

SERVİKS KANSERİ YA DA SERVİKAL İNTRAEPİTHELİAL NEOPLAZİ SAPTANAN HASTALARIN HPV TEST SONUÇLARI

HPV TEST OUTCOMES OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER OR CERVICAL İNTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Aykut Tuncer, Ali Ayhan

ÖZET

Amaç: Serviks kanserinin oluşumunda gerekli olan temel faktör Human Papilloma Virüs'ün (HPV) sıklığı ve dağılımı ülkelerarası toplumsal farklılıklar gösterebilmektedir. Biz bu çalışmamızda serviks kanseri ve servikal intraepitelial neoplazi (CIN) saptanan hastalarda HPV 16, 18 ve diğer hrHPV (yüksek riskli HPV) tiplerinin sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Method: 2007-2015 yıllarında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi polikliniğinde kolposkopik biyopsi yapılan olgular taranmıştır. Servikal intraepitelial neoplazi (CIN) ve serviks kanseri saptanan ve HPV Testi ile değerlendirilen hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. HPV test sonucuna göre hastalar gruplandırılmıştır. CIN ve serviks kanseri saptanan hastalarda tanımlanan HPV gruplarının sayısal dağılımı gösterilmiştir.

Bulgular: 229 hasta çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. 80 (% 34.9) hastada CIN 1, 112 (% 48.9) hastada CIN 2, 30 (% 13.1) hastada CIN 3, 7 (% 3.1) hastada serviks kanseri saptanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonucuna göre \geq CIN 2 lezyon saptanan 149 hastadan 77'sinde (% 51.7) HPV 16/18 +, 37'sinde (% 24.8) diğer hrHPV + tespit edilmiş olup 18 hastada (% 12.1) hem HPV 16/18 hem de diğer hrHPV tespit edilmiştir.

Sonuç: CIN veya serviks kanseri olan hastaların % 51'i en azından HPV 16 ya da 18'den birini taşımakta olup bu oran diğer hrHPV tipleri için % 45'dir.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, kolposkopi, smear, HPV.

ABSTRACT

Aim: Human Papilloma Virus (HPV) is the essential factor for cervical cancer. Frequency and distribution of HPV types differ among countries. In the present study, we aim to find the proportion of HPV 16/18 and also other high risk types (hrHPV) in patients with cervical intraepitelial neoplasia (CIN) and cervical cancer.

Material and Methods: We reviewed clinical and pathological features of patients who had undergone colposcopic biopsy at Baskent University Hospital in Ankara between 2007-2015. Patients with the diagnosis of CIN and cervical cancer were included in the study if they had HPV test. Patients were grouped according to their HPV result. We expressed the frequencies of HPV groups based on histologic diagnosis of CIN and cervical cancer.

Results: 229 patients were included in the present study. CIN 1, CIN 2, CIN 3 and cervical cancer were present in 80 (34.9 %), 112 (48.9 %), 30 (13.1 %), 7 (3.1 %) of the patients, respectively. Among 149 patients with \geq CIN 2; HPV 16/18 was present in 77 (51.7 %), other hrHPV types were present in 37 (24.8 %) patients. Both HPV 16/18 and other hrHPV types were present in 18 patients (12.1 %).

Conclusion: 51 % of the patients with CIN or cervical cancer have at least HPV 16 or HPV 18. This ratio was 45 % for other hrHPV types.

Key Words: Cervical cancer, colposcopy, smear, HPV.

Geliş Tarihi: 07/12/2017

Kabul Tarihi: 09/12/2017

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: Dr. Aykut Tuncer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0532 435 65 07

E-posta: aykuttuncer@hotmail.com

Giriş

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık izlenen 3. kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde 4. sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde tüm kanser türleri arasında sıklığı 10. sırada (4,5/100.000), mortalitesi ise 15. sırada (1,8/100.000) yer almaktadır (2).

Serviks kanserinin oluşumunda gerekli olan temel faktör Human Papilloma Virüs (HPV) olup hastaların % 95-100'ünde tespit edilmiştir (3,4). HPV'nin 15 tipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) serviks kanseri için yüksek riskli (hrHPV) olarak tanımlanmıştır (5). Uluslararası kanser araştırma merkezi (International Agency for Research on Cancer (IARC) raporuna göre HPV 16 dünya genelinde en sık görülen tip olup HPV 18 ile birlikte serviks kanseri vakalarının % 70'inde tespit edilmiştir (6).

HPV tipleri ülkeler, coğrafi bölgeler arası, ırksal ve geleneksel davranış biçimleri nedeni ile toplumsal farklılıklar gösterebilmektedir (6, 7, 8). Örneğin HPV 16 prevalansı servikal kanserli hastalarda Avrupada % 63 iken Asyada ise % 46 civarındadır (9). Biz bu çalışmamızda ülkemizde bir refere merkezi olan hastanemiz jinekolojik onkoloji polikliniğinde serviks kanseri ve servikal intraepithelial neoplazi (CIN) saptanan hastalarda HPV 16 ve 18 ile diğer hrHPV tiplerinin sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

Material ve Method

1.1.2007-31.12.2015 yıllarında Başkent Üniversiteleri Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi polikliniğinde kolposkopik biyopsi yapılan olgular taranmıştır. Kolposkopik biyopsi sonucuna göre CIN grade 1 (CIN 1), CIN grade 2 (CIN 2), CIN grade 3 (CIN 3) ve serviks kanseri saptanan ve HPV Testi ile değerlendirilen hastalar çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. HPV test sonucuna göre hastalar, HPV 16 ya da 18'den en az birini taşıyanlar HPV 16/18 pozitif (+), HPV 16/18 harici diğer riskli HPV tiplerinden en az birini taşıyanlar (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) diğer hrHPV +, hem HPV 16/18 hem de diğer hrHPV taşıyanlar HPV 16/18 + ve diğer hrHPV +, HPV taşımayan ya da düşük riskli HPV taşıyanlar ise hrHPV negatif (-) olarak sınıflandırılmıştır. HPV testi olarak gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (PCR) (Fluorion, Iontek, Turkey) kullanılmıştır.

Tüm hastalar Jinekolojik muayene ve ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Jinekolojik enfeksiyon ve fazla miktarda vajinal kanama durumunda öncelikle bu patolojilerin tedavisi planlanmıştır. Konvansiyonel sitoloji ve kolposkopik biyopsi en uygun koşullarda, çoğunlukla menstrüel dönemin proliferatif fazında, jinekolojik enfeksiyonun tedavisi ve iki günlük cinsel perhiz sonrası gerçekleştirilmiştir.

Tüm sitolojik ve patolojik örnekler deneyimli jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmiştir. Sitolojik sonuçlar normal, inflamatuvar, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, servikal kanser ve AGC olarak patolojik sonuçlar ise normal, servisit, metaplazi, servikal polip, CIN 1, CIN 2, CIN 3, serviks kanseri ve diğerleri olarak rapor edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 for Windows programı (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı görsel (histogramlar, probability plots) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) methodlarla incelenmiş normal dağılım göstermeyen değişkenler median ve çeyrek değerleri ile belirtilmişlerdir. Kategorik değişkenler sayı ve oran değerleri ile belirtilmişlerdir.

Sonuçlar

Kolposkopik biyopsi sonucu CIN ve serviks kanseri olup ve HPV testi çalışılmış olan 229 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. 80 (% 34.9) hastada CIN 1, 112 (% 48.9) hastada CIN 2, 30 (% 13.1) hastada CIN 3, 7 (% 3.1) hastada serviks kanseri saptandı. Hastaların demografik özellikleri, sitoloji ve HPV test sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Kolposkopik biyopsi sonucuna göre \geq CIN 2 lezyon saptanan 149 hastadan 77'sinde (% 51.7) HPV 16/18 +, 37'sinde (% 24.8) diğer hrHPV + tespit edilmiş olup 18 hastada (% 12.1) hem HPV 16/18 hem de diğer hrHPV tespit edilmiştir. 17 hastada (% 11.4) ise HrHPV - olarak saptanmıştır.

Tartışma

Çalışmamız kapsamında kliniğimizde yaptığımız kolposkopik biyopsi sonucuna göre CIN ve serviks kanseri hastalarını değerlendirdiğimizde HPV testi yapılmış olan 229 hastanın 116'sının (% 51) en azından HPV 16 ya da 18'den birini taşıdığı ortaya koyduk. Bu oran CIN 1 için % 26, CIN 2 için % 62, CIN 3 için % 77 olarak bulunmuş olup serviks kanserli 7 hastanın 4'ünün HPV 16 ya da HPV 18 taşımadığı saptanmıştır.

HPV 16 ve 18 diğer riskli tipler ile karşılaştırıldığında 6 kattan daha fazla (% 51.28 vs % 8.1) \geq CIN 2 riski ile birlikte (10). Dünya genelinde serviks kanserli hastaların patoloji preparatları incelendiğinde hastaların % 71'inde HPV 16 ve 18 bulunduğu tespit edilmiştir (11). Aynı çalışmada diğer hrHPV tipleri olarak en sık HPV 31,33,45,52,58 tespit edilmiş olup bu tiplerin de hastaların % 23'ünde bulunduğu ortaya konulmuştur (11). HPV tiplerinin serviks kanseri ile olan neden ilişkisi coğrafi ve ülkeler bazında değiştiğinden farklılıklar gösterebilir. Örneğin Hooi ve ark. çalışmalarında Hollanda'nın Curaçoa adasında serviks kanseri tespit ettikleri hastaların % 52'sinde HPV 16 ve 18'i tespit

Tablo 1 • Olguların demografik özellikleri, sitoloji ve HPV test sonuçları

	Parametreler	Değerler	(%)
Yaş	Medyan, IQR	34, 30-39	
Medeni Durum	Evli	158	(69)
	Bekar, Dul, Ayrı	71	(13)
Parite	Medyan, IQR	1, 0-2	
Menapoz durumu	Premenapoz	212	(92.6)
	Postmenapoz	17	(7.4)
Sigara kullanımı	Var	98	(48.8)
	Yok	103	(51.2)
HPV	HPV 16/18 +	91	(39.7)
	Diğer hrHPV +	68	(29.7)
	HPV 16/18+ ve diğer hrHPV +	25	(10.9)
	hrHPV -	45	(19.7)
Sitoloji	Normal	14	(6.1)
	ASC-US	52	(22.7)
	LSIL	99	(43.2)
	ASC-H	14	(6.1)
	HSIL	48	(21)
	AGC	2	(0.9)

^a28 hastada data eksikliği mevcuttur.

Kısaltmalar: HPV, human papilloma virüsü; hrHPV, yüksek riskli human papilloma virüsü; ASC-US, Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler; LSIL, düşük dereceli skuamöz intraepithelial lezyon; ASC-H, Yüksek dereceli atipik skuamöz hücreler; HSIL, Yüksek dereceli skuamöz intraepithelial lezyon; AGC, Atipik glandüler hücreler; CIN 1, Servikal intraepithelial İneoplazi grade 1; CIN 2, Servikal intraepithelial lezyon grade 2; CIN 3, Servikal intraepithelial neoplazi grade 3; IQR, Çeyrekler arası mesafe

etmişler buna karşın hastaların % 29.7'in de ise diğer hrHPV tiplerinin serviks kanserine neden olduğunu göstermişlerdir (12). \geq CIN 1 lezyonlarda da HPV 16 ve 18'in diğer hrHPV tiplere oranla daha fazla oranda bulunmuş olsada, risk derecesinin kanser lezyonlarına oranla daha yaklaşmış olduğu bulunmuştur (% 44.2 vs

% 37.5) (12). Hooi ve ark. çalışmalarında HPV 16 ve 18 harici diğer hrHPV tiplerinin dünya geneline oranla daha fazla oranda serviks kanseri ile ilgili olduğunu bulmuşlardır. Buna karşın Çin' de refere merkezi bir hastanede yapılan bir çalışmada ise HPV 16 ve 18, servikal kanserin % 84.5'inde, CIN 2 ve 3'ün % 70'inde tespit edilmiştir (13). Aynı grup diğer bir çalışmasında ise HPV 16 ve 18'i CIN 1 lezyonlarının % 23.1'inde, \geq CIN 2 lezyonların ise % 71.4'ünde tespit etmişlerdir (14). Çin' de yapılan geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise en sık izlenen hrHPV genotipleri HPV 16 ile birlikte HPV 52 olarak bulunmuştur (15). HPV 16 ve HPV 58 beraber CIN 1'li hastaların % 52.4'ünde, CIN 2'li hastaların % 64.2'sinde CIN 3'lü hastaların % 75.9'unda serviks kanserli hastaların da % 67.2'sinde buldukları gösterilmiştir (15). Aynı çalışmada HPV 18'in CIN'li hastalarda insidansının çok daha gerilerde olduğu, serviks kanserli hastalarda da HPV 16 ve HPV 58 sonrasında 3. sıklıkta olduğu bulunmuştur (15). Tayland' da yapılan bir çalışmada ise HPV 16 ve 18'i CIN 1 lezyon-

Tablo 2 • Olguların HPV test sonucu, CIN derecesi ve serviks kanserine göre sayısal dağılımı

HPV	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Serviks kanseri
HPV 16/18 +	14	56	19	2
Diğer hrHPV+	31	30	4	3
HPV 16/18 + ve diğer hrHPV +	7	13	4	1
hrHPV -	28	13	3	1

larının % 7'sinde, \geq CIN 2 lezyonlarının ise % 50'sinde tespit etmişlerdir (16). Aynı çalışmada diğer hrHPV tipleri ise CIN 1 lezyonlarının % 18.1'inde \geq CIN 2 lezyonlarında % 30.8'inde tespit etmişlerdir (16).

Çalışmamız ve mevcut literatür değerlendirildiğinde serviks kanseri için en önemli etkenler HPV 16 ve HPV 18 olsa bile diğer hrHPV tiplerinin de serviks kanseri oluşumundaki önemini açığa koymaktadır. Çalışmamız kapsamında ki CIN hastaların % 51'i en azından HPV 16 ya da HPV 18' den birini taşımaktadır. Serviks kanseri ve CIN saptanan hastalarda yapılacak bilimsel çalışmalarla ülkemizde ki yaygın HPV tiplerinin serviks kanseri ve premalign lezyonlar ile olan birlikteliği açığa konulmalıdır.

Teşekkür

Olguların verilerinin sunulmasında emeği geçen hastanemiz patoloji bilim dalı, laboratuvar ve arşiv çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Walboomers M, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
- Kitchener HC, Almonte, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672-82.
- Munoz N, Bosch FX, Sanjose SD, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Worldwide distribution of humanpapilloma virus types in cytologically normal women in the international Agency for research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366:991-8.
- Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141: 664-670.
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytologic findings. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (12): 1789-99.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5
- Bian ML, Cheng JY, Cong X, Liu J, Chen Y, Chen XI. Evaluation of the detection of 14 high-risk human papillomaviruses with HPV 16 and HPV 18 genotyping for cervical cancer screening. *Exp Ther Med* 2013;6:1332-6.
- De Sanjose Silvia, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
- Hooi DJ, Lissenberg-Witte BI, Konig MNC, et al. High prevalence of high-risk HPV genotypes other than 16 and 18 in cervical cancers of Curacao: implications for choice of prophylactic HPV vaccine. *Sex Transm Infec* 2017; 0: 1-5.
- Chen W, Zhang X, Molijn A, Jenkins D, Shi JF, Quint W, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18. *Cancer Causes Control* 2009; 20(9):1705-13.
- Zhang R, Velicer C, Chen W, Liaw K-L, Wu E-Q, Liu B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grades 1 or worse among 4215 Chinese women in a population-based study. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 939-45.
- Xu XX, Zhou J-S, Yuan S-H, Yu H, Lou H-M. Distribution of HPV Genotype in Invasive Cervical Carcinoma and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Zhejiang Province, Southeast China: Establishing the Baseline for Surveillance. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12; 10794-10805.
- Phoolcharoen N, Kantathavorn N, Sricharunrat T, Saeloo S, Krongthong W. A population-based study of cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecol Oncol Rep* 2017; 21: 73-77