

## **HPV 16 veya HPV 18 pozitif hastalarda servikal sitoloji ile final patoloji sonuçları arasındaki ilişkinin analizi: Tersiyer merkez deneyimi**

### **Özet**

**Amaç:** Ulusal tarama programı kapsamında kliniğimize başvuran HPV 16 veya HPV 18 pozitif hastaların sitoloji ve patoloji sonuçlarını analiz etmek.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında Jinekolojik Onkoloji Kliniği'mize başvuran HPV 16 veya HPV 18 pozitif olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Biopsi, endoservikal küretaj veya eksizyonel işlem sonuçlarından elde edilen en yüksek dereceli lezyon final patoloji olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 720 hastanın yaş ortalaması  $41.96 \pm 8.67$ , parite ortalaması  $2.39 \pm 1.58$  idi. Hastaların 132 tanesi (%18.3) menopozdayken, 588 (%81.7) tanesi premenopozaldi. Yüz otuz sekiz hastanın (%19.2) smear sonuçlarına ulaşamadı. Ulaşılan smear sonuçları; 398 hastanın (%55.3) normal veya inflamasyon, 36 hastanın (%5) yetersiz, 91 hastanın (%12.6) ASCUS, 36 hastanın (%5) LGSIL, 11 hastanın (%1.5) ASC-H, 4 hastanın HGSIL (%0.6), 6 hastanın AGC (%0.8) idi. Final patolojide CIN 2+ lezyona neden olan anormal smear sonuçlarının dağılımı; ASCUS: 23 (%25.3), LGSIL: 13 (%36.1), ASC-H: 6 (%54.5), HGSIL: 4 (%100), AGC: 2 (%33.3) idi. HPV 16 veya 18 pozitif olan hastalardan anormal sitolojisi olanlarda, sitolojisi normal olanlara göre daha fazla CIN 2+ lezyon saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (48 (%32.4) vs 60 (%15.1), OR:2.7 (1.74-4.2),  $p < 0.001$ ). Smear testi CIN 2+ lezyonların 60'ında (%55.6), invaziv kanserlerin ise 3 'ünde (%75) negatif olarak raporlanmıştı .

**Sonuç:** Sonuçlarımız HPV 16 veya 18 pozitif hastalarda sitoloji normal olsa bile kolposkopik değerlendirme yapılması görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HPV; HPV DNA taraması; serviks kanseri

## **Analysis of the Relationship Between Cervical Cytology and Final Pathology Results in HPV 16 or HPV 18 Positive Patients: A Tertiary Center Experience**

### **Abstract**

**Objective:** To analyse the cytology and pathology results of HPV 16 or HPV 18 positive patients referred to our clinic as part of the national screening program.

**Material and Methods:** Data of patients with HPV 16 or HPV 18 positive who were referred to our Gynecologic Oncology Clinic between January 2014 and May 2017 were retrospectively reviewed. All patients underwent colposcopy. The highest grade lesion obtained from biopsy, endocervical curettage or excisional procedure results was accepted as the final pathology.

**Results:** The mean age of the 720 patients included in the study was  $41.96 \pm 8.67$ , and the parity average was  $2.39 \pm 1.58$ . One hundred and thirty-two of them (18.3%) were menopausal, and 588 (81.7%) were premenopausal. The smear results of 138 patients could not be reached. Reached smear results were; normal or inflammation in 39 patients (55.3%), insufficient in 36 patients (5%), ASCUS in 91 patients (12.6%), LGSIL in 36 patients (5%), ASC-H in 11 patients (1.5%), HGSIL in 4 patients (0.6%), and AGC in 6 patients (0.8%). Distribution of abnormal smear results that cause CIN 2+ lesion in the final pathology were; ASCUS: 23 (25.3%), LGSIL: 13 (36.1%), ASC-H: 6 (54.5%), HGSIL: 4 (100%) and AGC: 2 (33.3%). More CIN 2+ lesions were detected in cases with abnormal cytology than those with normal cytology who are positive for HPV 16 or 18, and this difference was statistically significant (48 (32.4%) vs 60 (15.1%), OR: 2.7 ),  $p < 0.01$ ). The smear test was reported negative in 60 (55.6%) patients with CIN 2+, and three patients (75%) of the invasive cancers.

**Conclusion:** Our results support the idea of performing colposcopic evaluation even if the cytology is normal in HPV 16 or 18 positive patients.

**Keywords:** HPV; HPV DNA screening; cervical cancer

## Giriş

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda görülen en sık üçüncü kanserdir [1]. Sexüel aktif kadınların %80'inden fazlası yaşamlarının bir döneminde genital human papilloma virüsü (HPV) ile enfekte olmaktadır. Genital HPV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir ve 1-2 yıl içerisinde vücuttan temizlenmektedir [2]. Serviks kanseri gelişimi için yüksek riskli HPV (hrHPV) tiplerinden biri ile persistan enfeksiyon gereklidir ve serviks kanserlerinin %99.7'sinde hrHPV saptanmaktadır [3]. Yüksek-risk özelliği taşıyan 14 HPV tipi olmasına rağmen serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde HPV 16 ve HPV 18 rol oynamaktadır [4]. HPV enfeksiyonundan kansere ilerleme süreci yavaş olduğu için serviks kanserinin tarama programları ile önlenmesi mümkündür [2].

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) ve Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) serviks kanseri taraması için 30 yaşından önce her üç yılda bir smear testi, 30 yaşın üstünde her beş yılda bir smear testi ve HPV-DNA testi (kotest) önermektedir [5]. Primer HPV taraması ise son yıllarda giderek popüler hale gelmeye başlamış ve çeşitli ülkelerde kullanılmaya başlanmıştır [6]. Primer HPV tarama testleri sonucunda tip 16 veya tip 18 pozitif çıkan hastalar smear sonucundan bağımsız olarak kolposkopik incelemeye alınmaktadır. Diğer yüksek riskli HPV pozitif hastalara anormal sitoloji varlığında kolposkopi, normal sitoloji varlığında ise 1 yıl sonra kotest önerilmektedir [7].



## Sonuçlar

Çalışmaya 720 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $41.96 \pm 8.67$  idi. Hastaların parite ortalamaları  $2.39 \pm 1.58$  idi. Ortanca parite sayısı 2 (0-12) idi. Hastaların 132 tanesi (%18.3) menopozdayken, 588 (%81.7) tanesi premenopozaldi.

Hastaların tümünde HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği vardı. Yüz otuz sekiz hastanın (%19.2) smear sonuçlarına ulaşamadı. Ulaşılan smear sonuçları; 398 hastanın (%55.3) normal veya inflamasyon, 36 hastanın (%5) yetersiz, 91 hastanın (%12.6) ASCUS, 36 hastanın (%5) LGSIL, 11 hastanın (%1.5) ASC-H, 4 hastanın HGSIL (%0.6), 6 hastanın AGC (%0.8) idi. Tüm hastalara kolposkopi yapıldı. İki yüz on dört hastanın kolposkopisi yetersiz (%29.7), 506 hastanın ise yeterli (%70.3) idi. Hastaların 316'sında (%43.9) kolposkopide lezyon izlenmedi. Kolposkopide 294 hastada (%40.9) asetobeyaz epitel, 36 hastada (%5) mozaizm, 62 hastada (%8.6) punktuasyon, 10 hastada (%1.4) atipik damarlanma, 2 hastada (%0.3) lökoplaki saptandı. Kolposkopide lezyon izlenen alanlardan biopsi yapıldı. Hastaların 610 tanesine (%84.7) ECC yapılırken, 110 tanesine (%15.3) ise yapılmadı. Yüz otuz dört hastaya eksizyonel işlem (84 (%62.7) LEEP, 50 (%37.3) soğuk konizasyon) uygulandı. Bu 134 hastanın 132'sinde servikal intraepitelyal neoplazi 2 ve üzeri (CIN 2+) lezyon varken, 2'sinde smear-biopsi uyumsuzluğu vardı. Dört hastada invaziv kanser saptandı. Bu hastalardan 3'üne kliniğimizde radikal histerektomi uygulandı. Bir hasta ise tedavisi için başka bir kliniğe başvurdu.

Hastaların smear sonuçlarıyla biopsi, ECC veya eksizyonel prosedür ile elde edilen final patoloji sonuçları arasındaki ilişki Tablo 1 'de gösterilmiştir. Final patolojide CIN 2+ lezyona neden olan anormal smear sonuçlarının dağılımı; ASCUS: 23 (%25.3), LGSIL: 13 (%36.1), ASC-H: 6 (%54.5), HGSIL: 4 (%100), AGC: 2 (%33.3) idi. HPV 16 veya 18 pozitif olan hastalardan anormal sitolojisi olanlarda, sitolojisi normal olanlara göre daha fazla CIN 2+ lezyon saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (48 (%32.4) vs 60 (%15.1) , OR:2.7 (1.74-4.2),  $p < 0.001$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Serviks kanseri taramasında en sık kullanılan yöntem olan smear testinin Papanikolau tarafından tanımlanması ile prekürsör lezyonların erken saptanması sağlanmış ve bunun sonucunda serviks kanseri insidansında anlamlı derecede azalma görülmüştür [8]. Pap smear testinin bu tarihsel başarısına rağmen son yıllarda serviks kanseri insidansının azalma hızında bir plato görülmektedir [9]. Serviks kanseri persistan HPV enfeksiyonu ile gelişmektedir. Bulaş sonrası serviks kanseri gelişimi için 5-10 yıl gerekir ve bu geniş zaman aralığı persistan HPV enfeksiyonlarının tespiti için ortaya bir fırsat sunmaktadır [10]. Bir çok çalışma smear testine eşlik eden HPV testinin (kotest) serviks kanseri taramasının duyarlılığını arttırdığını tespit etmiştir [5,6,11]. HPV testinin serviks kanserinde primer tarama yöntemi olarak

kullanılmasının ise koteste göre daha duyarlı veya eşdeğer olduğu bildirilmiştir [9,12,13]. Amerikan Gıda ve İlaç Yöneticiliği (FDA) yakın zamanda HPV'nin primer tarama yöntemi olarak kullanımını kabul etmiştir [14]

Primer HPV taramasını sitolojik taramaya göre serviks kanserini %60-70 oranında daha fazla önlemektedir. Bu nedenle birçok gelişmiş ülke primer HPV taramasının uygulanması yolunda girişimlerde bulunmaktadır [6]. Türkiye, gurur verici bir şekilde, primer HPV taramasının uygulandığı öncü ülkelerden birisi olmuştur. 2014 yılında Kanser Daire Başkanlığı tarafından başlatılan Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı ile 30 ile 65 yaş arası kadınların primer HPV testi ile taranmasına başlanılmıştır [15]. Bu yaş grubunda bulunan kadınlar Aile Sağlığı Merkezleri veya Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkez'leri (KETEM) tarafından aranarak HPV taraması için davet edilmektedir. Tarama programına katılan her kadından daha önceden Sağlık Bakanlığı tarafından yetiştirilen elemanlar tarafından 2 adet servikal örnekleme alınmakta ve Ulusal HPV Laboratuvarı'na gönderilmektedir. HPV DNA testi negatif gelen hastalar 5 yıl sonra kontrole çağrılmaktadır. HPV-DNA testi pozitif gelen hastalara ise refleks sitoloji ve genotiplendirme yapılmaktadır. Ülkemizde tarama oranları HPV bazlı taramada önceden uygulanan sitoloji bazlı taramaya göre 5-6 kat oranında artmıştır [15].

Hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Polikliniği Sağlık Bakanlığı tarafından refere hastaların yönlendirildiği merkezlerden birisi olarak seçilmiştir. Tarama programı kapsamında polikliniğe gelen hastalardan endikasyonu olanlara kolposkopi işlemi yapılmaktadır. Yüksek risk özelliği taşıyan 14 HPV tipi olmasına rağmen serviks kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde HPV 16 ve HPV 18 rol oynamaktadır [4]. Bu nedenle tarama programında HPV 16 veya HPV 18 pozitif olan hastalara sitoloji sonucundan bağımsız olarak kolposkopi önerilmektedir [15]. Kliniğimize refere edilen ve HPV 16 veya HPV 18 içeren bu yüksek risk grubunu analiz etmek bu çalışmadaki temel amacımızdı.

Çalışmamızda smear testine ulaşılamayan ve yetersiz smear testi olan hastalar dışlandığında 108 hastada CIN 2+ lezyon olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Eğer yalnız smear testi ile tarama yapılırdı bu 108 hastanın sadece 48 tanesinde (%44.4) CIN 2+ lezyon saptanabilecek, 60 tanesi (%55.6) ise normal olarak değerlendirilecekti. İnvaziv kanser saptanan 4 hastadan 1'inde smear testine ulaşılamazken, 3 hastada ise smear testi normal veya inflamasyon olarak rapor edilmişti. Sadece smear testi invaziv kanserli hastaların en az %75'ini saptamada yetersiz kalmıştır. HPV 16 veya HPV 18 pozitifliğine eşlik eden ASCUS ve üzeri anormal sitolojisi olan hastalarda, sitolojisi normal olanlara göre %47 oranında daha fazla CIN 2+ lezyon tespit edildi. (48 (%32.4) vs 60 (%15.1) , OR:2.7 (1.74-4.2), p<0.001) (Tablo 2). Bu bulgularımız literatürdeki konuyla ilgili en önemli çalışmalardan biri olan ATHENA çalışmasına benzerdir [12].

Gültekin ve arkadaşları Aralık 2017'de Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı kapsamında taranan ilk 1 milyon kadının verilerini yayınlamıştır [16]. Buna göre ülke

çapında kolposkopi yapılan hastaların %92'sine eksizyonel işlem uygulanmıştır. Bu yüksek oran ülke genelinde yapılan kolposkopik değerlendirmelerin kalitesinin düşük olduğunu göstermektedir [15]. Bu oran çalışmamızda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%91.2 vs %18.6,  $p<0.001$ ). Kliniğimizin kolposkopi konusunda deneyimli olması kolposkopi sonrası eksizyonel işlem oranlarımızın düşük olmasını (%18.6) açıklayabilir. Çalışmamızda 720 hastanın 136'sında (%35.9) CIN 2+ lezyon saptanmıştır. Gültekin çalışmasında ülke çapında kolposkopi yapılan 3499 hastanın 806'sında (%23) CIN 2+ lezyon tespit edilmiştir. Bu farklılık bizim çalışmamızın sadece HPV 16/18 grubunda yapılması, Gültekin çalışmasında ise sitolojik anomaliye eşlik eden diğer HPV tiplerine (HPV 16/18 harici) sahip kadınların da verilerinin değerlendirilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın sonuçları güncel literatür ile uyumluluk göstermektedir. HPV 16 veya 18 pozitifliği olan hastalarda ASCUS veya üzeri anormal sitoloji eşlik etmesi durumunda CIN2+ lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmektedir. Fakat smear testi normal olan 60 (%15.1) hastada CIN 2+ lezyon görülmesi ve bunlardan 3'ünün invaziv kanser olması; HPV bazlı ulusal tarama programında tip 16 veya tip 18 pozitifliğinin sitolojiden bağımsız olarak kolposkopi endikasyonu olmasını haklı çıkarmaktadır.

## Referanslar

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5): F12-F23.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S, Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370 [9590]:890-907.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189 (1):12-19.
4. 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;11:1048-1056.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:175–204.
6. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arybn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of 4 European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524-532.

7. 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;136:178–82.
8. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS One*. 2010;5:e9584.
9. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:46.e41-46.e11.
10. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015;6:281–90.
11. Lee S, Kim JW, Hong JH et al. Clinical significance of HPV DNA cotesting in Korean women with ASCUS or ASC-H. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:1058–1062.
12. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015; 136:189-197.
13. Tracht J, Wrenn A, Eltoum IE. Primary HPV testing verification: a retrospective ad-hoc analysis of screening algorithms on women doubly tested for cytology and HPV. *Diagn Cytopathol*. 2017;45:580-586.
14. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening. Silver Spring, MD: FDA; 2014. Available at: [www.eve-medical.com/fda-approves-first-human-papillomavirus-test-for-primary-cervical-cancer-screening/](http://www.eve-medical.com/fda-approves-first-human-papillomavirus-test-for-primary-cervical-cancer-screening/). Accessed January 1, 2018.
15. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018;142(9):1952-1958.

**Tablo 1: HPV 16 veya HPV 18 pozitif olguların sitoloji ve patoloji bulguları**

	<b>Displazi yok (n=495)</b>	<b>CIN 1 (n=89)</b>	<b>CIN 2 (n=50)</b>	<b>CIN 3 (n=73)</b>	<b>İn situ kanser (n=9)</b>	<b>İnvaziv kanser (n=4)</b>	<b>Total (720)</b>
<b>Smear yok n (%)</b>	100 (72.5)	20 (14.5)	7 (5.1)	10 (7.2)	0	1 (0.7)	138
<b>Yetersiz n (%)</b>	21 (58.3)	5 (13.8)	3 (8.3)	4 (11.1)	3 (8.3)	0	36
<b>Normal/ İnflamasyon n (%)</b>	297 (74.6)	41 (10.3)	23 (5.8)	30 (7.5)	4 (1)	3 (0.8)	398
<b>ASCUS n (%)</b>	58 (63.7)	10 (11)	9 (9.9)	13 (14.2)	1 (1.1)	0	91
<b>LGSIL n (%)</b>	13 (36.1)	10 (27.8)	4 (11.1)	9 (25)	0	0	36
<b>ASC-H n (%)</b>	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (9)	0	11
<b>HGSIL n (%)</b>	0	0	2 (50)	2 (50)	0	0	4
<b>AGC n (%)</b>	3 (50)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	6



**Tablo 2: HPV 16 veya HPV 18 pozitif olgularda anormal smear testi ile CIN 2+ hastalık arasındaki ilişki**

		CIN 2+ Hastalık			
		Var	Yok	Total	<i>P</i>
Anormal Servikal Sitoloji*	Var	48 (32,4)	100 (67,6)	108	<i>&lt;0,01</i>
	Yok	60 (15,1)	338 (84,9)	398	
	Total	108	438	546	