Özgün Araştırma Original Article

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi
The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology

HPV 16 / 18 Dışındaki Yüksek Riskli HPV'li Kadınlarda Kolposkopik İnceleme Gerekli Midir?

Is Colposcopic Examination Necessary In Women With High Risk HPV Without HPV16/18?

İlknur ÇÖL MADENDAĞ[1], Yusuf MADENDAĞ[2], Erdem ŞAHİN[3], Mefkure ERASLAN ŞAHİN[3], Gökhan AÇMAZ[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sivas Şarkışla Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sivas, Türkiye

ÖZ

Giriş: Bu çalışmanın amacı diğer yüksek riskli HPV(yr-HPV) enfeksiyonu varlığında, mevcut HPV tiplerinin servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser ile ilişkisini değerlendirerek kolposkopi ve biyopsi sonuçlarını, HPV16/18 pozitif hastalar ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma bir tersiyer merkezde Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 30-64 yaş arasında jinekoloji kliniğine başvuran yapılan değerlendirme sonrasında servikal örneklerde yr-HPV tespit edilen hastalar dahil edildi. Yr-HPV tipleri HPV-16,-18,-31,-45,-33,-35,-51,-52,-58,-59 varlığı olarak tanımlandı. Hastalar HPV16/18 pozitif olanlar ve diğer yr-HPV tipleri pozitif olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Histopatolojik sonuçlar normal, metaplazi, servisit, LGSIL, HGSIL ve serviks kanseri olarak tanımlandı. İki grup arasındaki demografik özellikler ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 530 hasta dâhil edildi. 240 hasta HPV16/18 pozitif grupta olup; 290 hasta da diğer yr-HPV pozitif grupta sınıflandırıldı. Yaş, gravida, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve sistemik hastalık varlığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0.832, p=0.785, p:0.852, p=0.812, p=0.792 ve p=0.880, sırasıyla).

LGSIL ve HGSIL oranı HPV16/18 grubunda, diğer yr-HPV grubuna oranla anlamlı derecede yüksek saptadı (p=0.001,p=0.001,sırasıyla). HPV16/18 grubunda LGSIL oranı %25.8 ve HGSIL oranı %25.4 olarak tespit edildi. Oranlar her ne kadar HPV16/18 grubundaki kadar olmasa da diğer grupta LGSIL oranı %19.6 ve HGSIL oranı %12.4 idi. Servisit oranı diğer yr-HPV grubunda, HPV16/18 grubuna oranla yüksek saptandı (p=0.001). Serviks kanseri her iki grupta 1'er hastada tespit edildi.

Sonuç: Diğer yr-HPV pozitifliğinin, her ne kadar HPV16/18 kadar olmasa da, servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser ile ilişkili olduğunu ve mevcut hastalar için kolposkopik incelemenin uygun bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Human papillomavirus, LGSIL, HGSIL, servikal kanser

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to compare the results of colposcopy and biopsy between HPV16/18 infected patients and other high-risk HPV(hr-HPV) infected patients.

Material and Methods: This retrospective study was carried out in January 2016-December 2017 at a tertiary referral hospital. Patients who were admitted to the gynecology clinic between the ages of 30-64 years and whose hr-HPV was detected in the cervical specimens after the evaluation were included in the study. Hr-HPV types were defined as HPV-16,-18,-31,-45,-33,-35,-51,-52,-58,-59. Patients were divided into two groups as HPV16 /18 positive and other positive HPV types. Demographic features and histopathological findings were compared between the two groups.

Result: A total of 530 patients were included in the study. 240 patients were in the HPV16/18 positive group; 290 patients were classified in the other hr-HPV positive group. There was no difference between the groups for age, gravidity, body mass index, smoking, alcohol use and systemic disease presence(p=0.832,p=0.785,p=0.852,p=0.812 ,p=0.792 and p=0.880,respectively). LGSIL and HGSIL rates were significantly higher in the HPV16 /18 group than in the other hr-HPV group(p=0.001,p=0.001, respectively). In the HPV16 /18 group, LGSIL rate was 25.8% and HGSIL rate was 25.4%. The rates were 19.6% for LGSIL and 12.4% for HGSIL in the other group, although not as much as in HPV16 /18 group. Cervical cancer was detected in 1 patient in both groups.

Conclusion: The other hr-HPV positivity is associated with cervical precancerous lesions and cervical cancer. The colposcopic examination and biopsy are a suitable approach for these patients.

Keywords: Human papillomavirus, LGSIL, HGSIL, cervical cancer

Yazışma Adresi/Correspondence Address:
İlknur Çöl Madendağ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE
Tel/Phone: 05055011340
E-mail: ilknurmadendag@gmail.com

Geliş Tarihi : 02/04/2018
Kabul Tarihi : 13/04/2018

GİRİŞ

Human papillomavirus (HPV), dünya genelinde cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyon olup servikal kanserin en önemli nedenidir (1). Her yıl 500.000'den fazla kadın serviks kanseri tanısı almakta, serviks kanserine bağlı 275.000'den fazla ölüm gerçekleşmekte ve bu ölümlerin büyük bir kısmı gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (2,3). Bugüne kadar 100'den fazla HPV tipi tanımlanmış olup kansere ilerleme riskine göre düşük, orta ve yüksek riskli HPV tipleri olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon (HPV-16, -18, -31, -45, -33, -35, -51, -52, -58 ve 59) servikal kanser ile yakından ilişkili olup (1,4); HPV 16 ve 18'in neden olduğu servikal kanser vakaları tüm servikal kanserlerin %70'ini oluşturmaktadır (5).

Güncel çalışma bültenlerinde, HPV 16 ve 18 varlığında kolposkopik inceleme ve histopatolojik örnekleme önerilmekte, fakat diğer yüksek riskli tipler için rutin kolposkopik inceleme önerilmemektedir. Buna rağmen servikal kanser olgularının %6'sında HPV 45'in, %4'ünde HPV 31 ve 33'ün sorumlu olduğu bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (5).

Bu çalışmada diğer yüksek riskli HPV enfeksiyonu varlığında, mevcut HPV tiplerinin servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser ile ilişkisini değerlendirerek kolposkopi ve biyopsi sonuçlarını, HPV16/18 pozitif hastalar ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafında onay alınmıştır (Onay No:2016/439). Çalışmanın tüm basamakları Helsinki Deklarasyonuna uygun yapılmış olup tüm katılımcılardan onam formu alınmıştır.

Çalışmaya 64-30 yaş arasında jinekoloji kliniğine başvuran yapılan değerlendirme sonrasında servikal örneklerde yüksek riskli HPV tespit edilen hastalar dâhil edildi. Yüksek riskli HPV tipleri HPV-16, -18, -31, -45, -33, -35, -51, -52, -58 ve 59 varlığı olarak tanımlandı (1,4). Hastalar HPV 16/18 pozitifliği ve diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitifliği olarak iki gruba ayrıldı. Gebelik, ileri yaş, immün sistemi etkileyecek hastalık varlığı, HIV pozitifliği ve bilinen jinekolojik malignite varlığında hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların yaş, gravida, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı ve bilinen sistemik hastalıkları kaydedildi. Ek olarak hastaların yapılan kolposkopik inceleme sonrası alınan servikal punch biyopsi histopatolojik sonuçları değerlendirilerek kaydedildi. Histopatolojik sonuçlar normal, metaplazi, servisit, düşük dereceli skuamoz intrepitelyal lezyon (LGSIL), yüksek dereceli skuamoz intrepitelyal lezyon (HGSIL) ve serviks kanseri olarak tanımlandı.

Gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Mann Whitney U testi Minitab®16 (MinitabInc.;StateCollege, PA, USA) yazılımı ile gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki farlılık P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların prekanseröz lezyon sonuçları n% olarak hesaplanarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 530 hasta dahil edildi. 240 hasta HPV 16 veya 18 pozitif grupta olup; 290 hasta diğer yüksek risk HPV pozitif grubu olarak sınıflandırıldı. Yaş, gravida, VKİ, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve sistemik hastalık varlığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. ($p=0.832$, $p=0.785$, $p=0.852$, $p=0.812$, $p=0.792$ ve $p=0.880$, sırasıyla). Hastaların demografik özellikleri Tablo-1 de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HPV 16/ 18 pozitif grup n:240	**Diğer yüksek risk HPV pozitif grup n:290**	**P değeri**
Yaş (yıl)	47.35±11.58	48.6±11.25	0.832
Gravida (n%)	3.5±1.2	3.7±1.3	0.785
VKİ (kg/m²)	25.4±1.8	25.6±1.6	0.852
Sigara kullanımı (n%)	42 (%17.5)	48 (%16.5)	0.812
Alkol kullanımı (n%)	12 (%5)	16 (%5.5)	0.792
Sistemik hastalık varlığı (n%)	28 (%11.6)	33 (%11.3)	0.880

Hastaların prekanseröz lezyon sonuçları n% olarak hesaplanarak karşılaştırıldı. VKİ, vücut kitle indeksi

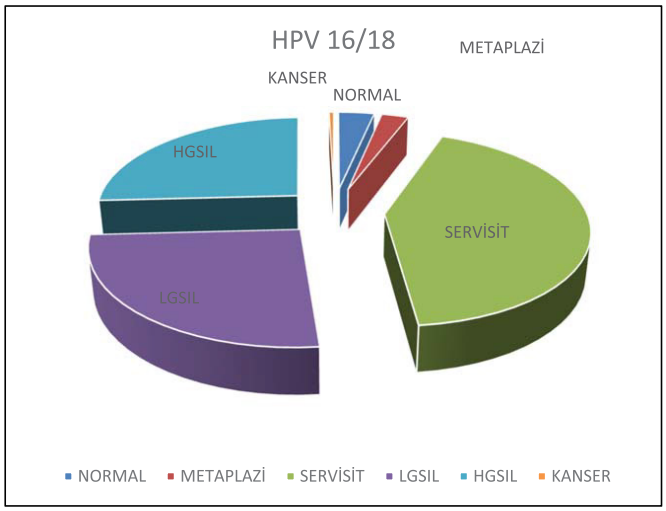
Tablo-2 ve Şekil-1' de hastaların histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması ve sonuçların dağılımı gösterilmiştir. LGSIL ve HGSIL oranı HPV 16/18 pozitif hasta grubunda diğer yüksek riskli gruba oranla anlamlı derecede yüksek olarak saptadı ($p=0.001$, $p=0.001$, sırasıyla). HPV16/18 pozitif grupta LGSIL oranını %25.8, HGSIL oranını %25.4 ve 1 hastada serviks kanseri tespit ettik. Oranlar her ne kadar HPV16/18 pozitif gruptaki kadar olmasa da diğer yüksek risk HPV pozitif grupta LGSIL oranını %19.6, HGSIL oranını %12.4 ve 1 hastada servikal kanser saptadık. Özellikle bu grupta sitoloji negatif iken yapılan kolposkopi ve biyopsi sonuçlarına göre %6.9 (20 hasta) gibi önemli bir oranda HGSIL saptandı. Servisit oranı diğer yüksek riskli HPV pozitif grubunda HPV 16/18 pozitif gruba oranla yüksek saptandı ($p=0.001$).

Tablo 2: Hastaların histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması

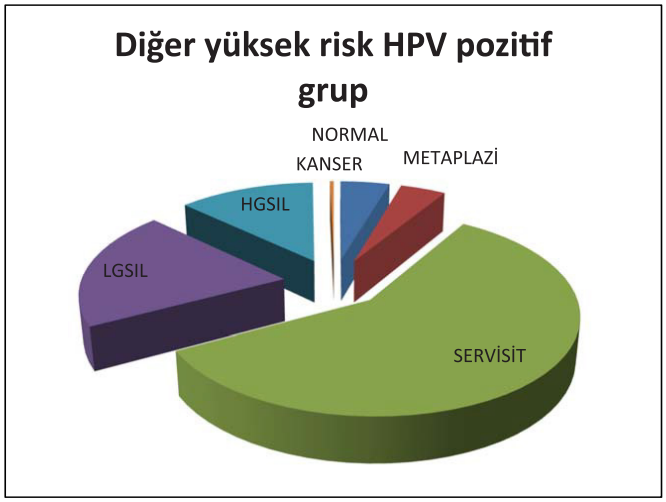
	HPV 16/ 18 pozitif grup n:240	**Diğer yüksek risk HPV pozitif grup n:290**	**P değeri**
Normal (n%)	8 (%3.33)	13 (%4.48)	0.752
Metaplazi (n%)	6 (%2.5)	12 (%4.13)	0.618
Servisit (n%)	102 (%42.5)	167 (%57.5)	0.001
LGSIL (n%)	62 (%25.8)	57 (%19.6)	0.001
HGSIL (n%)	61 (%25.4)	36 (%12.4)	0.001
Sitoloji normal iken histopatoloji: HGSIL	13 (%5.4)	20 (%6.9)	
Sitoloji anormal iken histopatoloji: HGSIL	48 (%20)	16 (%5.5)	
Servikal kanser (n%)	1 (%0.41)	1(%0.34)	NA

Hastaların prekanseröz lezyon sonuçları n% olarak hesaplanarak karşılaştırıldı. LGSIL, düşük dereceli skuamoz intrepitelyal lezyon; HGSIL, yüksek dereceli skuamoz intrepitelyal lezyon; NA, hesaplanamaz.

Şekil 1: Hastaların histopatolojik sonuçlarının dağılımı



Şekil 2: HPV 16/18 dışı gruptaki hastalarının histopatolojik sonuçlarının dağılımı



TARTIŞMA

Çalışmanın ana bulgusu, HPV 16/18 dışında diğer yüksek riskli HPV tiplerinin de servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser ile ilişkili olduğu ve diğer yüksek riskli HPV tipleri varlığında sitoloji negatif olsa bile kolposkopik incelemenin uygun bir yönetim olabileceğidir.

Serviks kanseri taraması ile servikal kanserin insidansı ve mortalitesi giderek azalmakta olup; tarama Papanicolaou (Pap) testi (sitoloji), yüksek riskli HPV testleri veya her ikisini birden içeren ko-test ile yapılabilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom ve adeno karsinom serviks kanserinin iki ana tipi olup tarama her iki tip için prekanseröz lezyonu ve erken evre kanseri tespit edebilmektedir. Prekürsörlerin ve erken evre hastalıkların tedavisi ile invaziv servikal kanserin gelişimi engellenmektedir.

Servikal sitolojide HGSIL tespit edilmesi veya HPV testi ile HPV 16/18'in tespiti, hastalığın progresyonunun önemli bir belirleyicisidir. HPV 16/18 pozitifliği yüksek dereceli servikal neoplazi riski ile ilişkili olup, kolposkopik inceleme ve gerekirse biyopsi bu hastaların yönetimindeki en önemli basamaktır.

Servikal sitoloji negatif veya önemi belirlenememiş atipik hücre (ASC-US) olsa bile, HPV 16/18 pozitifliği diğer testlerin yerine geçmelidir (6,7). Literatürde HPV 16/18 dışında diğer yüksek riskli HPV tipleri serviks kanseri için HPV16/18 kadar risk taşımadığı savunularak, sitoloji kolposkopiye izin vermedikçe, kolposkopi yerine sürekli aktif izlem önerilmektedir (8).

Çalışmamızda HPV16/18 pozitif grupta LGSIL oranını %25.8, HGSIL oranını %25.4 ve 1 hastada serviks kanseri tespit ettik. Oranlar her ne kadar HPV16/18 pozitif gruptaki kadar olmasa da diğer yüksek risk HPV pozitif grupta LGSIL oranını %19.6, HGSIL oranını %12.4 ve 1 hastada servikal kanser saptadık. Çoğu hastada LGSIL regresyon ile sonuçlanacaktır. Bansal N. Ve arkadaşlarının 680 hasta ile yaptıkları çalışmalarında histopatolojik olarak kanıtlanmış LGSIL olgularının 6 ayda %49 regrese olacağı, 1 yıl sonrasında %80 olguda regresyon olduğu ve sadece %4 hastada HGSIL'e progresyon bildirilmiştir (9). Mevcut durum HGSIL varlığında farklıdır. HGSIL için tahmini spontan regresyon oranı %32 ila 47 olup, tedavi edilmezse invaziv kansere progresyonun %12 ila 40 oranında olduğu bildirilmiştir (10-14). McCredie MR. ve ark. çalışmalarında histopatolojik olarak doğrulanmış HGSIL varlığında yakın takip edilen ve herhangi bir tedavi uygulanmayan hastalarda invaziv kansere progresyon 10 yılda %20 olup, yakın takip edilen ve uygun tedavi planlanan hastalarda progresyon %0,3 olarak raporlanmıştır. 30 yıllık süreye bakıldığında invaziv kansere progresyon %0,7' ye karşı %31 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında diğer yüksek tip HPV pozitif hasta grubunda %12.4 oranında (290/36) HGSIL tespit ettik. Bu 36 hastanın 20 tanesinde sitoloji negatif (%6.9) ve 16 tanesinde (%5.5) ise sitoloji pozitif idi. Her ne kadar HPV16/18 servikal kanserin en sık nedenleri olsa da çalışmamızın sonuçları diğer yüksek riskli HPV tipleri varlığında kolposkopik inceleme ve gerektiğinde histopatolojik incelemenin de prekanseröz lezyonları tespit etmede önemli olduğunu göstermektedir. Diğer yüksek riskli HPV pozitif grupta sitoloji negatif olduğu halde histopatolojik olarak HGSIL tespit edilen 20 hastanın kolposkopik incelemeleri ve gerekli biyopsileri yapılmamış ve tanı almamış olsalar idi; belki de 10 yıllık süre içerisinde sadece bu hastalarda 2-8'i invaziv kansere ilerleyecekti. Mevcut durumu toplum geneli için düşünecek olursak sayının çok yüksek değerlere ulaşacağı açıktır.

SONUÇ

Diğer yüksek riskli HPV pozitifliği her ne kadar HPV 16/18 kadar olmasa da servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser ile ilişkili olup mevcut hastaların kolposkopi bulunan kliniklere ileri araştırma amaçlı yönlendirilmesinin uygun bir yönetim olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J ClinPathol 2002;55:244-65.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2010 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: IARC; 2014.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 2011;61:69-90.
4. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecula rmarkers of cervical dysplasia and carcinoma. Cancer 2007;111: 1-12.

5. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010;11:1048-56.
6. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia, FA et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol 2015;136:178.
7. Einstein MH, Garcia FA, Mitchell AL, Day SP. Age-stratified performance of the Cervista HPV 16/18 genotyping test in women with ASC-US cytology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:1185-89.
8. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;110:4-7
9. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. Anti Cancer Res 2008;28:1763-66.
10. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, et al. HPV infection and number of life time sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. Br J Cancer 2003;89:1062.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol 2005;106:645.
12. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. Br J Cancer 1989;60:132.
13. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet 2004;364:249-56.
14. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohor tstudy. Lancet Oncol 2008;9:425-34.