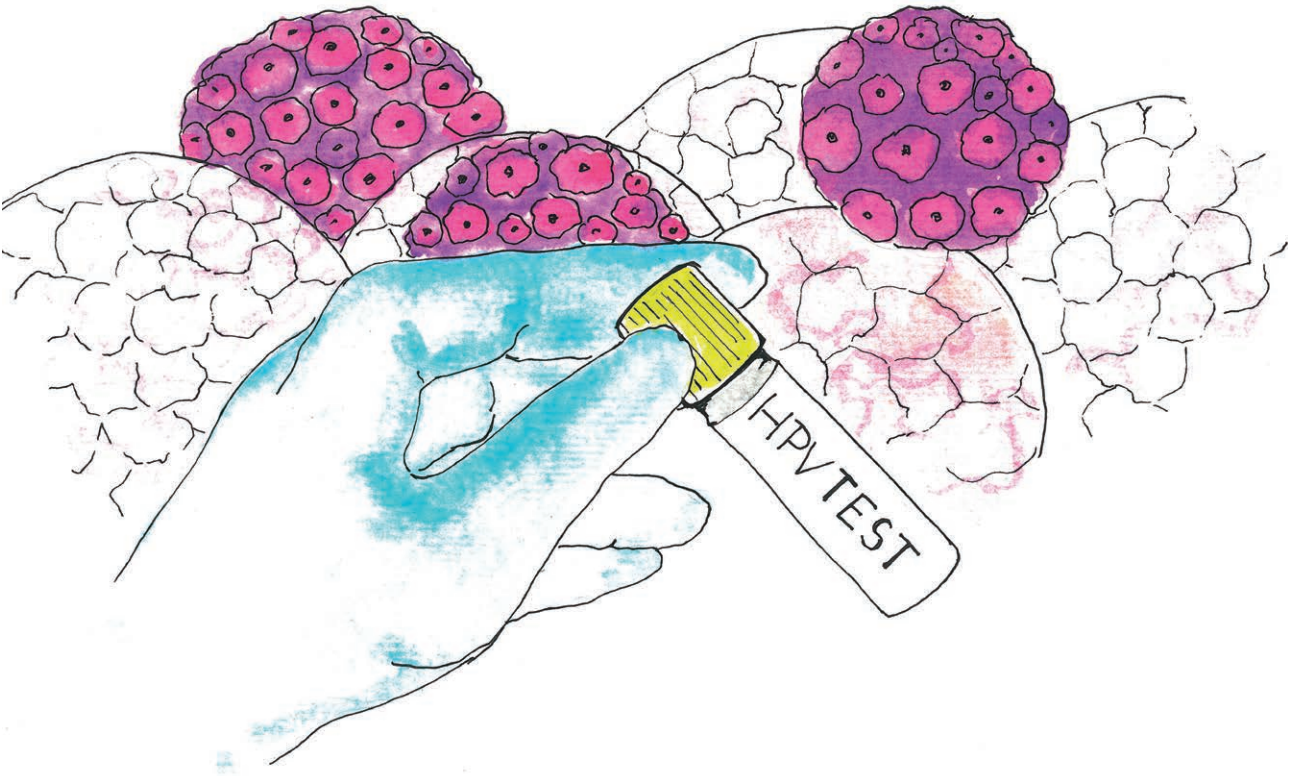


HPV testleri hakkında bilmeniz gereken her şey

Çoğu rahim ağzı kanseri vakası tarama ve aşılama ile önlenabilir!



İçindekiler

HPV nedir?	4
Kanser öncesi durumda ve rahim ağzı kanserinde HPV'nin rolü	5
HPV aşısının önemi	7
Taramaların önemi	7
Tarama türleri	7
HPV testleri	9
HPV testlerinin türleri	11
Örnekleme nasıl yapılır	12
Sitoloji sonuçlarının tanımlamaları (Sitoloji sözlüğü)	13
Referanslar	14
Teşekkürler	15
İletişim	15

HPV nedir?

HPV olarak kısaltılan human papilloma virüsü en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur.

200'den fazla türü tespit edilmiş olup bunlar yüksek ve düşük riskli gruplara ayrılır. Yüksek riskli gruplardan herhangi biri vücutta uzun zaman kaldığında (15 yıla kadar) kanser öncesi lezyonlara ve hatta rahim ağzı kanserine yol açabilir.

HPV genellikle (ama yalnızca değil) cinsel yolla bulaşır ve hem erkekleri hem kadınları etkileyebilir.

Buna bağlı olarak HPV iki cinsten de ciddi miktarda genital, anal ve orofarengeal kanserin nedenidir.

HPV bir tabu değil bir risktir!

HPV direkt olarak kansere eşit değildir!

Kanser HPV'nin nadir ama tehlikeli bir komplikasyonudur.

Kanser öncesi durumda ve rahim ağzı kanserinde HPV'nin rolü

HPV hakkında daha çok şey bilmek hepimiz için çok önemlidir. Enfeksiyonun erken tanınması bize kanseri önlemek için bir fırsat tanır. HPV ile enfekte olduğumuzda bunu çoğunlukla fark etmeyiz. Neredeyse her zaman asemptomatiktir yani belirti göstermeyebilir.

Rahim ağzı dokusunda iki tür epitel doku mevcuttur: skuamoz ve glandüler. Bu iki epitel dokunun birleştiği yere transformasyon bölgesi denir ki bu bölge HPV'nin en çok tercih ettiği yerdir. Bu bölgede iki epitel arasında "yarış" vardır ve virüs bundan faydalanarak bu bölgeye yerleşir.

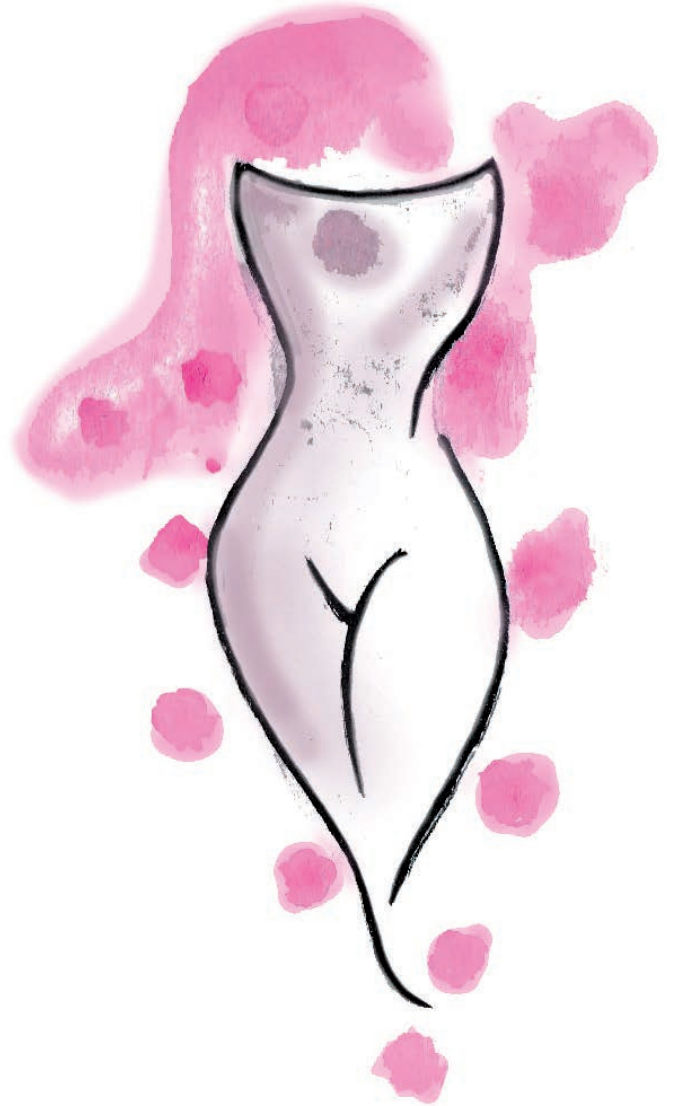
İki tip HPV enfeksiyonu vardır:

- **Geçici** - viral enfeksiyon geçicidir.
- **Dönüştürücü** - enfeksiyon tümör oluşturunca olabilir.

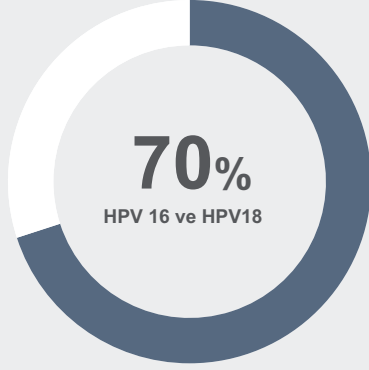
Çoğunlukla bağışıklık sistemi virüse karşı savaşır. Ancak bazı durumlarda bağışıklık sistemi HPV'den kurtulamaz ama yine de vücut ciddi uyarı sinyalleri göndermez.

Virüs, vücuda kana karışmadan lokal olarak girer. Bağışıklık sistemimiz bazı durumlarda enfeksiyondan kurtulabilir ama bu koruma çok uzun sürmez. Aynı virüsle tekrar tekrar enfekte olabiliriz.

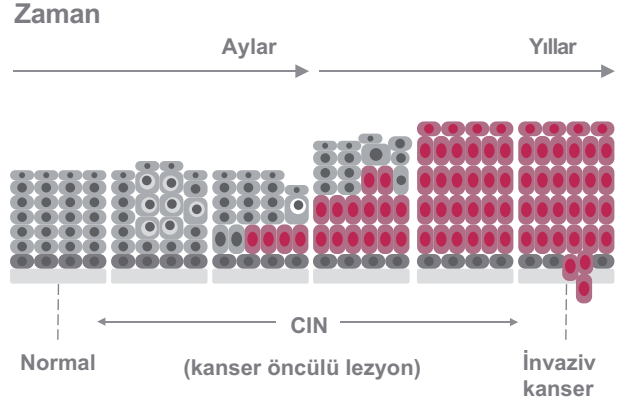
Virüs, vücutta durduğu sürece hücreleri dönüşüme uğratır ve yıllar içinde kanser öncülü durumlar oluşabilir. Bu evrede, hücrelerin anormal hızla çoğalması çoktan başlamıştır ancak henüz kanser olarak adlandırılmaz (dönüştürücü enfeksiyon).



150'den fazla Human Papillomavirus (HPV) türü içerisinde 16 ve 18 genotipleri rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %70 kadarından sorumludur.



Zaman içinde HPV enfeksiyonu rahim ağzı (serviks) hastalığına ilerleyebilir.



Tarama programları, bu lezyonları, kansere dönüşmeden önce tespit edebilir. Konizasyon adı verilen küçük bir müdahale ile (rahim ağzından koni şeklinde bir kısım kesilerek enfeksiyonlu alanın çıkarılması), bu kanser öncülü lezyonlar erken evrede temizlenebilir.

Ancak enfeksiyon herhangi bir semptom oluşturmadığından periyodik taramalar yapılmadığında dönüştürücü enfeksiyonlar tespit edilemez ve sonunda kansere neden olabilir.

Rahim ağzı kanseri HPV aşıları ve taramalar ile önlenabilir.



HPV aşısının önemi

HPV aşısının rolü, bağışıklık sistemini HPV virüsü ile karşılaşmadan evvel primer HPV enfeksiyonunu önleyebilecek şekilde eğitmektir. Bu rahim ağzı kanserinin birincil korumasıdır.

HPV aşısı ile ilgili daha fazla bilgi için ENGAGe HPV aşıları broşürünü okuyabilirsiniz.

Taramaların önemi

Taramaların görevi virüs veya kanser öncülü lezyonları herhangi bir müdahale gerekmeden önce veya müdahale gerekliyse de olabilecek en minimal tedavi ile çözülebilecek evrede tanımdır. Tarama programları ve kanser öncülü lezyonların tedavileri önemli ikincil koruma yöntemleridir.

Tarama türleri

Neden tarama türlerinden çoğul olarak bahsediyoruz?

Çünkü üç tür tarama vardır:

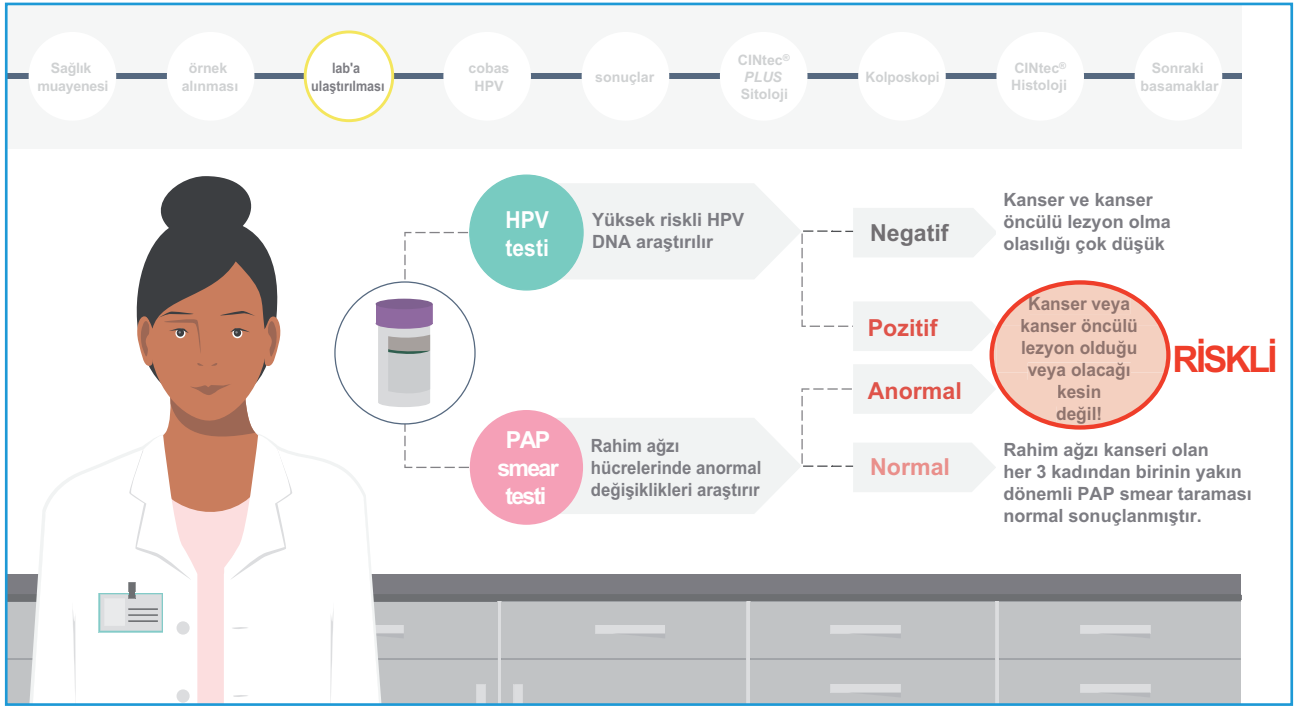
1. Sitoloji - PAP smear testi: Smear testinin görevi rahim ağzında herhangi bir lezyonun olup olmadığını göstermektir. Bu lezyon bir inflamasyon (bakteri veya mantar nedeniyle oluşan bir problem) veya daha ciddi bir şey olabilir. Bir fırça ile rahim ağzı hücrelerinden alınan örnekler laboratuvarında patolojistler veya sito-teknisyenleri tarafından incelenir. Eğer PAP smear testinde anormal hücreler tespit edilirse tasdik etmek için biyopsi yapılması gerekir. Bu aşamada kanser tanısı konulamaz.

2. HPV testi: Bu test rahim ağzı dokusunda human papillomavirüs olup olmadığını gösterir. Birçok farklı şirket çeşitli tiplerde HPV testi sağlamaktadır. Bunların bazıları herhangi bir enfeksiyon olup olmadığını gösterirken (yüksek riskli HPV pozitif veya değil), diğerleri en sık rastlanan yüksek riskli iki HPV türünü (HPV 16, 18) tespit etmektedir. Bunların dışındaki birkaçı ise tüm HPV türlerini saptayabilmektedir.

HPV testlerinin hiçbirisi sizde kanser olup olmadığını doğrulayamaz.

3. Kendi kendine HPV örnekleme: Bu test evde bireysel olarak uygulanıp doğrudan laboratuvara iletebilir. Sonuçlar hastaya gönderilir ve pozitif olması durumunda hasta jinekologuna kendi başvurur. Bu kategorideki çalışmalar devam etmekte olup gelecekte kan ve idrar testlerinin de kullanılabilir olacağı düşünülmektedir.





Ne yazık ki çoğu kadın tarama programlarına katılmaz ve kanseri tespit edememe riskini artırır.

Öte yandan, düzenli şekilde taramalara katılan ve negatif sonuçlar alan birinin hala kanser geliştirme ihtimali vardır. Bu nadiren olur ancak mümkündür. Bu durumun birkaç nedeni olabilir: test güvenilirliği, kalitesi, duyarlılığı, menstural döngü zamanlaması, transformasyon bölgesinin yerleşim yeri, smear örneğindeki salgı miktarı ve örneği alan/analiz yapan kişilere bağlı insan faktörü. Bu nedenler özellikle kanser tespitinde düşük sensitivite oranı olan sitoloji ve smear testi için daha geçerlidir. Diğer yandan HPV testleri DNA bazlı testler olup daha düşük yanlış negatiflik oranlarına sahiptir. Bu nedenle HPV testi taraması ile daha fazla kanser olgusu saptanabilir.

Bilimsel konseptler olan duyarlılık ve özgüllük bu durumu açıklamada yardımcı olabilir.

■ **Özgüllük:** Hastalığa sahip olmayan hastanın test sonucunun negatif olma olasılığıdır. Böylece özgüllük testte incelenen parametrenin anormal olmadığını ne kadar güvenilir şekilde tanımlandığını karakterize eder.

Gerçekte negatif olan bir örneğe testin pozitif sonuç vermemesidir.

■ **Duyarlılık:** Hastalığa sahip olan kişinin test sonucunun pozitif olma olasılığıdır. Duyarlılık, testin hastalık varlığını ne kadar güvenilir olarak gösterdiğini tanımlar.

Gerçekten lezyon veya kanser olan kişide testin pozitif sonuç vermesidir.

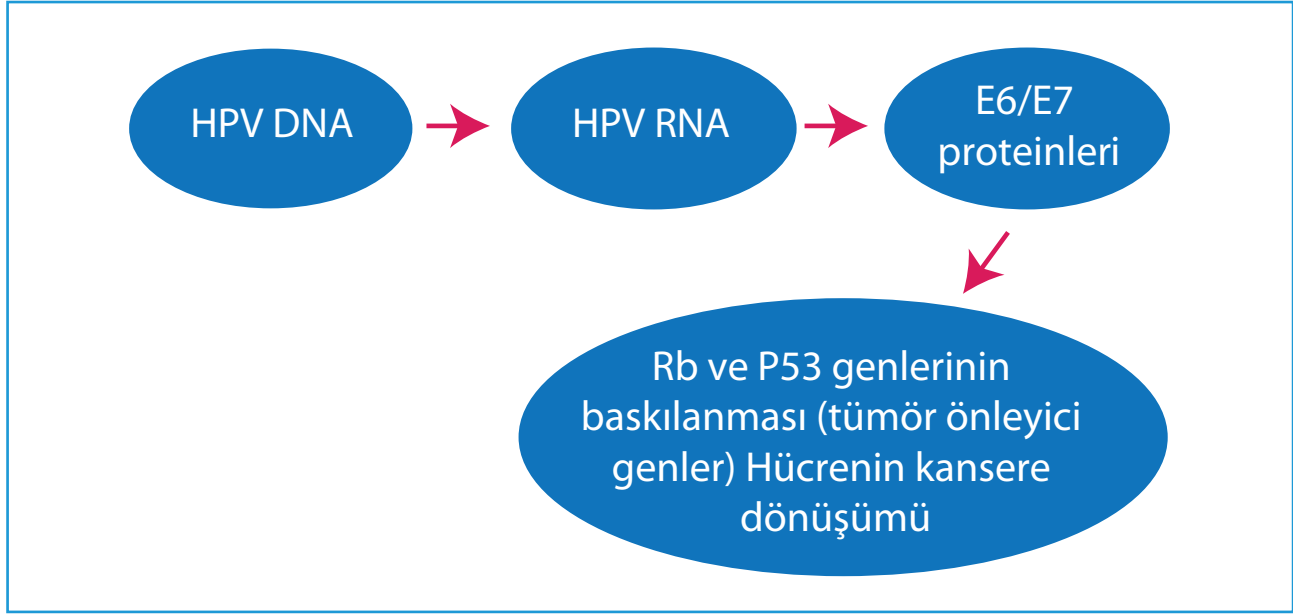
Testlerin duyarlılık ve özgüllükleri farklı olabilir.

Sitoloji testlerinin duyarlılığı yaklaşık %60-70 civarındadır. Bu smear testleri ile %30-40 olgunun saptanmadığı anlamına gelir. Bunun yanında smear testi anormal durumu %70 oranında dışlayabildiği için asla gereksiz bir prosedür olarak görülmemelidir.

Buna karşın, HPV testlerinin yüksek riskli HPV enfeksiyonunu ve kanser öncülü hastalıkları saptama konusunda duyarlılığı %90'ı aşmaktadır. (1)

HPV testleri

HPV testleri virüsün genetik materyallerini tanır (DNA veya RNA). HPV, dönüştürücü enfeksiyona neden olduğu zaman ilk başta büyük miktarda HPV DNA üretilir. DNA üzerinden RNA ve RNA üzerinden E6-E7 proteinleri üretir. Bu proteinler kanser gelişiminde çok önemlidir. Özetlemek gerekirse virüs öncelikle DNA, sonra RNA ve son olarak da E6-E7 proteinlerini üretir.



Kanserin görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerin azaltılması için kansere sebep olan HPV türlerine ait nükleik asitleri (DNA, RNA) tanıyan testler ile taramaların, sitoloji ile yapılan taramalardan daha etkili olduğuna dair yüksek kanıt düzeyi mevcuttur. (2-4)

Bu sitolojinin faydalı olmadığı anlamına gelmez ama HPV testlerinin öncelikle uygulanması en doğru yöntemdir. Eğer HPV testleri pozitif sonuçlanırsa, o zaman sitolojiyi, hücrelerin durumunu açıklığa kavuşturmak için kullanmak gerekir. Çünkü HPV pozitif gelmişse bile riskli bir rahim ağzı lezyonunun mevcut olup olmadığını bilemeyiz. Zira bu test geçici bir HPV enfeksiyonunu da gösteriyor olabilir. Gereksiz jinekoloji başvurularının önüne geçmek adına PAP smear testi, HPV pozitif olduğu gösterilen hastaların aciliyetini belirlemek için kullanılabilir. Bir sonraki basamağın ne olduğunu net olarak görebilmek adına bir lezyon olup olmadığını sitolojinin göstermesine ihtiyaç duyarız (CIN1, CIN2, HSIL, LSIL, ASCUS, AGC-NOS).

HPV testleri ile taramaya başlama yaşı ülkeden ülkeye değişmekte olup genellikle 30-35 yaş aralığındadır. Ülkedeki yerel kanser istatistiklerine bağlı olarak bu yaş 25'e çekilebilir. Bunun nedeni HPV enfeksiyonlarının 30 yaş altında çok daha sık olması ve genellikle geçici tipte olmasıdır. 30 yaş üstünde ise çoğu olguda enfeksiyon dönüştürücü tiptedir ve kansere dönüşme riski çok daha fazladır.

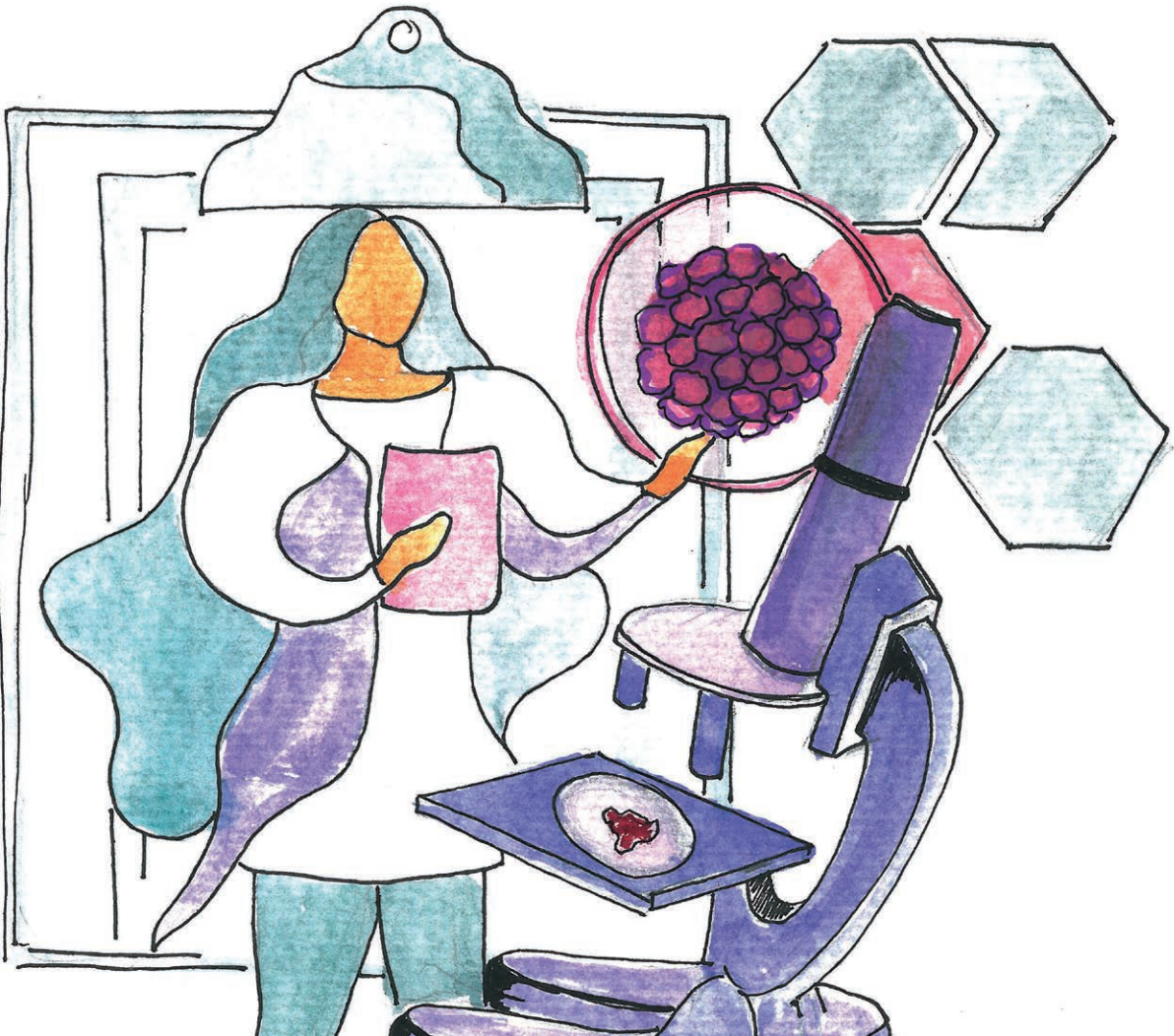
HPV testlerinin tarama programlarındaki yeri de ülkeden ülkeye değişmekle beraber dünya tek bir yöne yönelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerisine göre, öncelikle uygun bir yaşta iyi kalitede bir HPV testi yapılmalıdır. Pratikte 30 yaşın üzerindeki bireyler için HPV testi birincil tarama yöntemi olarak kullanılmalıdır.

Eğer test **NEGATİF** ise, çoğunlukla tekrar test yapmak için 3 ila 5 yıl beklenebilir. Sonuçta hızlıca bir lezyona dönüşebilecek herhangi bir HPV enfeksiyonu yoktur.

Eğer test **POZİTİF** ise, enfeksiyonun geçici tipte mi yoksa dönüştürücü tipte mi olduğunun sorgulamak gerekir. Bu biyobelirteç testler ile saptanabilir.

Yukarıda belirttiğimiz üzere, PAP smear testleri genelde bu amaç için kullanılır (HPV pozitif hastaların jinekolojik veya kolposkopik muayene için aciliyetlerinin belirlenmesi). Bazı biyobelirteçler (metilasyon belirteçleri, P16 ve Ki-67 ile ikili boyamalar), HPV genotipleri ve kansere sebep olan proteinlerin (E6-E7) varlığı sorgulanır. Buna göre hastanın yalnızca smear ile mi takip edileceği yoksa daha ayrıntılı bir yöntem ile mi taranacağına karar verilir. (Böylece daha az kadın ileri basamağa yönlendirilebilir ve daha da azı pozitif sonuç karşısında endişe yaşar).

İki protein bu döngüde çok önemlidir: p53 ve retinoblastoma (RB). P53 kontrolsüz hücre bölünmesini engellerken RB hücre döngüsünü kontrol için durdurur. HPV proteinleri E6 ve E7 viral proteinlerdir. E6, P53'ün fonksiyonunu engeller. Böylece hücre siklusu durmasını ve olası hücre ölümünü engeller. E7 ise retinoblastoma proteinini etkisiz hale getirir. Böylece virüs kontrolsüz ve hatadan bağımsız epitel hücre bölünmesine neden olur. Böylece virüs kendini istediği kadar çoğaltılırken anormal doku büyümesine neden olur. (5)



HPV testlerinin türleri

HPV testlerinin birkaç türü vardır. Bu alan, her gün daha fazla şirketin yeni ürünler geliştirmesi ile hızlı bir şekilde gelişmektedir. Bu da hem kadınlar hem erkekler için faydalıdır.

Ancak acaba bu testler yeterince iyi midir? Onlara güvenebilir miyiz?

HPV bazlı rahim ağzı kanseri taramaları söz konusu olduğunda sadece yeterli yüksek kaliteli performansı garantileyen valide edilmiş testleri kullanmak oldukça önemlidir.

Bu testlerin güvenilir olup olmadığına var olan birtakım protokoller ve kılavuzlara bağlı olarak (FDA onayı, Meijer protokolü, Valgent protokolü) bilimsel yöntemlerle karar verilebilir. İki standart preparat yanında (HC2 ve GP5+/6+ PCR) ESGO koruma çalışma kolunun belirlediği sekiz preparat da rahim ağzı tarama yöntemleri olarak kullanılabilir (alfabetik sırasıyla): (6)

- Alinity m HR HPV Assay [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Anyplex II HPV HR Detection [Seegene Seoul, South Korea]
- Cobas 4800 HPV Test [Roche Molecular System, Pleasanton, CA, USA]
- HPV-Risk Assay [Self-Screen BV, Amsterdam, The Netherlands]
- Onclarity HPV Assay [BD Diagnostics, Sparks, MD, USA]
- PapilloCheck HPV-Screening Test [Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany]
- RealTime High Risk HPV Test [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Xpert HPV [Cepheid, Sunnyvale, CA, USA]

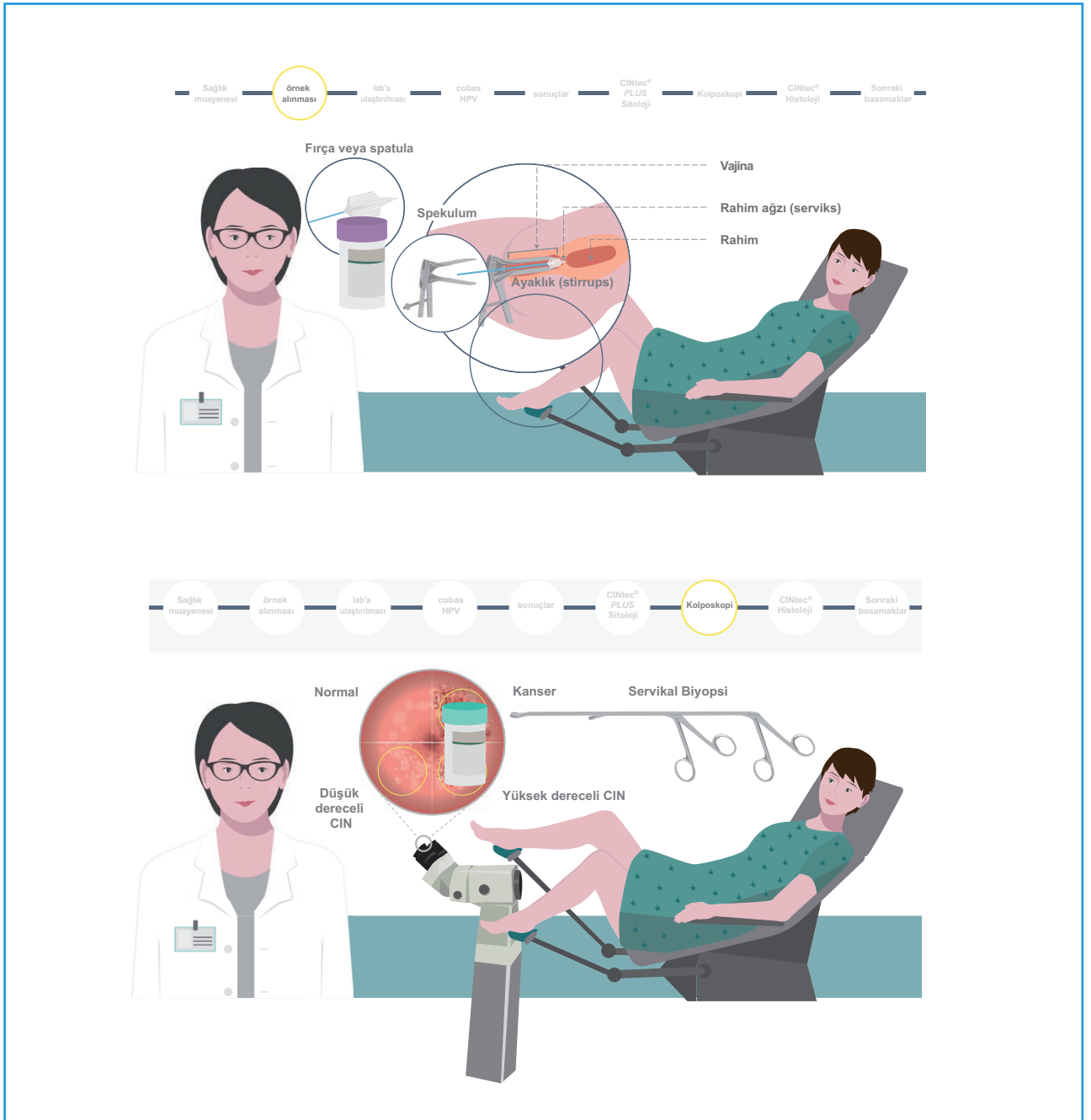
ESGO derlemesine göre, DNA ya da RNA testleri ile primer kanser taramasının duyarlılık ve özgüllük özgüllük değerleri arasında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Örnekleme nasıl yapılır

1. Sitoloji- PAP smear testi

HPV testi doktor tarafından alınan smear testidir. Smear için doktor (bazı ülkelerde pratisyen hekim, doktor asistanı, hemşire, hemşire yardımcısı vb.) rahim ağzından sürüntü alır ve laboratuvar testi için fikse eder. Laboratuvarında örnek, özel bir makine ve/veya hücre patolojisi uzmanları tarafından incelenir. PAP smear testleri geleneksel şekilde (hücreler lam üzerine yayılarak) veya sıvı (liquid-based cytology-LBC) şekilde olabilir. LBC'nin, kan ve salgılar gibi istenmeyen hücreleri ayıklayabilmesi nedeniyle hücre patolojileri tarafından daha rahat değerlendirildiği öne sürülmektedir.

LBC örneklerinden bazı HPV testleri ile (refleks HPV testi) değerlendirilmesi mümkündür. Ancak geleneksel smearler için bu söz konusu değildir.

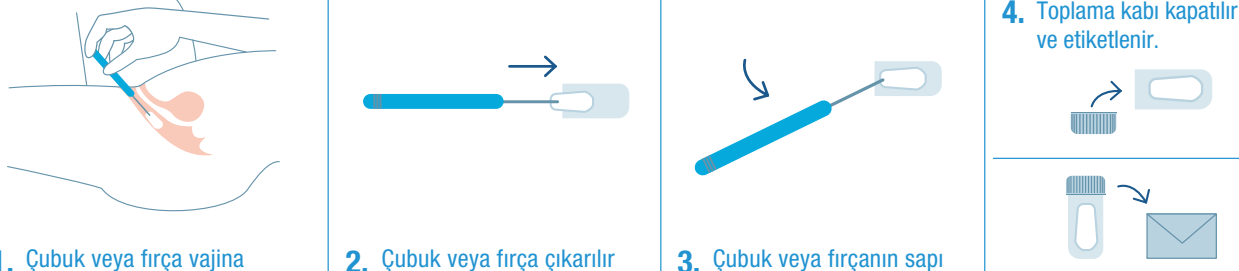


2. HPV test

3. HPV kendi kendine test

Rahim ağzı taraması için kendi kendine örnek toplama evde hastanın kendi vajinasından aşağıda gösterildiği gibi sürüntü alması şeklinde yapılabilir.

Kendi kendine vajina sürüntüsü ile rahim ağzı kanseri tarama örneği toplama



1. Çubuk veya fırça vajina içerisine yerleştirilir ve 10-30 saniye boyunca yavaşça döndürülür.
2. Çubuk veya fırça çıkarılır ve yanında verilen toplama kabına aktarılır.
3. Çubuk veya fırçanın sapı ucu kabın içiğinde kalacak şekilde kırılıp atılır.
4. Toplama kabı kapatılır ve etiketlenir.
5. Örnek laboratuvara gönderilir.

Sitoloji sonuçlarının tanımlamaları (Sitoloji sözlüğü)

- ASCUS: Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler
Hücrelerin görünüşü normal hücrelerden farklı ancak anormal değil.
- ASC-H: HSIL dışlanamayan atipik skuamoz hücreler
- LSIL: Düşük dereceli skuamoz intraepitel lezyon. Hafif skuamoz hücre lezyonu.
- HSIL: Yüksek dereceli skuamoz intraepitel lezyon. Ciddi skuamoz hücre lezyonu
- CIN1: Lezyon henüz kanser öncülü durum olarak kabul edilmese de sıkı takip gerektirir.
- CIN2-CIN3: Kanser öncülü durum

Referanslar

(1) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population.

Cochran Database Syst Rev. 2017. Aug.

(2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.

Lancet 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. NEnglJMed 2009; 360(14): 1385-94.

(5) Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, Mallowpacket-HPV Book, 2020. Budapest, page 19-20.

(6) 2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin



ENGAGe, tüm yazarlara, ENGAGe Executive Group üyelerine bu kitapçığın yenilenmesinde gösterdikleri bağlılık ve emekleri için teşekkür eder.

ENGAGe, yazar Icó Tóth ve klinik katlılarından dolayı Prof. dr. Murat Gultekin (TR)'e en içten teşekkürlerini sunar.

ENGAGe, ilüstrasyonlar ve çizimleri için Ágnes Huszánk-Szuhaï' e ve Roche Diagnostics Türkiye'ye de teşekkür eder.

Bu broşürün Türkçe versiyonu Kanser Savaşçıları Derneği (www.kansersavascilari.org) tarafından hazırlanmıştır. Bilimsel revizyonu, Dr. Ecem Özyaprak Erdem ve Dr. İlayda Loçlar Karaalp tarafından yapılmıştır.

İletişim

Webpage: <https://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

ENGAGe olarak en yakın hasta örgütü ile iletişime geçmenizi öneriyoruz.

