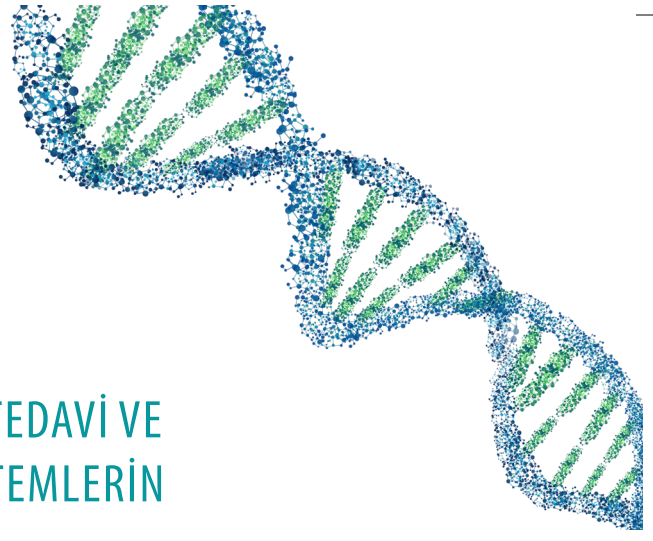


BÖLÜM 34

HUMAN PAPİLLOMAVİRUS (HPV) TANI, TEDAVİ VE EPİDEMİYOLOJİSİNDE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KULLANIMI



Fügen YARKIN¹

Giriş

Human papillomavirus (HPV) epiteliotropik bir virus olup deri ve mukozada çeşitli benign ve malign tümörlerle ilişkilidir. HPV servikal kanserin gelişiminde primer etyolojik faktör olarak tanımlanmıştır. Servikal kanser, bütün dünyada kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanserdir ve 2020 yılında tahmini 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümlü önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalık yükünün yaklaşık %90'ı, evrensel tarama programlarından yoksun düşük/orta gelirli ülkelerde görülmektedir¹. Gelişmiş ülkelerde, geçen yüzyılın ortalarından beri sitolojiye dayalı tarama programlarının uygulanmasıyla, servikal kanser insidansında önemli düşüş sağlanmış, ancak bu sonuç yalnızca tarama programlarına katılım %70'in üzerinde olduğunda elde edilmiştir. Onkojenik HPV ile kalıcı enfeksiyonun servikal kanserin gerekli nedeni olduğunun keşfi, HPV testlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. HPV testlerinin sitolojiden daha yüksek duyarlılığı olduğu (%96.1'e karşı %53.0), ancak özgüllüğünün

biraz daha düşük olduğu (%90.7'ye karşı %96.3) bulunmuştur. Bu nedenle, HPV testi bir tarama testi olarak daha uygundur². Buna karşılık, HPV testini primer tarama yöntemi olarak kabul etme konusunda başlangıçta bir isteksizlik olmuştur. Zamanla HPV testi, ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından önemi belirsiz atipik skuamöz hücrelerin [Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US)] sitoloji sonuçlarının triyajına yönelik bir refleks test olarak tarama programına dahil edilmiştir. Daha sonra sitoloji ve HPV testi ile birlikte test kavramı ortaya çıkmıştır ve büyük randomize kontrollü çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen kanıtlara göre sonunda servikal kanser taraması için primer tarama testi olarak kabul görmüştür. Primer HPV tarama stratejisi, Avrupa yönergeleri ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilmektedir. Primer HPV taramasının avantajları, prekanseröz lezyonları saptamak için daha yüksek sensitivite, negatif bir test sonucu ile daha iyi güvence ve tarama aralıklarının uzatılmasını içerir. Ancak, primer HPV taramasının uygulanma-

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Tıbbi Viroloji BD., fugeny@yahoo.com

kilde analiz edilmiştir. Modellenmiş bir analizde, sitoloji daha pahalı iken birlikte testler önemli maliyet artışlarıyla ancak daha fazla sayıda vaka tespit etmiştir. HPV pozitif vakaların refleks sitoloji ile triyajı, yalnızca sınırlı sayıda vaka için yapıldığından ve tekrar örnek almaya gerek olmadığından, birlikte testten daha ucuz bulunmuştur. Düşük gelirli ülkelerde primer HPV taramasının maliyet etkinliği tartışılmaktadır. HPV, VIA ve sitolojinin maliyet etkinliği analizinde, 30 ile 49 yaşları arasında 10 yılda bir yapılan HPV testinin en uygun maliyetli tarama stratejisi olduğu belirlenmiştir. Aşılı popülasyonda HPV taraması, yaşam boyu tarama sıklığının azalması nedeniyle maliyet etkindir. HPV aşısı yapılan kadınlar için en uygun maliyetli tarama stratejisinin, ömür boyu bir veya iki kez yapılan HPV testi olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada, servikal kanser vakalarının %76,2'sinin HPV 16/18'e atfedildiği bir çalışmada, primer tarama yöntemi olarak HPV 16/18 genotiplendirmesinin servikal kanser taraması için en uygun maliyetli strateji olduğu bulunmuştur ².

Sonuç

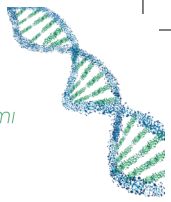
Primer HPV servikal kanser taraması, yavaş yavaş diğer tarama algoritmalarının yerini almaktadır. Popülasyona dayalı taramanın başarılı bir şekilde uygulanması için klinik validasyonu yapılmış bir HPV testi kullanılmalı, basitleştirilmiş ve standartlaştırılmış triyaj algoritmaları mevcut olmalıdır. HPV aşısı yapılması, tarama ile birlikte servikal kanserin ortadan kaldırılması için umut vericidir.

Düşük hastalık insidansı olan aşılınmış popülasyonda yüksek duyarlılıklı HPV testinin düşük pozitif prediktif değerinin üstesinden gelmek için ilerlemenin yolu diğer biyobelirteçler kullanılarak ek bir test veya sitoloji ile birlikte test yapmaktır. HPV testindeki teknik gelişmeye paralel olarak HPV ve servikal kanser konusunda farkındalık için halkın eğitimi devreye girmelidir. Ayrıca tarama için hangi teknoloji kullanılırsa kullanılsın başarının anahtarının yüksek kapsama ulaşmak olduğunu belirtmek önemlidir.

Artan sayıda ülke, birincil HPV tarama yönteminin sunduğu faydaların farkına vararak tarama programlarında HPV testini uygulamayı tercih etmektedir. Ülkelerin çoğu sitoloji tabanlı testlerle başladığından, böyle bir değişimin sistem ve altyapının yeniden yapılandırılması için büyük çaba gerektirmesi anlaşılabilir bir durumdur. Birincil HPV testi, organize bir toplum temelli tarama programının parçası olduğunda, negatif HPV sonuçları ile daha güven vericidir, kadınlara daha uzun bir "huzur" süresi sağlayan daha uygun maliyetli bir yöntemdir. Ayrıca, yakın zamanda başlatılan uluslararası VALGENT girişimi, Avrupa ve WHO tavsiyelerine uymayı seçen her ülke, güvenilir bir şekilde onaylanmış, yüksek kaliteli HPV testlerini seçebilmektedir. Yüksek kapsama sahip bir tarama programı servikal kanser yükünü etkili bir şekilde azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *J Clin Oncol* 2021;71(3):209-249.
2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65: 98-108.
3. Chrysostomou AC, Kostrikis LG. Methodologies of primary HPV testing currently applied for cervical cancer screening. *Life (Basel)* 2020;10(11): 290.
4. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, et al. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol* 2021;96(1): 1-16.
5. McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2022;20(2): 95-108.
6. Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL, Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *J Gen Virol* 2021;102(3): 001540.
7. Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol* 2019;9: 355.
8. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2021;8: 552028.
9. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47: 14-26.
10. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, et al. Persistent human papillomavirus infection. *Viruses* 2021;13(2): 321.



11. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, et al. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35:65.
12. Rizzo AE, Feldman S. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. *Curr Probl Cancer* 2018;42(5): 507-520.
13. Williams J, Kostiuk M, Biron VL. Molecular detection methods in HPV-related cancers. *Front Oncol* 2022;12: 864820.
14. Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med* 2017;98: 5-14.
15. Fudulu A, Albulescu A, Anton G. Human papillomaviruses' proteins with clinical utility. *J Immunoassay Immunochem* 2019;40(1): 81-90.
16. Leal SM Jr, Gulley ML. Current and emerging molecular tests for human papillomavirus-related neoplasia in the genomic era. *J Mol Diagn* 2017;19(3): 366-377.
17. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, et al. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(9): 593-602.
18. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol* 2018;99-100: 22-30.
19. Arbyn M, Simon M, Peeters E, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(8): 1083-1095.
20. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;76 Suppl 1:S14-S21.
21. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(9): 1144-1150.
22. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, et al. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(5): 284-292.
23. Torres-Poveda K, Piña-Sánchez P, Vallejo-Ruiz V, et al. Molecular markers for the diagnosis of high-risk human papillomavirus infection and triage of human papillomavirus-positive women. *Rev Invest Clin* 2020;72(4): 198-212.
24. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2): 102-131.
25. Gradissimo A, Burk RD. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(4): 379-391.
26. Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. *Infect Agent Cancer* 2020;15(1): 68.
27. Molina MA, Carosi Diatricch L, Castany Quintana M, et al. Cervical cancer risk profiling: molecular biomarkers predicting the outcome of hrHPV infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20(11): 1099-1120.
28. Mühr LSA, Guerendiain D, Cuschieri K, et al. Human papillomavirus detection by whole-genome next-generation sequencing: importance of validation and quality assurance procedures. *Viruses* 2021;13(7): 1323.
29. Tuna M, Amos CI. Next generation sequencing and its applications in HPV-associated cancers. *Oncotarget* 2017;8(5): 8877-8889.
30. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer* 2021;148(2): 277-284.
31. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(5): 579-583.