

Kanser erken teşhis ve tarama eğitim merkezleri (KETEM)'ne başvuran kadınlarda human papillomavirüs (HPV) sıklığının değerlendirilmesi ve genotiplerin analizi

Evaluation of the frequency of human papillomavirus (HPV) in women admitted to cancer early diagnosis and screening training centers (KETEM) and analysis of HPV genotypes

Özgür KAN¹, Ümit GÖRKEM¹, Ahmet BARIŞ², Özgür KOÇAK¹, Cihan TOĞRUL¹, Engin YILDIRIM¹

ÖZET

Amaç: Serviks kanseri Türkiye'de en sık görülen jinekolojik kanserler arasındadır. Human papillomavirüs (HPV) genotipleri ile servikal maligniteler arasında kuvvetli bir neden sonuç ilişkisi mevcuttur ve bölgeler arasında bu genotiplerin dağılımı farklılıklar göstermektedir. HPV dağılımı üzerine yapılmış popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmaların eksikliği sebebiyle prevalans ile ilgili veriler kısıtlıdır. Çalışmanın amacı, Çorum ilindeki human papillomavirüs (HPV) pozitiflik oranlarının ve yüksek riskli HPV tiplerinin dağılımlarının incelenerek Türkiye genelinde HPV haritası çıkarılmasıdır.

Yöntem: Çorum ili Kanser Erken Teşhis ve Tarama Eğitim Merkezleri (KETEM)'ne, Ağustos 2014 ile Ocak 2018 yılları arasında başvuran toplam 33.649 kadın dahil edilmiştir. Çalışma öncesi üniversite etik kurulundan gerekli onamlar alınmıştır. Servikal sürüntü örnekleri HPV-DNA inceleme için toplanmış ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile HPV DNA araştırılmıştır. HPV DNA sonucunun pozitif olduğu belirlenen olgularda genotiplendirme için yeniden analiz yapılmıştır. Ek olarak, HPV pozitif olan olgularda sitolojik inceleme sonuçları karşılaştırılmıştır.

ABSTRACT

Objective: Cervical cancer is one of the most common gynecologic cancers among women in Turkey. Human papillomavirus genotypes (HPV) are strongly associated with cervical malignancies, and the distribution of HPV genotypes varies regionally. Data on prevalence are limited due to the lack of population based epidemiological studies on HPV distribution. The purpose of the study was to assess HPV positivity rates, detect high-risk HPV types in Corum and obtain HPV mapping of Turkey.

Methods: A total of 33.649 patients who applied to Cancer Early Diagnosis, Screening and Training Centers (KETEM) between August 2014 and January 2018 were included in this study. Prior to the study, permission was obtained from the ethics committee of the university. Cervical swab samples were collected for HPV-DNA examination and polymerase chain reaction (PCR) method used to detect HPV DNA. Genotyping was performed in HPV DNA positive samples. In addition, cytologic examination results were also recorded in patients with HPV positives.

Results: HPV DNA positivity was found in 3.29%

¹Hittit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Çorum
²Çorum Halk Sağlığı Müdürlüğü, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Özgür KAN

Hittit Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 19200 Çorum - Türkiye

Tel : +90 533 351 69 69

E-posta / E-mail : drozgurkan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.08.2018

Kabul Tarihi / Accepted : 10.11.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.47123

Kan Ö, Görkem Ü, Barış A, Koçak Ö, Toğrul C, Yıldırım E. Kanser erken teşhis ve tarama eğitim merkezleri (KETEM)'ne başvuran kadınlarda human papillomavirüs (HPV) sıklığının değerlendirilmesi ve genotiplerin analizi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(2): 163-168

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen kadınlarda HPV DNA pozitiflik oranı %3,29 olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği saptanan 1108 olguda, serviks kanseri açısından en yüksek riskli alt tipler olan Tip 16 ve Tip 18 sıklıkları, sırasıyla %14,69 ve %1,17 olarak izlenmiştir. HPV DNA pozitifliği izlenen kadınların sitolojik sonuçları incelendiğinde %66,52'sinde prekanseröz lezyon saptanmamıştır ve bu hastaların %41,34'ünde enfeksiyon ilişkili sitoloji sonuçları gözlenmiştir. En sık izlenen sitolojik anormal sonuç %8,21 ile düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak görülmüştür.

Sonuç: HPV tiplendirme serviks kanseri tarama programlarında giderek önem kazanmaktadır. Bölgesel farklılıklar ve literatürde yer alan çalışmaların metodolojisindeki heterojen dağılım düşünüldüğünde; Sağlık Bakanlığı'nın 2019 yılında yayımlaması beklenen Türkiye geneli tarama programı sonuçları HPV prevalansının ve bölgeler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde yol gösterici olacaktır. HPV genotiplerinin yaygınlığının değerlendirilmesi ve ülkenin her bölgesinden edinilen verilerin analizi ile uygun aşılama ve korunma politikaları geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Human papillomavirüs, serviks kanseri, genotip, Türkiye

of the patients. HPV DNA was positive in 1108 cases, The highest risk subtypes for cervical cancer, Type 16 and 18, were 14.69% and 1.17%, respectively. When cytological results of HPV DNA positive women were examined; 66.52% of the patients had no precancerous lesion and infection-related cytology results were observed in 41.34% of these patients. The most frequent cytologic abnormal result was LSIL with 8.21%.

Conclusion: HPV typing studies are increasingly important in cervical cancer screening. Considering the regional differences and the heterogeneity of the studies, the results of the Ministry of Health's screening program in 2019 will guide the assessment of the prevalence. By mapping HPV genotypes and evaluating advanced data across all country, appropriate vaccination and prevention policies can be developed.

Key Words: Human papillomavirus, cervical cancer, genotype, Turkey

GİRİŞ

Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olup tüm dünyada kanser ilişkili kadın ölümlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1). Dünya genelinde, büyük kısmı aşı ile önlenilecek, yılda yaklaşık yarım milyon serviks kanseri olgusunun tanı aldığı düşünülmektedir (2). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre yılda 1695 kadın serviks kanseri tanısı almaktadır ve kadınlarda görülen en sık 10. kanser konumundadır (3).

Serviks kanserlerinin tamamına yakınında sebep yüksek riskli human papilloma virüs (HPV) pozitifliği ve persistan HPV enfeksiyonudur (4). HPV, 200'den

fazla alt tipi olan zarfsız bir DNA virüsüdür. Dünyada cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en sık izlenen etkindir ve özellikle genital siğillerden serviks kanserine kadar birçok anogenital bölge hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Servikal kanser açısından yüksek riskli tipler arasında 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 bulunmaktadır ve bu tiplerden herhangi biri ile enfekte olunması durumunda, invaziv kansere ilerleyebilen servikal intraepitelyal neoplazi gelişebilir (5). Servikal kanser vakalarında tip 16 ve 18 en sık izole edilen tipler olup, hastaların %50'den fazlasında tip 16 görülmektedir (6).

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı 2014 yılında, beş yıl sürecek bir tarama programı ile 30-65 yaş aralığında yer alan kadınların serviks kanseri açısından taranmasını hedeflemiş ve bu kapsamda 2018 yılı Ocak ayına dek ülke genelinde 3.251.656 kadına HPV tiplendirmesi yapılmıştır. Çıkan sonuçlar neticesinde ,HPV pozitiflik oranı %4,18 olarak bulunmuştur. Devam eden süreçte, tarama testi uygulanan olgu sayısının 2019 yılı ortalarında 16.045.550 olması hedeflenmektedir.

Çalışmanın amacı, Çorum ilindeki Kanser Erken Teşhis ve Tarama Eğitim Merkezleri (KETEM)'ne başvuran kadınlarda HPV pozitiflik oranlarının ve yüksek riskli HPV tiplerinin dağılımlarının incelenerek başvuranlarda hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ve HPV haritası çıkarılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Karadeniz bölgesinde yer alan Çorum ili Kanser Erken Teşhis ve Tarama Eğitim Merkezleri (KETEM)'ne, Ağustos 2014 ile Ocak 2018 yılları arasında başvuran toplam 33.649 hasta dahil edilmiştir. Araştırma için öncelikle Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurul onayı alınmıştır. Daha sonra verilerin kullanımı için Çorum Halk Sağlığı Müdürlüğü aracılığıyla T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan gerekli izinler alınarak veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Servikal sürüntü örnekleri HPV-DNA inceleme için toplanmıştır. Ulusal HPV laboratuvar çalışma prensipleri işleyişine uygun olacak şekilde kabul edilen STM (sample transport medium) ve smear örnekleri, 65 °C 'de 45 dakika su banyosunda bekletilip, denatürasyon işleminden geçirilerek tek zincirli DNA formuna dönüştürülmüştür. Takiben Rapid Capture System (RCS-Hızlı yakalama sistemi) laboratuvarında DML 3000 luminometre cihazında Digene HPV HC2 DNA test kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) ile örnekler incelenerek HPV pozitif ve negatif olarak ayrılmıştır. HPV pozitif çıkan örneklerde DNA izolasyonu için üreticinin kullanım

önerileri doğrultusunda, EZ1 Advanced İzolasyon cihazı ve EZ1 virus mini kit (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak PCR uygulanmıştır. Genotiplendirme için Clart HP2 PCR kiti (Genomica, Madrid, İspanya) ile hazırlık yapılmıştır ve microarray sistemiyle stripler okutulmuştur. Sonuç alınamayan örnekler ise Qiagen Rotor-Gene Q Real Time (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazına konularak sonuçlandırılmıştır. Onaylanmış HPV pozitif izolatlar -20°C 'de soğuk odada beş yıl süre ile saklanmak üzere stoklanmıştır.

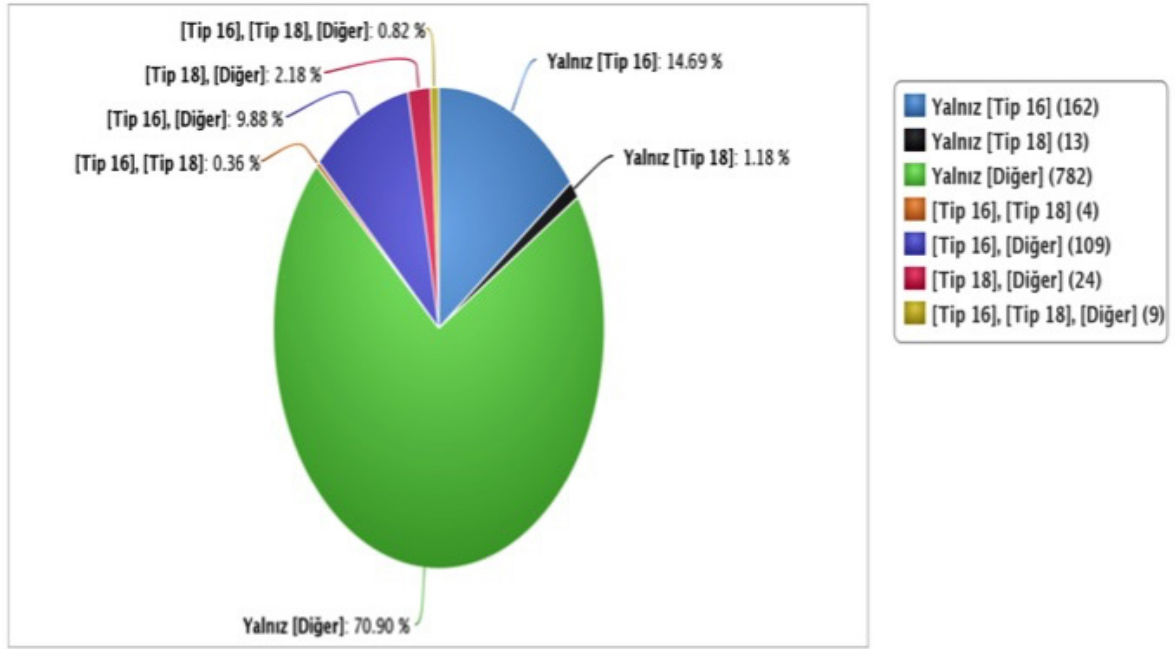
Sitolojik inceleme sonuçları; Bethesda 2001 sistemine göre yorumlanmıştır. Bu sisteme göre sitoloji sonuçları önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US), atipik glandüler hücreler (AGC), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL), adenokarsinoma in situ (AIS) ve skuamöz hücreli serviks kanseri (SCC) olarak sınıflandırılmıştır.

BULGULAR

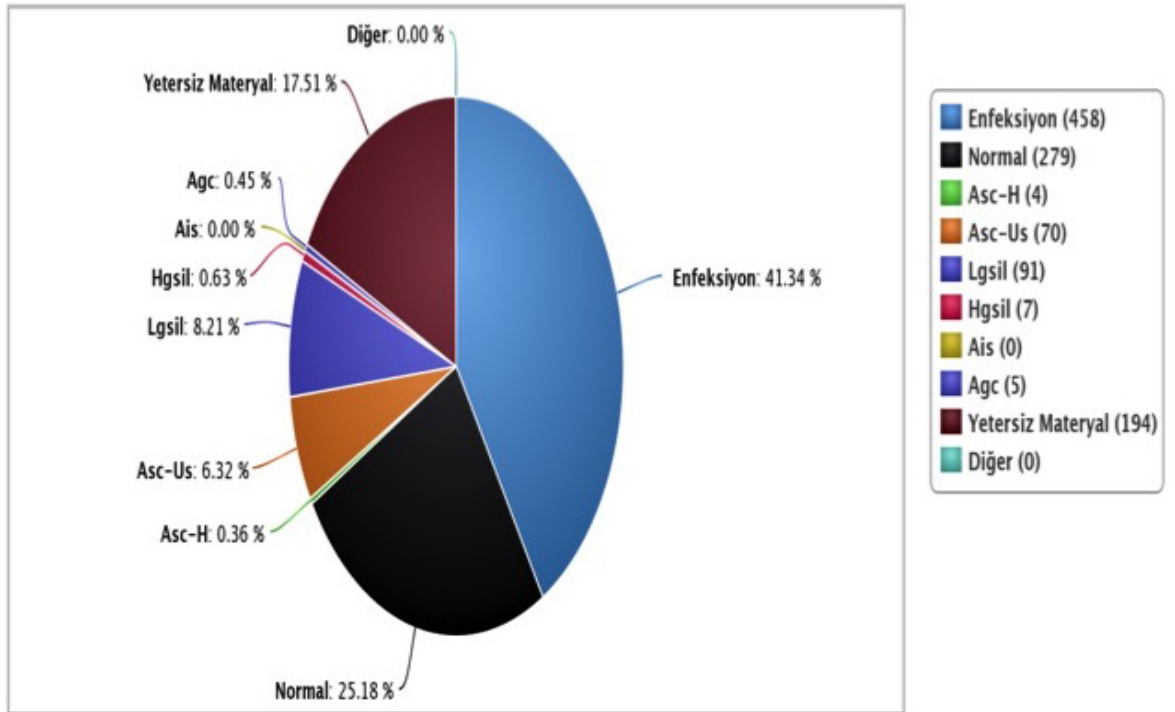
HPV tiplendirme testi ile tarama yapılan toplam 33.649 hastanın 1108'inde HPV pozitifliği saptanmıştır (%3.29). Tarama programına dahil edilmiş olan 163 hastada yetersiz materyal elde edilmiştir (%0.03).

HPV pozitifliği saptanan olguların 162'sinde (%14.69) etkenin yalnızca tip 16 ilişkili olduğu bulunmuştur. Yalnızca tip 18 pozitifliği 13 olguda izlenmiştir (%1.17). HPV pozitifliği saptanan 1108 olgunun büyük kısmını oluşturan 782 olguda etkenin (%70.9) tip 16 ve 18 haricindeki diğer alt tipler olduğu görülmüştür (Şekil 1).

HPV tarama testi pozitif olan 1108 hastanın Pap testi ile servikal sitoloji sonuçları değerlendirildiğinde, 279 olguda (%25,18) sitoloji normal raporlanırken, 458 olguda (%41,34) ise enfeksiyon ilişkili sitoloji sonuçları ortaya konmuştur. 70 hastada (%6,32) sitoloji sonucu ASC-US izlenirken, beş hastada (%0,45) AGC ile karşılaşılmıştır. Doksan bir hastada LSIL (%8,21), yedi hastada HSIL (%0,63) izlenmiş olup, olguların herhangi birinde AIS saptanmamıştır (Şekil 2).



Şekil 1. HPV pozitifliği saptanan olgularda genotiplerin dağılımı



Şekil 2. HPV pozitifliği saptanan olguların sitolojik inceleme sonuçları

TARTIŞMA

Servikal kanser tarama testlerinin rutin kullanıma girmesi ile prekanseröz lezyonların tanınması ve erken dönemde hastalığın kontrol altına alınmasına bağlı olarak hastalığın insidansında ve mortalite oranlarında azalma sağlandığı ortaya konulmuştur (7, 8). HPV prevalansının belirlenmesi ve tiplerin dağılımının değerlendirilmesi hem tedavi hem aşılama stratejileri açısından önemlidir.

Servikal kanser tarama programı, bilindiği üzere papanicolaou (Pap) test ile başlamış olup, devam eden süreçte yüksek riskli HPV tiplerinin araştırıldığı HPV tiplendirme testine doğru yönelmektedir. Farklı onkoloji gruplarının tarama ile ilgili önerilerinin birbirinden farklı olması sebebiyle optimal yöntem henüz karar verilememiştir. HPV tiplendirme testinin, gerek tek başına gerek Pap test ile kombine kullanımının servikal histopatolojileri tanıda daha sensitif olduğu gösterilmiştir (4, 9). HPV-DNA ve Pap smear testlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek dereceli lezyonlarda HPV-DNA duyarlılık ve özgüllüğü %94,6 ve %94,2, Pap smear testin duyarlılık ve özgüllüğü ise %55,4 ve %96,8 olarak bulunmuştur. Her iki testin kombine kullanımı ile duyarlılığın %100, özgüllüğün ise %92,5 olduğu belirtilmiştir (10).

HPV prevalansı dünya genelinde %1,4 ile %25,6 aralığında olarak raporlanmış ve serviks kanserli hastaların yaklaşık %85'inin düşük gelirli ülkelerde yaşadığı belirtilmiştir (11, 12). HPV prevalansı sosyokültürel nedenler, uygulanan teknik ve alınan materyalin kalitesi gibi birçok nedenle ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda; Türkiye'deki farklı bölgelerdeki HPV DNA pozitiflik düzeyinin %2,7 ile %8,5 arasında olduğu raporlanmıştır (13-15). Çalışmamızda; HPV pozitiflik yüzdesi yaştan bağımsız olarak %3,29 bulunmuştur. Gerek bölgeler gerek dünyadaki prevalans oranları arasındaki farkın altında yatan temel sebebin daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi özellikle sosyokültürel farklılıklar, seksüel yaşam ve inançlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16).

HPV tipleri değerlendirildiğinde, kanser

riski en yüksek alt tipler olan tip 16, tip 18 ve kombinasyonlarının HPV pozitifliği olan hastaların %25,36'sını oluşturdukları görülmüştür. Amasya bölgesinde yapılmış olan ve 7992 olgunun dahil edildiği bir çalışmada; bu iki alt tipin pozitiflik yüzdesi benzer şekilde %28,1 olarak bulunmuştur (13). Farklı bölgelerde ve popülasyonlarda HPV tipleri pozitiflik yüzdeleri belirgin farklılıklar göstermektedir (14-16).

HPV enfeksiyonu düşük dereceli bir lezyon olarak başlayıp karsinoma kadar ilerleyebilen bir hastalıktır (17). Literatürde yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde, birbirinden farklı sitolojik sonuçlar izlenmektedir. Çalışmamızda, HPV pozitif olgular sitolojik olarak değerlendirildiğinde normal ve enfeksiyon ilişkili sonuçlar sırasıyla %25,18 ve %41,34 olarak izlenmiştir. En sık izlenen anormal sitolojik bulgular ise LSGIL ve ASCUS olarak görülmüştür (%8,21, %6,32). Asya kıtasında sitolojik olarak anormallik izlenmemiş hastalarda HPV prevalansının %1.6 ile %14.2 arasında değiştiği raporlanmıştır (18). Benzer şekilde Çin'de yapılan 961.029 örnek içeren geniş serili bir çalışmada HPV pozitif olguların %18'inde normal sitolojik sonuçlar elde edilmiştir (19). Yine aynı çalışmada, LSIL ve HSIL olgularında HPV pozitiflik oranlarının sırasıyla %89,74 ve %93,43 olarak saptanması HPV enfeksiyonu ile servikal neoplazi arasındaki kuvvetli nedensellik ilişkisini ortaya koymaktadır.

Tarama programlarının dezavantajları ise belirli hasta gruplarında takip ve tedavinin gerekenden daha radikal olarak planlanması ile ilişkilidir. Özellikle reproduktif dönemdeki hastalarda tarama testi ile elde edilen sonuçların tanı ve tedavi yöntemlerine iletildiğinde servikal stenoz, preterm doğum riski ve perinatal mortalite riskinde artış izlenebilir.

Sonuç olarak, bölgesel farklılıklar ve literatürde yer alan çalışmaların heterojenliği düşünüldüğünde, Türkiye'deki HPV tiplerinin prevalansının net bir şekilde değerlendirilebilmesi için Sağlık Bakanlığı'nın 2019 yılında yayınlaması beklenen tarama programı sonuçları yol gösterici olacaktır. Elde edilen verilerin sonucunda daha sık görülen tiplerin dahil edileceği aşılama programlarının yürürlüğe girmesi ile serviks kanserinin eradike edilmesi hayaline bir adım daha yaklaşılabilir.

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Çorum İl Sağlık Müdürlüğü ve Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne analiz yapılması için verilerin kullanım izni nedeniyle teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015; 136(5): 359-86.
2. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization (BLT)*. 2006; 84 (2): 84-9.
3. Kanser Daire Başkanlığı. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara, 2015.
4. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PN, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet*, 2014; 383(9916): 524-32.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirustypes associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348: 518-27.
6. 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(11): 1048-56.
7. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2013; 2: 35.
8. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2011; 155(10): 687-97.
9. Feldman S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening; is it time to abandon Papanicolaou testing? *JAMA Intern Med*, 2014; 174: 1539-40.
10. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*, 2007; 104: 232-46.
11. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14(5): 1157-64.
12. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2007a. Summary of data reported and evaluations: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Human papillomaviruses. Lyon: World Health Organization. pp 465-477.
13. Guckan R, Kilinc C, Gozdemir E, Gurcaglar AA, Nergiz O. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Amasya region, Turkey. *Biomed Res*, 2016; 27(3): 769-72.
14. Altun Z, Yarkın F, Vardar MA, Uğuz AH. The prevalence of human papilloma virus infection among women who admitted to Cukurova university faculty of medicine hospital. *J Med Sci*, 2011; 31: 307-14.
15. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013; 14(1): 503-6.
16. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuscu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis*, 2009; 9: 191.
17. Köse F, Turan T. Tumorigenesis of cervical cancer and HPV. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 2009; 2(1): 13-8.
18. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 2005; 366(9490): 991-8.
19. Chen X, Xu H, Xu W, Zeng W, Liu J, Wu Q, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in 961,029 screening tests in southeastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015. *Sci Rep*, 2017; 7(1): 14813.