

Sınırlı Bir Bölgede Servikal Kanser Tarama Testlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Cervical Cancer Screening Tests in a Limited Region

Adem Durmaz

Aile Hekimliği Uzmanı, Yıldırımbeazıt Aile Sağlığı Merkezi, Kütahya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, serviks kanseri tarama testlerinin değerlendirilmesi, human papilloma virüs (HPV) gen haritasının çıkartılması ve aile hekimlerinde farkındalık oluşturulması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kütahya ilinde 2014-2020 yılları arasında, aile hekimliğine kayıtlı 30-65 yaş arası 79302 kadından PAP smear yöntemiyle, serviks ağzından sürüntü alınmış ve HPV pozitif vakalarda polimeraz zincir reaksiyonu ile HPV-DNA incelemesi ve genotipik sınıflandırılması yapılmıştır.

Bulgular: 79302 kadının 2375 (%2,9)'inde test pozitifliği. Pozitif vakalar 40 yaş civarında (%5,4) yoğunlaşmıştı. 648 kadında (%27,3) Tip-16, 138 kadında (%5,8) Tip-18 saptanmıştır. Geri kalanlarda ise diğer tipler (Tip-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) gözlenmiştir. %33,26 kadında enfeksiyon gözlenirken, %6,2'inde önemi belirlenememiş atipik squamöz hücreler (ASC-US), %5,81 düşük dereceli squamöz epitel içi lezyon (LSIL) ve %0,12 yüksek dereceli squamöz epitel içi lezyon (HSIL) rastlanmıştır.

Sonuç: Aile Hekimleri koruyucu sağlık hizmetlerinden de sorumludur. Bu hizmetlerden biri de toplumda sık gözlenen kanserlerin erken tanı ve sevkidir. Bu durum, hastaların hayatta kalım süresini etkilemektedir. Erken tanı ve tedavi, hastanın mortalite ve morbilitesini olumlu yönde etkilemesiyle birlikte, sağlık sunucularının da yükünü azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: HPV, PAP smear, serviks kanseri

Summary

Objective: This study was performed to evaluate cervical cancer screening tests, to extract the HPV gene map and to raise awareness in family physicians.

Material and Method: Samples were taken from the mouth of the cervix by the PAP smear method in a period between 2014-2020 years in Kütahya, from 79302 women between the ages of 30-65 who were registered to the Family Health Services, and HPV-DNA analysis and genotypic classification were performed by polymerase chain reaction in HPV positive cases.

Results: Positivity was seen in 2375 (2.9%) of 79302 women. Positive cases were concentrated around the age of 40 (5.4%). Type-16 was found in 648 women (27.3%) and type-18 in 138 women (5.8%). Other types (type 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68) were found in the rest. Infection has been observed in 33.26% of women, while atypical squamous cells (ASC-US) of undetermined significance was 6.2%, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) was 5.81% and high-grade squamous intra-epithelial lesion was 0.12% (HSIL).

Conclusion: Family physicians are responsible from preventive health services. Early diagnosis and referral of common cancers in the community are one of these duties. Early diagnosis and treatment will positively affect the patient's mortality and morbidity and at the same time reduce the burden of health care workers.

Key words: HPV, PAP smear, cervical cancer

Kabul Tarihi: 28.Mart.2021

Giriş

Serviks kanserinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülme oranları değişiktir. Gelişmekte olan ülkelerde ikinci en sık gözlenen kanser tipi iken, gelişmiş olan ülkelerde dördüncü en sık gözlenen kanser tipidir ve kadınlarda yıllık kansere bağlı ölümlerin 274000 kişi ile %8'lik

bölümünü oluşturur (1). Sıklıkla 50-59 yaş arası gözlenmektedir. TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre 40-60 yaş arası kadınlar, serviks kanserlerinin %65'ini oluşturmaktadır (2).

Etyolojisinden sıklıkla human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır (3). HPV çoğunlukla kendiliğinden iyileşse de

kalıcı enfeksiyon gelişen kadınlarda rahim ağzı kanserine neden olabilmektedir (1). Ayrıca; çoğul gebelikler ve doğumlar, eşzamanlı enfeksiyonlar (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, Herpes simpleks virusu), immünosupresif tedavi, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durum (4), erken yaşta cinsel ilişkiye başlama, multipl partner, uzun süre doğum kontrol hapi kullanımı (5) ve immun sistemde zayıflık (transplantasyon ve HIV enfeksiyonu) (6) sebepler de yer almaktadır (7).

Rahim ağzı kanseri insidansı gelişmekte olan ülkelerde oldukça yüksektir; ancak koruyucu sağlık ve tanı-tedavi hizmetlerinin yüksek olduğu ülkelerde rahim ağzı kanser insidansı belirgin şekilde düşmektedir (1,8). Serviks kanserinin en tipik bulguları intermenstrüel, postkoital yada postmenapozal kanamadır. Ayrıca vajinal akıntı, disparoni veya pelvik ağrı da gözlenebilir. İleri evrelerde kötü kokulu akıntı, bel ve kasıkta şiddetli ağrılar, serviks ve komşu dokularda ağrısız karnabahar benzeri lezyonlar da gözlenebilir. Zamanla gelişen komplikasyonlara bağlı olarak anemi, kilo kaybı, dizüri yada bacaklarda ödeme de rastlanabilir (9,10).

Serviks kanserini taramak ve tanı koymak için 1940 yılından beri pap-smear (Papanikolaou testi) kullanılmakta; sonuçlar Bethesda Sınıflaması ile sınıflandırılmaktadır (11). PAP smear; serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Ayrıca toplumsal taramalarda kullanıldığında erken tanı koydurması nedeniyle, serviks kanserinden ölümleri yaklaşık %75 oranında azalttığı bildirilmiştir (12). Katı ve daha az kullanılmakta olan sıvı (etanol kullanılarak) olmak üzere iki tip pap-smear testi vardır. İki yöntemin de avantaj ve dezavantajları vardır (13).

Pap-smear testi sonuçları, serviks kanserine kesin tanı koymada ya da tedavinin düzenlenmesinde kullanılmaz. Yalnızca servikal kanser gelişiminde, artmış riskle ilişkili, anormal hücreleri taramasında kullanılır. Yanlış negatif oranı %10-35 iken yanlış pozitif oranı da %5 olabilir. Anormal hücre varlığı tespit edildiği durumlarda ileri tetkikler gereklidir. Eğer anormallik tespit edilmiş ise belirli aralıklarla smear tekrarı yada kolposkopi ile daha detaylı serviks muayenesi yapılabilir. Ayrıca günümüzde 30 yaşından sonra yapılan PAP-smeardeki

sitolojik incelemeye ek olarak, HPV-DNA testi de eklenir. Bu test ile gereksiz biyopsi alma ve işlem yapılması riski azalır ve hastalar daha uzun aralıklarla takip edilebilir. HPV enfeksiyonuna, benign servikal değişiklikler yapan “*düşük riskli HPV tipleri*” (6,11, 40,42,43,44,54,61,70,72,81) ile prekanseröz lezyonlar ve serviks kanseri yapabilen “*yüksek riskli ya da onkogenik HPV tipleri*” (16,18,31,33,35,39,45,51,51,56,58,59,68) neden olabilir. Vajina, vulva, anüs, penis ve serviksin skuamöz kaynaklı karsinomuna en sık neden olan HPV 16, 18, 31, 33 ve 45 bu grupta yer alır (14,15).

Anormal smear sonuçları (Bethesda sınıflandırması)

Önemi belirlenememiş atipik skuamöz hücreler (ASC-US):

Smearde rahim ağzı hücrelerinde genellikle HPV enfeksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülen ve net bir sınıflandırılması yapılamayan değişikliklerdir. Anormal smear sonuçları içerisinde en sık rastlanan tiptir.

Düşük dereceli skuamözepitel içi lezyon (LSIL, LGSIL):

Hafif şiddetteki değişiklikleri olup genellikle HPV enfeksiyonuna bağlıdır ve takiplerde genellikle kendi kendine gerilediği görülür. Gerilemez ve hatta ilerlerse tedavi edilmelidir.

Yüksek dereceli skuamözepitel içi lezyon (HSIL, HGSIL):

Rahim ağzı hücrelerinde LSIL’e göre daha ciddi değişikliklerdir. Önemi prekanseröz lezyon ve kanser ile ilişkisi LSIL’e göre daha fazladır.

Atipik skuamöz hücreler (ASC-H):

Yüksek dereceli skuamözepitel içi lezyon (HSIL)’e benzer görünümde olup tam olarak ayırt edilemeyen hücre değişikliklerini tanımlar.

Atipik glanduler hücreler (AGC):

Servikal kanalın iç yüzeyini döşeyen hücrelerdeki anormal değişiklikleri tanımlar. Bu hücreler rahim iç yüzeyinde de bulunur ve atipik değişiklikleri prekanser lezyonlara ve kansere dönüşebilir (16). Bethesda sınıflamasına göre LGSIL olarak tanımlanan lezyonlar CIN-I lezyonuna, HGSIL ise CIN-II ve CIN-III lezyonuna karşılık gelmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma; TC Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.08.2019 tarih ve 2019/9-03 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Kişilere ait verilere ulaşım için Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü izni alınmıştır.

Kütahya ilindeki Aile Sağlığı Merkezleri'nde, 2014-2020 yılları arasında, rahim ağzı kanser taraması için 30-65 yaş arası kadınlara ulaşıldı. Test yaptırmayı kabul eden toplam 79302 kadından pap-smear alındı ve Evliya Celebi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Örnekler önce

inceleme için yeterli olup olmamalarına göre sınıflandırıldı. Uygun olanlar da HPV yönünden pozitif ve negatif olarak ayrıldı. Yeterli ve pozitif örnekler 2001 Bethesda Sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Aile Hekimliği sistemine kayıtlı 79302 adet 30-65 yaş arası kadına pap-smear testi ve inceleme yapılmıştır. 323 kadında yetersiz materyal alındığı için değerlendirilme dışı bırakılmış ve 76604 örnek incelenmiştir. 2375 (%2,9) kadında pozitif sonuç bulunmuştur. Yapılan testler ve yıllar oranı Tablo 1'de gözlenmektedir.

Tablo 1. Yıllara göre yapılan PAP-smear test sayısı ve sonuçları

Yıllar	Pozitif	Negatif	Yetersiz Materyal
2014	39	2577	46
2015	260	9594	55
2016	413	15588	67
2017	560	18015	42
2018	431	12295	26
2019	547	15270	56
2020	125	3265	31
Toplam	2375	76604	323

Tablo 2. Yaşlara göre PAP-Smear test sonuçları

Yaşlar	Pozitif	Negatif	Yetersiz Materyal	Yaşlar	Pozitif	Negatif	Yetersiz Materyal
30	86	2221	9	48	83	2205	8
31	69	2117	9	49	50	2121	11
32	84	2137	7	50	55	2204	8
33	82	2021	9	51	63	2309	13
34	85	2126	4	52	59	2394	13
35	81	2337	3	53	59	2376	9
36	83	2357	7	54	72	2277	14
37	102	2352	3	55	56	2372	9
38	76	2341	6	56	51	2289	10
39	80	2435	7	57	53	1936	7
40	129	3728	8	58	45	1912	9
41	98	2364	14	59	35	1742	18
42	86	2382	14	60	39	1772	9
43	78	2296	10	61	38	1665	5
44	71	2393	8	62	41	1631	12
45	76	2208	7	63	30	1500	4
46	74	2315	20	64	29	1172	8
47	62	2118	11	65	15	479	0
				Toplam	2375	76604	323

Yapılmış olan taramada HPV pozitif bulunan vakalarda, birden çok tip de gözleendiği olmuştur. En fazla gözlenen tipler Tablo.3'de gösterilmiştir. Sonucu pozitif çıkan pap-smearlerde HPV tipleri incelendiğinde %36,85'inin (n:875) normal olduğu, %33,26'ında (n:790) enfeksiyon, %16,84'ünün (n:400)

tiplendirme için yeterli materyal alınmadığı gözleendi. Ayrıca ASC-US %6,2 kadında (n:147) rastlanırken; LSIL %5,81'inde (n:138) rastlandı. Sırasıyla ASC-H %0,8 (n:19), HSIL %0,12 (n:3), AGC %0,12 (n:3) olduğu gözleendi (Tablo 4).

Tablo 3. Pozitif HPV'lerin tipleri

(Pozitif sonuçların birden fazla tipi bulunabilmektedir)													
Tip 16	Tip 18	Tip 31	Tip 33	Tip 35	Tip 39	Tip 45	Tip 51	Tip 52	Tip 56	Tip 58	Tip 59	Tip 68	Genotiplendirme Diğer
648	138	269	69	138	169	95	283	221	138	106	117	138	1306

Tablo 4. Tarama testi pozitif çıkan vakalardaki HPV tipleri

Pozitif HPV'lerin Servikal Tipleri (n:2375)							
[Agc]	[Asc-H]	[Asc-Us]	[Enfeksiyon]	[HSIL]	[LSIL]	[Normal]	[Yetersiz Materyal]
3 (%0.12)	19 (%0.8)	147 (%6.2)	790 (%33.26)	3 (%0.12)	138 (%5.81)	875 (%36.85)	400 (%16.84)

Tartışma

Erken tanıda kullanılan PAP test; kolay uygulanabilen, maliyeti düşük, zararsız, duyarlılığı yüksek, ayrıca tedavi yükünü, morbidite ve mortaliteyi azaltan bir testtir (17). Ülkemizde serviks kanseri tarama programı 30-65 yaş arası kadınları kapsar ve 5 yılda bir tekrarlanması öngörülür. 65 yaşında olup son iki testi negatif ise tarama sonlandırılır (18).

Kög ve ark., 4284 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 48'inde ASC-US (%1,1), dördünde AGC (%0,09), beşinde LSIL (%0,1), ikisinde HSIL (%0,045), altısında ASC-H (%0,14) saptamıştır (19). Atakul'un Aydın'da yapmış olduğu çalışmada; hastaların, %34,57'sinin Pap-smear sonucu ASCUS, %30,86'sının LSIL, %9,26'mının HSIL saptanmıştır (20). Nazlıcan ve ark. Hatay'da yaptıkları bir çalışmada da %48,7 normal, %24,0 nonspesifik enflamasyon, %13,3 bakteriyel vajinozis, %12,7 enflamasyona sekonder reaktif değişiklikler ve %1,3 ASC-US gözleendi (21).

Sunulan çalışmada ASC-US (%6,2) ve LSIL (%5,81) tespit edilen kadın sayısı diğer

çalışmalara göre daha fazla bulundu. Bunun başlıca sebebi daha geniş bir zaman aralığında ve daha geniş bir popülasyonda kanser taramasının yapılmış olması olabilir. Ayrıca bölgesel özelliklerin de bu oranlarda etkili olduğu düşünülebilir. Atakul'un yaptığı çalışmada benzer şekilde ASCUS, LSIL ve HSIL oranları yüksek bulunmuştur. Bunun başlıca sebebi, çalışma popülasyonunda seçiciliğin yüksek olmasına (kolposkopi, LEEP veya konizasyon işlemi yapılmamış olanların ve yetersiz materyal alınmış olanların çalışma dışı bırakılmış olması) ve çalışmanın 148 kişilik bir grupta yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak rahim ağzı kanserleri, önceden tespit edilebilen kanserlerdir. Düzenli olarak yapılan pap-smear de bu kanserin taramasında kullanılan ucuz, kolay yapılabilen ve her yerde ulaşılabilen bir tarama yöntemidir. Aile hekimliğinde rutin olarak 30- 65 yaş grubu tüm kadın hastalara yapılmalı ve gerekli eğitimlerle de tüm kadınlarda bu tarama yönteminin uygulanması yaygınlaştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. WHO internet sayfası. [https:// apps.who.int/ iris/ bitstream/ handle/ 10665/ 329299/ 9789241550598-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329299/9789241550598-eng.pdf?ua=1) Erişim tarihi: 26.05.2019
2. TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Yayın No:1054. Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın; 2016. ss.36-7.
3. Mocarska A, Starosławska E, Zelazowska-Cieślińska I, Łosicki M, Stasiewicz D, et al. Epidemiology and risk factors of the cervical squamous cell carcinoma. *Pol Merkur Lekarski* 2012;33(194):101-6.
4. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118(6):1481-95.
5. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH, Papilloma virüs detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):257-64.
6. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams AR. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect.* 2000; 76(4):257-61.
7. Arnheim Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H, Tryggvadóttir L, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papilloma virüs and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(12):2541-50.
8. Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J BiomedSci* 2019;26(1):28.
9. Richardson DL. Chapter 30 Cervical Cancer. In: Williams Gynaecology, Second Edition. Mc Graw-Hill: 2008;775-6.
10. Mwaka AD, Orach CG, Were EM, Lyratzopoulos G, Wabinga H, Roland M. Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. *Health Expectations* 2015;19(4):854-67.
11. Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck HW, Cox JT, Darragh TM, et al. ASCCP Patient Management Guidelines: Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6(3):195-9.
12. Dağlı AF, Özercan MR. Servikal smear tarama programımızda sınırlılık/yetersizlik oranları ve nedenleri (1322 olgu). *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11(3):166-9.
13. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM. ThinPrepPap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:19.
14. Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Verheijen RHM, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: The age-related patterns for high-risk and low-risk types. *International Journal of Cancer* 2020;87(2): 221-7.
15. Aref-Adib M, Freeman-Wang T. Cervical cancer prevention and screening: the role of human papilloma virüs testing. *The Obstet Gynaecol* 2016;18:251-63.
16. Yapça ÖE, Delibaş İE, Onat E. Ardışık 3342 Pap-Smear Sonucunun Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma. *Journal of Contemporary Medicine* 2015;5(4): 234-8.
17. Özdemir Ö, Bilgili N. Bir eğitim hastanesinde çalışan hemşirelerin meme ve serviks kanserlerinin erken tanısındaki bilgi ve uygulamaları. *TAF Prev Med Bull* 2010;9:605-12.
18. Özkan N, Toprak D, Genç CS, Mihmanlı V. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastaların Smear Sonuçları ve Sosyodemografik Özellikleri. *Smyrna Tıp Dergisi* 2015;15(3):19-27.
19. Köğ İ, Turan T, Karabük E, Karayünlü B, Özgül N, Demir ÖF, et al. Etlik KETEM grubunun serviks ve meme kanseri tarama programı sonuçları. *TAF Prev Med Bull* 2012;11:145-52.
20. Atakul T. Hpv ile Enfekte Hastaların Pap-Smear Kolposkopi ve Leep Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Kocaeli Medical J* 2020;147-54.
21. Nazlıcan E, Akbaba M, Koyuncu H, Savaş N, Karaca B. Hatay İli Kisecek Bölgesinde 35-40 Yaş Arası Kadınlarda Serviks Kanseri Taraması *TAF Prev Med Bull* 2010; 9(5):471-4.

İletişim:

Adem Durmaz,

Aile Hekimliği Uzmanı

Yıldırımbevizit Aile Sağlığı Merkezi, Merkez, Kütahya

Tel: +90.274.2232391

E-mail: addurmaz@gmail.com

ORCID number:000-0001-5890-3622