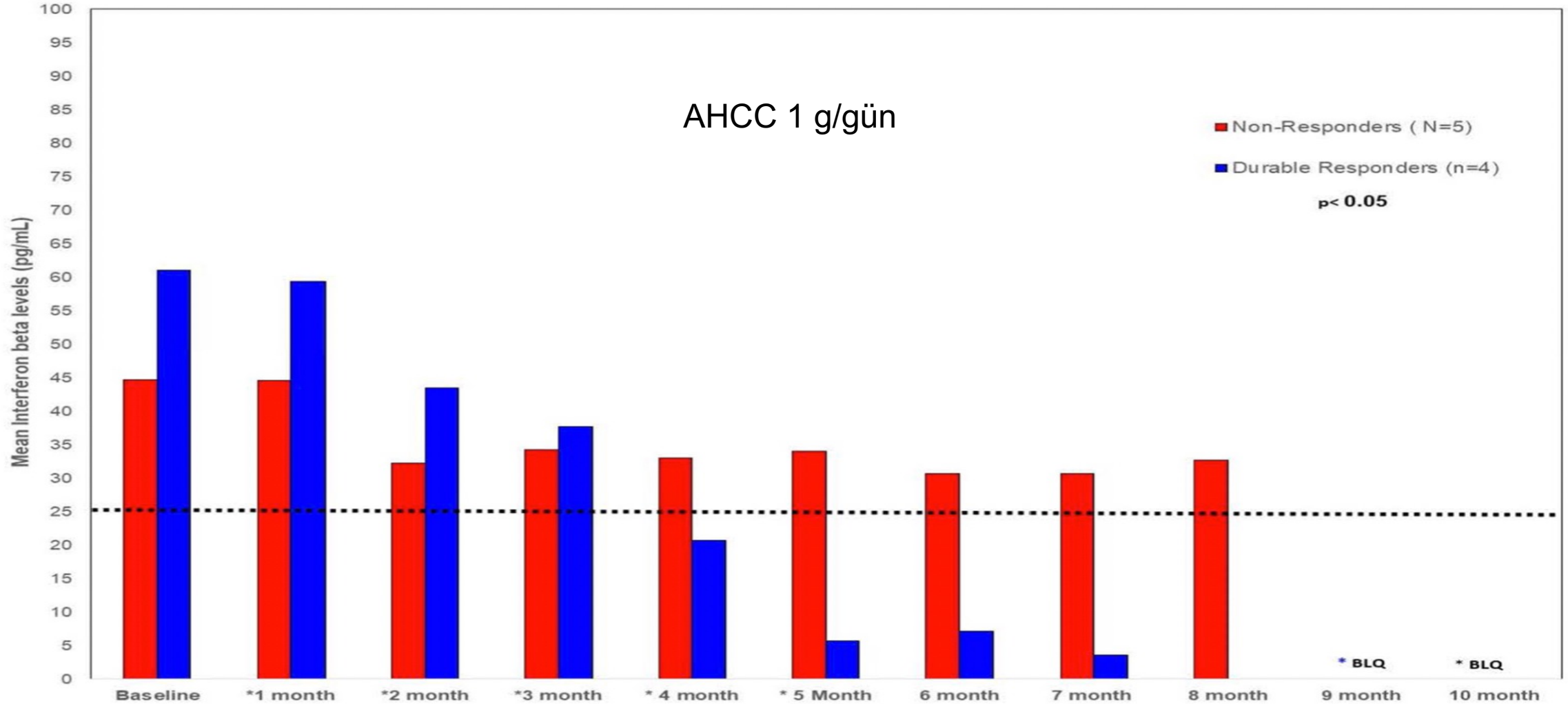
AHCC® In vivo Hayvan Çalışması



AHCC® İnsan Çalışması



AHCC® İnsan Çalışması



Iside HPV®

- ▶ Vajinal ovul içeriği
 - ▶ **Hyalüronik asit:** Nemlendirici, reepitelizan, antiviral
 - ▶ *In vitro çalışmada
 - ▶ **Laktik asit:** pH'yı düşürür
 - ▶ **Sitrik asit:** pH'yı düşürür
 - ▶ **Arabinogalaktan:** Prebiyotik, immünmodülatör
 - ▶ **Çinko sitrat:** İmmünmodülatör, hr-HPV eliminasyonunu artırır
 - ▶ @Cizar®

Deflagyn®

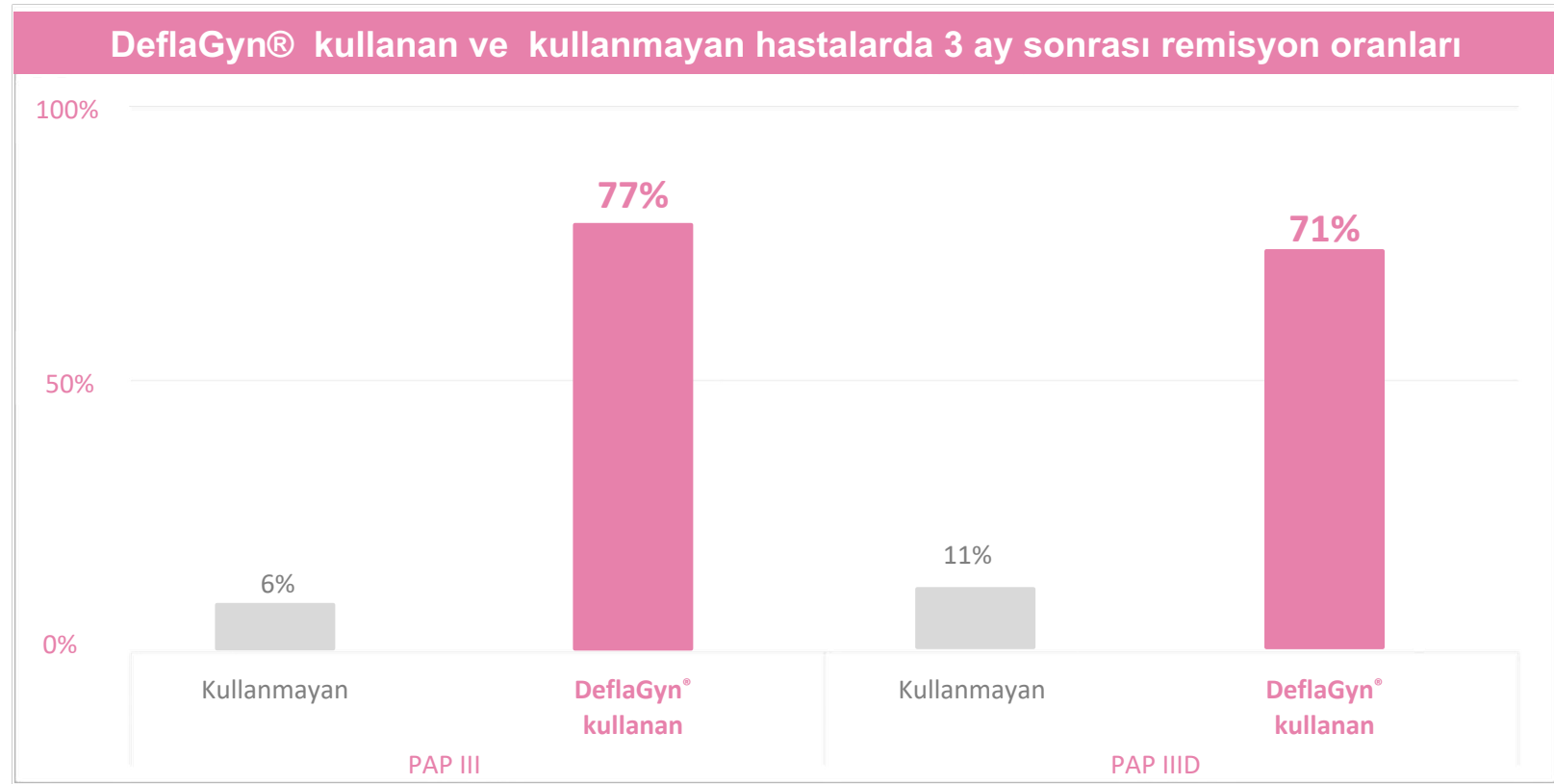
Etki mekanizması

- **Absorbe edici etki**, yüksek konsantrasyondaki mikronize silikon dioksit molekülleri patojenleri absorbe eder
- **Bağlayıcı etki**, silikon dioksit asorbe olan bu patojenleri bağlar ve böylece serviks yüzeyi ve vajinaya yayılmasını önler
- **Antioksidatif etki**, absorbe olan ve bağlanan patojenler, sodyum selenit ve sitrik asit kombinasyonu olan DEFLAMINR'in antiosidatif etkisi ile nötralize edilir

DeflaGyn® Klinik Çalışması

- ▶ Gözlemsel çalışma
- ▶ Olgu #307
 - ▶ 186 olgu PAP III (CIN1)
 - ▶ 119 olgu PAP IIID (CIN2)
- ▶ DeflaGyn® Application Set kullanan grupta bulguların gerileme hızı
 - ▶ PAP III grubunda %77, PAP IIID grubunda %71'dir
- ▶ Kontrol grubunda spontan gerileme hızı
 - ▶ PAP III hastalarında %6, PAP IIID hastalarında %11'dir

DeflaGyn® Kullanımında Remisyon



Düzelme oranları (307 hasta)

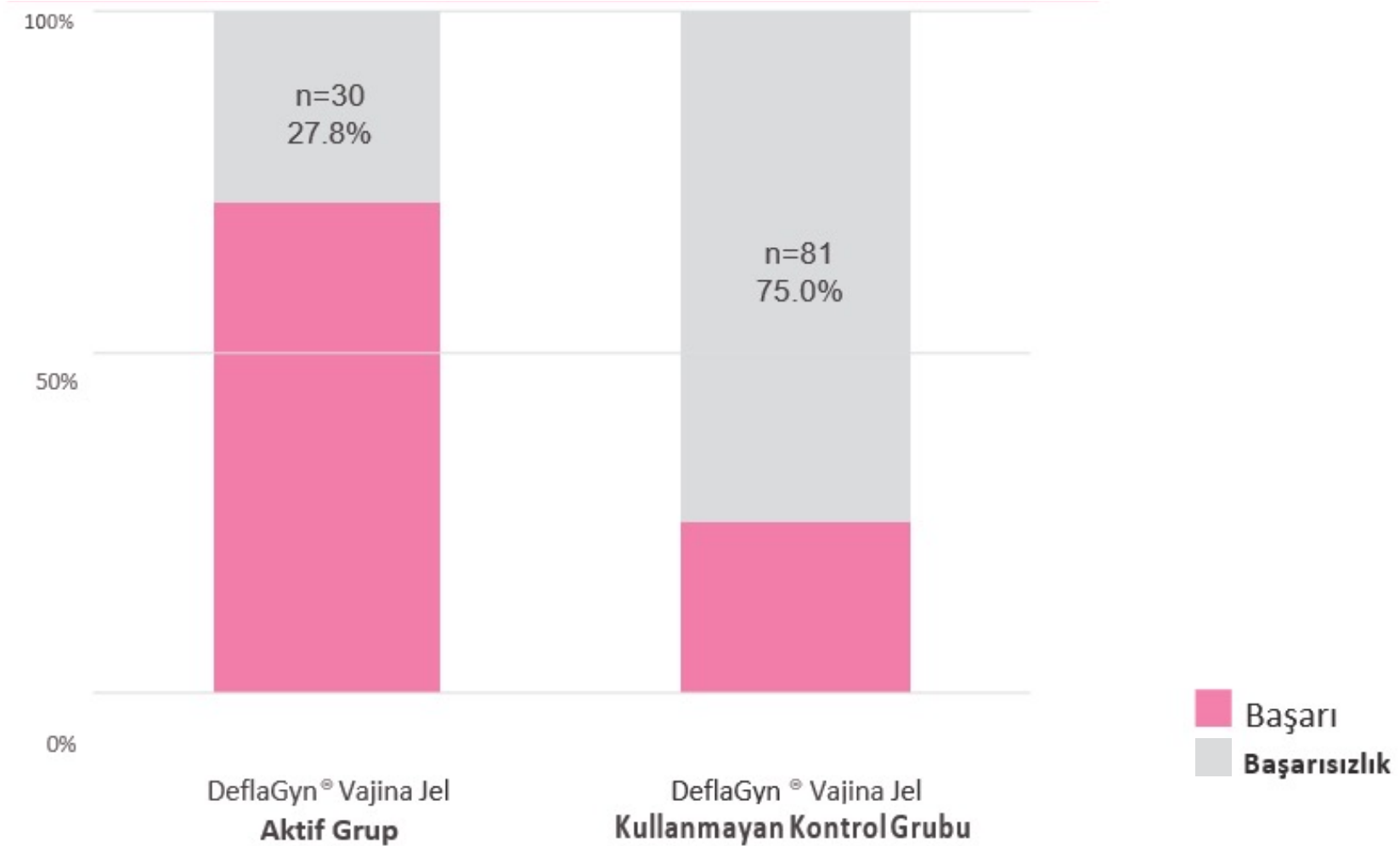
DeflaGyn® Application Set Klinik Sonuçları (RCT)

- ▶ Olgu# 216 (25-60 Yaş)
- ▶ Deflagyn® 108 olgu ve kontrol 108 olgu
- ▶ 3 aylık ara analiz sonucu ve 6 aylık sonuçlarının değerlendirilmesi
- ▶ 3. ve 6. ay sitolojik değişimlerin p16/Ki-67 (CINtec® Plus) sitolojik markerla değerlendirilmesini ve 3 ay sonunda Onkojenik HPV teşhisi üzerindeki etkisi araştırılmış
- ▶ Histolojik CIN bulguları için kolposkopi ve biyopsi yapılmış

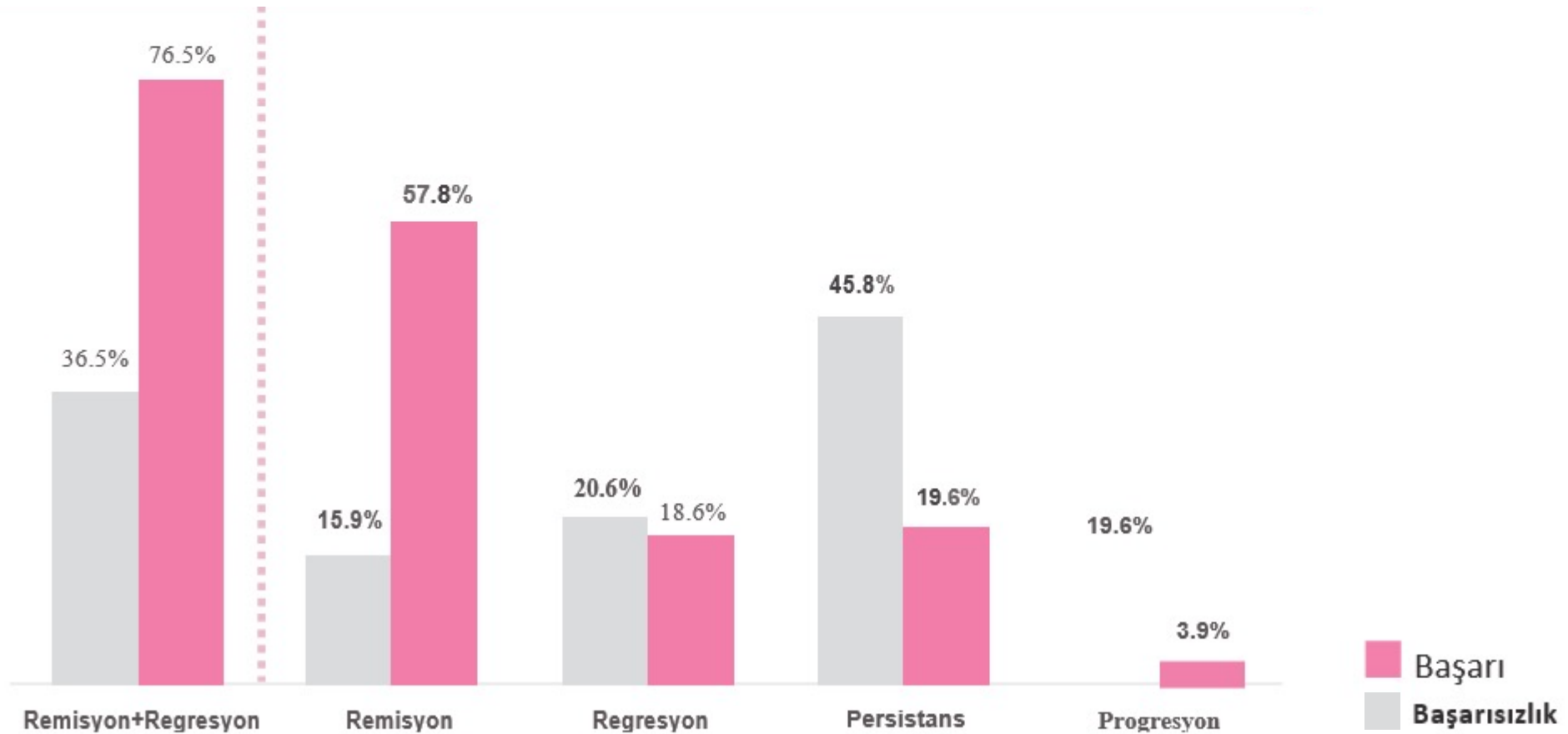
Deflagyn®

- ▶ CIN lezyonlarında regresyon (sitoloji veya histoloji)
 - ▶ Aktif grupta 78/108 (%72,2)
 - ▶ Kontrol grubunda 27/108 (%25) $p < 0,001$
- ▶ P16/ki67 sitolojik test durumunda regresyon
 - ▶ Aktif grupta 13/77 hasta (%16,9)
 - ▶ Kontrol grubunda 81/99 hasta (%82) hala pozitif $p < 0,001$
- ▶ Hr-HPV prevalansında azalma
 - ▶ Aktif grupta %87'den %39,8'e
 - ▶ Kontrol grubunda %78,7'den %83,3'e ($p < 0,001$)
- ▶ 5 hastada vajinada kaşıntı, yanma, kramp şeklinde karın ağrısı

DeflaGyn® Application Set Klinik Sonuçları (3. Ay)



DeflaGyn® Application Set Klinik Sonuçları (6. Ay)



DeflaGyn® Application Set Klinik Sonuçları (RCT)

İyileşme oranları

DeflaGyn® Vajinal Jel
kullanan aktif grupta
%72.2


Kontrol grubunda %25

Progresyon oranları

Aktif grupta % 3.9

Kontrol grubunda % 17.8

DeflaGyn® Endikasyonları

Pap	WHO	CIN	Bethesda
Class I	Normal		Normal
Class II	Atipik enfeksiyon		Benign veya ASC
			ASC-US, ASC-H
Class III	Hafif	CIN 1	LGSIL
	Orta	CIN 2	HGSIL
Class IV	Ağır	CIN 3	
Class V	CIS		

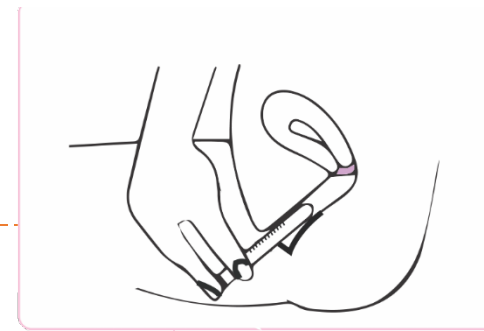
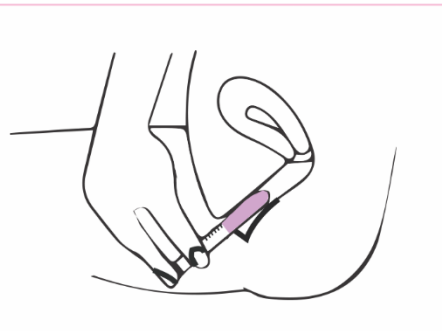
DeflaGyn®
APPLICATION SET

**Posttreatment (LEEP sonrası) ve
Cerrahi sınır pozitifliğinde**



DeflaGyn® Dozaj

- ▶ **Application Set İçeriği:** 150 g Süspansiyon + 28 Aplikatör
- ▶ **Uygulama:** Intravajinal olarak günde 1 kez, 5ml
- ▶ **Önerilen kullanım süresi:** 3 x 28 gün
- ▶ **Diğer öneriler:**
 - ▶ Her 28 günden sonra 3 gün ara verilmesi gerekir
 - ▶ Adetliken kullanılmayacak
 - ▶ Düzgün adet gören kadınlarda adet sonrası başlanırsa ek ara vermeye
 - ▶ Cinsel ilişki yasağı yoktur



DeflaGyn® Özet

PAP III (LSIL) ve PAP IIID (HSIL/CIN2) hastalarının kontrol süresine kadarki bekleme süresi içerisinde **standart yönetim kılavuzlarında (ASCCP Kılavuzu) değişiklik yapmadan üç ay kullanılarak hem HPV temizlenmesine yardımcı olmakta hem de anksiyeteyi gidermede kullanılmaktadır**



Dikkatiniz İçin Teşekkürler!

► eminekarabuk1981@hotmail.com