

Servikal Sitoloji Normal, Hpv 16 ve 18 Genotipi Dışı Hpv Enfeksiyonu Bulunan Hastalardaki Kolposkopi Sonuçları

Colposcopy Results In Patients with Cervical Cytology Normal and Hpv 16 And 18 Non-Genotype Hpv Infection

H. Öztürk Şahin¹, Beril Gürlek¹, Halit Arslan²

ÖZET

Amaç: Literatürdeki güncel gelişmeler, normal sitolojide bulunan HPV (Human Papilloma Virus) tip 16 ve 18 dışındaki genotiplerde servikal intraepitelyal lezyon (SIL) görülme risk analizi çalışmalarına önem kazandırmıştır. Bu çalışmada bu hasta grubunda yapılan kolposkopik biopsi sonuçlarını incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Mayıs 2016-2018 tarihleri arasında servikal sitolojisi normal olup, tekli yada çoklu HPV enfeksiyonu bulunmasına göre kategorize edilen 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV (hr-HPV) pozitifliği bulunan 104 hasta dahil edildi. Tüm hastalardan histolojik tanı için kolposkopi eşliğinde biopsi alındı. Sitolojik inceleme Bethesda metodu ile klasifiye edilirken, HPV DNA analizi Hybrid Capture 2 yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Yüzdört hastamızın 59'unda (%56,7) displazi saptanmazken, 33'ünde (%31,7) CIN1, 12'sinde (%11,5) ≥CIN 2 saptandı. Çoklu HPV enfeksiyonunun SIL riskini arttırmadığı görüldü. ≥CIN 2 saptanan 12 vakamızın 8'i (%66,6) HPV 31 genotipinde idi.

Sonuç: HPV genotiplerinin risk skorlama çalışmaları, normal sitolojisi bulunan hastalarda doğrudan kolposkopiye refere edilecek hastaların triajını değiştirebilir.

Anahtar sözcükler: 16/18 Dışı HPV, Normal sitoloji, Kolposkopi

ABSTRACT

Aim: Current developments in the literature have gained importance for the risk analysis studies of cervical intraepithelial lesion (CIL) in genotypes other than HPV types 16 and 18 found in normal cytology.

Materials and Methods: In our study, 104 patients with non-16 and 18 high-risk HPV (hr-HPV) positivity, with normal cervical cytology between May 2016-2018 and categorized according to the presence of single or multiple HPV infections, were included. Colposcopy-guided biopsy was performed for histological diagnosis from all patients.

Results: Dysplasia was not detected in 59 (56.7%) of 104 patients, whereas CIN1 was detected in 33 patients (31.7%) and CIN2 was detected in 12 patients (11.5%) It was understood that multiple HPV infection did not increase the risk of CIL. 8 of 12 cases (66.6%) were of HPV 31 genotype.

Discussion: Risk scoring studies of HPV genotypes may change the triage of patients to be referred directly to colposcopy in patients with normal cytology

Keywords: Colposcopy, normal cytology, non-genotype HPV 16 and 18

Geliş Tarihi: 25/05/2019

Kabul Tarihi: 27/05/2019

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Çanakkale

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Rize

İletişim: Dr. H. Öztürk Şahin

Adres: Barbaros Mahallesi Prof. Dr. Sevim BULUÇ Sokak Terzioğlu Yerleşkesi A Blok No:2 B Blok No:4 Çanakkale

Tel: 0505 520 25 55

E-posta: ozturksahin@comu.edu.tr

Giriş

Servikal kanser dünyada 2.sıklıkta görülen kanserdir (1). HPV (Human Papilloma Virus) enfeksiyonları nerdeyse tüm servikal kanserlerle ilişkili bulunmuştur (2). Birçok klinik çalışmada HPV testinin sitolojik bazı taramaya göre servikal kanser ve pre kanseröz lezyonların tespitinde daha sensitif olduğu bulunmuştur (3,4). Tanıdaki objektifliğin yüksekliği, tarama intervallerinin daha uzun olması sebebiyle HPV testi birçok ülkede primer servikal kanser tarama metodu olmuştur (5). Sadece sitolojisi normal hastalarda, sitolojisi normal olup HPV pozitif saptanmışlara göre CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) 3 gelişme riski daha azdır. Bu yüzden ASCCP(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) normal sitolojisi olup HPV pozitif hastaları ya 1 yıl sonra co-test yada hemen HPV genotiplerini önermektedir (6). Ancak HPV testinin spesifitesi \geq CIN 2' de sitolojiden %2-5 daha azdır (7,8.)

Tek başına HPV 16 tüm servikal kanserlerin yaklaşık yarısından, HPV 18 ise %20 sinden sorumludur (9-14). Bu yüzden servikal kanser tarama programlarında hastalığın tespiti ve kolposkopiye refere edilmesinde HPV 16 ve 18 baz alınırken, diğer HPV tiplerinde triajda sitoloji önem kazanmaktadır (15,16). Ancak son yapılan epidemiyolojik veriler HPV 31,33,52 ve 58 gibi genotiplerin sitolojiden bağımsız olarak \geq CIN 3 riskinin HPV 18'den daha fazla olduğu bulunmuştur (17).

Bizde çalışmamızda servikal sitolojisi normal olup HPV 16 ve 18 dışındaki genotiplerde yaptığımız kolposkopi ve biopsi sonuçlarını derledik.

Gereç ve Yöntemler

Mayıs 2016 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde histolojik örneklemi yapılmış olan , sitoloji negatif/HPV 16,18 dışı genotipde pozitif olan vakalar retrospektif olarak incelendi.

Hastanemizde servikal kanser tarama programında alınan sitolojik örnekler Ulusal Halk Sağlığı laboratuvarında incelenmektedir. Alınan 2 örneğin ilki servikal

brush ile cam slide yayılarak konvansiyonel sitoloji ile, 2.örnek farklı servikal brush ile alınıp 5 cc lik standart Transport Medium içinde HPV DNA analizi için gönderilmektedir. Hybrid Capture 2 (Qiagen) ile HPV pozitif bulunan örneklerden CLART kit (Genomica) ile genotip tayini yapılmaktadır.

Servikal sitolojiden bağımsız olarak tüm HPV pozitifliklerinde kolposkopik inceleme yapıldı. Leica M60(Almanya) kolposkop cihazı ile %4'lük asetik asit uygulaması ile yaptığımız kolposkopi sonuçları ile, sitolojisi normal olup HPV 16 ve 18 dışı HPV pozitifliği bulunan yaşları 30 ila 64 arasında değişen, histolojik tanısı olan 104 hasta çalışmaya dahil edildi. Kolposkopik muayenesi normal olarak değerlendirilen ya da SCJ (Squamous Columnar Junction; Skuamo Kolumnar Bileşke) görülmeyen hastalara da histolojik örnek amacı ile ECC (Endoservikal Küretaj) yapıldı.HPV 16 ve 18 dışında kalan 12 yüksek riskli HPV (hrHPV) 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 ve 68' idi.

Çalışmamız Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığından 4046587-000-55 kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Sonuçlar

Yüz dört hastamızın ortalama yaşı 44,58 idi. 69 tanesi tekli (%66,3), 35 tanesi çoklu (%33,6) HPV enfeksiyonu mevcuttu. Tekli ve çoklu HPV' lerin yaş ortalaması sırasıyla 46,4 ve 41,0 olarak bulundu. Yüz dört hastanın 59'unda (%56,7) kolposkopik biopsi sonucu normal histolojide bulunurken, 33'ünde CIN 1(%31,7),12'inde \geq CIN 2 (%11,5) saptandı. Hastaların yaş ortalamaları ve tekli/çoklu HPV dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Saptadığımız 12 yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin 8'inde HPV 31 pozitifliği (%66,6) mevcutken kalanları 2'şerli olarak HPV 33 ve HPV 58 paylaştı (Şekil 1).

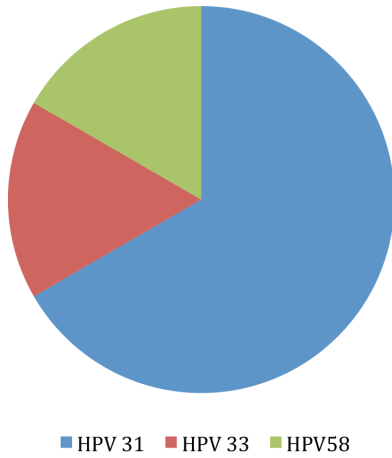
Sonuçlar

ASCCP klavuzuna göre sitolojisi normal olup HPV pozitif saptanan hastalarda iki yol izlenebilir. Bir yıl

Tablo. Sitolojisi negatif, tekli ya da çoklu 16/18 dışı HPV pozitif hastaların kolposkopi sonuçları

	Yaş Ort. (yıl)	HPV tekli	HPV çoklu	Toplam (%)
Normal	43,47	39	20	59 (%56,7)
CIN 1	44,09	22	11	33 (%31,7)
CIN2-3	45,75	8	4	12 (%11,5)

Ort:Ortalama,CIN:Servikal intraepitelyal neoplazi



Şekil 1. ≥CIN 2 Hastalarının HPV genotip dağılımı.

sonra co-test yapılması ya da HPV genotipleme yapılarak HPV 16 ve 18 saptanan hastaların direk kolposkopiye refere edilmesi, saptanmayanlarda ise 12 ay sonra co-test yapılması şeklinde özetlenebilir (6). Özellikle genç kadınlarda insidansı yüksek bulunan birçok HPV enfeksiyonu spontan regrese olur. Bu nedenle kısa dönemde yüksek dereceli lezyon gelişme riski anormal sitolojiye ve HPV pozitifliğine sahip hastalarda, sitolojisi normal olup HPV pozitif saptanmış hastalardan çok daha yüksektir.(18)Ancak unutulmamalı ki servikal pap smear testinin yanlış negatifliği %15-65 arasında değişebilir.(19)

HPV 16 normal sitolojilerde yüksek grade'li servikal lezyon oluşturan en sık genotiptir (20-26). HPV 16 ve 18'in ≥HGSIL riski diğer genotiplere göre daha yüksek bulunmuştur (27). Karaca ve arkadaşları sitolojisi normal bulunup HPV 16 saptanan hastalarda ≥ CIN 2 saptanma riskini %8,5 olarak verirken , 16 ve 18 dışı HPV pozitifliğinde bu oranı sadece %1,1 olarak vermiştir.(28)Ancak son yapılan çalışmalar 16 ve 18 dışındaki birkaç genotipin önem kazanmasına neden olmuştur. Stoler ve ark. ≥CIN 2 gelişiminde HPV 16 ve 31' in sırasıyla %11,2 ve %7,5 ile en yüksek riske sahip olduğunu, HPV 18'in ise sadece %2,9 ile orta derecedeki bir risk kategorisine sahip olduğunu vurgulamıştır (29). Yine ATHENA çalışmasında HPV 18'in ≥CIN 2 gelişiminde 3.yada 4.risk sıralamasında olduğu belirtilmiştir (22).

Birçok ABD ve Avrupa çalışmasında da HPV 16' nın ardından HPV 33 ün ≥CIN 2 gelişiminde 2.en sık genotip olduğu vurgulanmıştır (20,21,23,25,26).

Bizde çalışmamızda sitolojisi normal bulunup 16,18 dışı HPV enfeksiyonu sahip hastaların 12' sinde ≥CIN 2 tespit ettik (%11,5) ve bu hastaların 8'inde HPV 31 pozitifliği mevcuttu.

Bütün bu sonuçlar, coğrafi farklılıklarda araştırılan HPV tip prevalans ve genotip risk skorlaması çalışmalarını belki de önümüzdeki süreçte kolposkopi'ye refere edilecek HPV genotip triajini değiştirebilecektir.

Kaynaklar

1. H. zur Hausen . Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application Nature Rev Cancer, 2 (2002), pp. 350-392
2. National Cancer Institute at the National Institutes of Health (2018): Cervical Cancer Screening. [https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq#link/_133_toc].
3. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancerscreening. Int J Cancer. 2006;119:1095-1101
4. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding humanpapillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer.Vaccine. 2012;30:F88-F99.
5. L.S. Massad, M.H. Einstein, W.K. Huh,et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors J. Low. Genit. Tract Dis., 17 (2013), pp. S1-s27
6. Franco E, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisitionand clearance of cervical human papillomavirus infection in womenfrom a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis. 1999; 180:1415-1423
7. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at recruitmentfrom a randomized controlled trial comparing human papillomavirustesting alone with conventional cytology as the primary cervicalcancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:492-501.
8. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequentcervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women withcervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy anddirected biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188:1406.
9. W.C. Reeves, L.A. Brinton, M. Garcia, M.M. Brenes Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America N Engl J Med, 320 (22) (1989), pp. 1437-1441
10. F.X. Bosch, N. Munoz, S.D. Sanjose, et al .Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain Int J Cancer, 52 (1992), pp. 750-758
11. Eluf-Neto, M. Booth, N. Munoz,et al .Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil Br J Cancer, 69 (1994), pp. 114-119

12. M.T. Kouri, S. Morsberger, A. Carrillo, et al. HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes *Gynaecol Oncol*, 70 (1998), pp. 115-120
13. S. Chinchareon, R. Herrero, N. Munoz, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case control study *J Natl Cancer Inst*, 90 (1) (1998), pp. 50-57
14. F.X. Bosch, N. Munoz, S.D. Sanjose Human papillomavirus and the other risk factors for cervical cancer *Biomed Pharmacother*, 51 (1997), pp. 268-275
15. W.K. Huh, K.A. Ault, D. Chelmow, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 19 (2015), pp. 91-96
16. P.E. Castle, M.H. Stoler, T.C. Wright Jr., A. Sharma, T.L. Wright, C.M. Behrens Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study *Lancet Oncol.*, 12 (2011), pp. 880-890
17. H.A. Katki, M. Schiffman, P.E. Castle, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and pap cotesting into cervical screening and management guidelines *J. Low. Genit. Tract Dis.*, 17 (2013), pp. S28-S35
18. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:672Y82
19. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, et al (2016). Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening. *PLoS One*, 11, e0161403.
20. J. Berkhof, N.W. Bulkman, M.C. Bleeker, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research*, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 15 (2006), pp. 1268-1273
21. S.K. Kjaer, K. Frederiksen, C. Munk, T. Iftner Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence *J. Natl. Cancer Inst.*, 102 (2010), pp. 1478-1488
22. J. Monsonogo, J.T. Cox, C. Behrens, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial *Gynecol. Oncol.*, 137 (2015), pp. 47-54
23. M. Schiffman, R.D. Burk, S. Boyle, et al. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results *J. Clin. Microbiol.*, 53 (2015), pp. 52-59
24. M. Schiffman, N. Hyun, T.R. Raine-Bennett, et al. A cohort study of cervical screening using partial HPV typing and cytology triage *Int. J. Cancer*, 139 (2016), pp. 2606-2615
25. L.T. Thomsen, K. Frederiksen, C. Munk, J. Junge, T. Iftner, S.K. Kjaer Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology *Int. J. Cancer*, 137 (2015), pp. 193-203
26. C.M. Wheeler, W.C. Hunt, J. Cuzick, E. Langsfeld, M. Robertson, P.E. Castle The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: a population-based study of opportunistic cervical screening in the United States *Int. J. Cancer*, 135 (2014), pp. 624-634
27. Aydoğmuş H, Aydoğmuş S. Comparison of Colposcopic Biopsy Results of Patients Who have Cytomorphological Normal but HPV 16-18 or Other High-Risk HPV Subtypes Positive. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Feb 26;20(2):417-420.
28. Karaca İ, Öztürk M, Comba C, et al. Immediate biopsy of cytology-negative and non-HPV-16/18 oncogenic types positive patients. *Diagnostic Cytopathology*. 2018;46:326-330.
29. Stoler MH, Wright TC Jr, Parvu V, Yanson K, Cooper CK, Andrews J. Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥25 years of age, with NILM cytology. *Gynecol Oncol*. 2019 Apr;153(1):26-33.