

PAP Smear ile Servikal Kanser Taraması

SCREENING SERVICAL CANCER WITH PAP SMEAR

Hüsnü Gökaslan¹, Elif Esra Uyar²

Özet

Serviks kanseri kadınlarda yaygın olarak görülen, erken tanı konduğunda % 95 kür sağlanabilen ancak geç kalındığında %50'lere varan mortalite oranına sahip bir hastalıktır. Tarama yöntemlerinin kullanımı sayesinde erken yaşlarda displazi henüz kansere dönüşmeden yakalanabilir ve kolayca tedavi edilebilir. Bu derlemede ülkemizde yaygınlaşması gerektiğini düşündüğümüz servikal kanser taramasında kullanılan PAP smearden bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: PAP Smear, serviks kanseri, tarama

Summary

Cervical cancer is a common disease, can be treated with 95% cure rate at early stages but also have almost 50% mortality in late stages. Dysplasia can be detected before progression to cancer by using screening tests and treated effectively and easily. In this review, a screening test for cervical cancer PAP smear that must become widespread in our country will be discussed.

Key words: PAP smear, cervical cancer, screening

Serviks kanseri kadınlarda 6. en sık görülen solid kanserdir ve kansere bağlı ölümler içinde 10. sıradadır. Erken yaşta cinsel ilişkiye başlanması, birden fazla seksüel partner, düşük sosyo-ekonomik düzey, HPV (Human Papilloma Virus) enfeksiyonu, sigara kullanımı, A vitamini eksikliği gibi faktörler serviks kanseri riskini artırırlar.^{1,2} Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 13.000 yeni vaka tespit edileceği ve 4.100 kişinin serviks kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir.³ İngiltere'de 1997'de 1988'e göre serviks kanseri insidansında %42'lik bir düşüş olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde hem yıllık serviks kanseri insidansı daha fazladır, hem de kansere bağlı ölüm oranı %50'lere kadar. Aradaki bu farkın gelişmiş ülkelerde tarama yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴ Yıllık PAP smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 4/1000'den 5/10000'e düştüğü tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı bir analizde 10 yılda bir yapılacak tarama ile dahi serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği belirtilmektedir.² Gelişmiş ülkelerin

büyük kısmında serviks tarama testleri ile ilgili sağlık politikası belirlenmişken ne yazık ki ülkemizde bu tür bir strateji geliştirilmemiştir. Ülkemizde PAP smear taraması büyük ölçüde kadın doğum hekiminin yönlendirmesi, daha düşük oranda ve sosyokültürel düzeyine bağlı olarak da hastanın isteği ile yapılmaktadır.

PAP smear serviks kanserini taramaya yönelik, bir çok ülkede yaygın kullanılan, basit bir testtir (Resim 1). İlk kez 1930'lu yıllarda Yunan doktor George Papanicolaou tarafından tanımlandığı için onun ismine ithafen PAP Smear ya da PAP test olarak da adlandırılır.

PAP Smear

Nasıl alınır?

Smear alınması son derece basit bir yöntemdir. Jinekolojik muayene esnasında vajinal spekulum yerleştirildikten sonra portio ve servikal kanaldan örneklem yapılır. Örnekleme yapılmadan önce son 48 saatte cinsel ilişki, lavaj veya intravajinal herhangi bir

¹⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Doç. Dr.

²⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı.

tedavi uygulanmamış olmalıdır. Genital enfeksiyon varsa tedavi edilmeli, sonra smear alınmalı, fazla miktarda mukus varsa gazbezli tamponlarla silinmelidir; siklus kanamasını izleyen günler daha uygundur.⁵

ACOG (American College of Obstetricians And Gynecologists)'a göre örnekleme ve yorum hataları nedeniyle serviks kanserlerinin %30'u yakalanmamaktadır. Hataların azaltılması için aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:⁶

- Hücreler bimanuel muayeneden önce alınmalıdır.
- İşlem sırasında lubrikan madde kullanılmamalıdır.
- Servikal sitoloji için örnekleme enfeksiyon için kültür ve sitoloji alınmadan önce yapılmalıdır.
- Örnek alınırken tüm portio görülmelidir.
- Alınan örnek kurumaya bağlı oluşacak artefaktları engellemek için hemen fikse edilmelidir.

Örnek alımı için kuru ya da serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuk tampon, spatula veya fırça kullanılabilir.⁵ Kavak ve ark. yaptığı bir çalışmada endoservikal hücre toplanması açısından Cytobrush + Ayre spatülü veya Cervex fırça kullanımının pamuk tampon + Ayre spatülü kullanımından daha üstün olduğu gösterilmiştir.⁷ 29 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz sonucunda yazarlar cytobrush + spatula, Cervex fırça veya pamuk tampon + spatula kullanılmasını önermişlerdir.⁸

Ne zaman başlamalı?

Servikal kanser taraması ilk cinsel ilişkiden 3 yıl sonra veya 21 yaşından itibaren başlamalıdır.^{6,9} 30 yaşından küçük kadınlardan yılda bir kez PAP smear alınmalı, 30 yaşından büyüklerde ise, ardışık 3 smear sonucunun negatif olduğu durumda en az 2-3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Ancak HIV (Human Immunodeficiency virus) pozitif olanlar, bağışıklık yetersizliği olanlar, inutero DES (diethylstilbestrol)'e maruz kalanlar, organ transplantasyonu yapılmış olanlar, kemoterapi veya kronik kortikosteroid tedavisi alanlarda tarama sıklığı artırılmalıdır. Servikal kanser tarama sıklığı ne olursa olsun her kadına yılda bir kez pelvik muayene yapılmalıdır.^{9,10}

Ne zaman tekrarlamaya gerek yok?

Aşağıda belirtilen durumlarda PAP testine gerek yoktur:

- Selim nedenlerle total histerektomi geçiren ve CIN (cervical intraepithelial neoplasia) hikayesi olmayan kadınlara,¹⁰
- CIN 2, 3 hikayesi olan ancak total histerektomi öncesinde 3 tane ardışık negatif PAP smear'i olanlar,¹⁰

- 70 yaşından büyük, son 10 yıla ait en az 3 tane negatif PAP smear'i olan kadınlar.⁹

Ancak inutero DES'e maruz kalmış ve total histerektomi geçirmiş kadınlar ile HPV (Human Papilloma Virus) DNA pozitif, 70 yaşını aşmış olanlara sağlık durumları elverişliyse yıllık PAP smear tekrarı yapılmalıdır.^{6,9}

Değerlendirme

Smear testinin sonuçları birkaç şekilde sınıflanır. En sık Papanicolaou sınıflaması kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1
Papanicolaou sınıflaması

| Papanicolaou sınıflaması | |
|--------------------------|---|
| Klas 1 | Normal, atipik hücre yok |
| Klas 2 | Negatif. Selim bazı hücre değişiklikleri (örneğin enfeksiyon) |
| Klas 3 | Şüpheli. Hafif, orta şiddette ya da şiddetli displazi |
| | Kesin olarak kanser hücresi olmayan anormal hücreler. |
| Klas 4 | Karsinoma in-situ. Büyük olasılıkla kötü huylu hücreler |
| Klas 5 | Kuvvetli pozitif. Tartışmasız kanser hücreleri |

Son yıllarda, gelişmiş ülkelerin hemen tamamında, Papanicolaou sınıflamasının yerini çok daha ayrıntılı olan Bethesda sınıflaması almıştır (Tablo 2).¹¹ İlk defa 1989'da geliştirilen Bethesda sistemi en son 2001'de yeniden gözden geçirilerek bazı değişiklikler yapılmıştır, buna göre raporda şu bölümler bulunmalıdır: örnek tipi, örnek yeterliliği, genel kategori, ek testler (yapıldıysa HPV DNA), yorum/sonuçlar, öneriler. Bethesda III sisteminde (Bethesda 2001) eskiden kullanılan "normal limitler içinde ve benign hücresel değişiklikler" terimleri kaldırılarak "intraepitelyal lezyon veya habaset negatif" terimi getirilmiş, buna ek olarak görülen selim değişikliklerden (enfeksiyon bulguları, mikroorganizmalar, endometrial hücre varlığı gibi) bahsedilmesi zorunlu kılınmıştır. En önemli değişikliklerden biri atipik skuamöz hücre(ASC, Atypical squamous cells) tanımında yapılmış; ASC iki alt kategoriye ayrılmıştır:¹²

1. ASC-US: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
2. ASC-H: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler.

Yine Bethesda III'de eskiden kullanılan "önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücre" (AGUS, Atypical glandular cells-undetermined significance) terimi ASCUS ile karıştığında kaldırılarak "atipik glandüler hücre" (AGS: Atypical glandular cells) teriminin kullanılmasına karar verilmiştir¹² ve AGC de 3 alt kategoriye ayrılmıştır:¹³

Tablo 2
Bethesda sınıflaması (2001)

| Bethesda sınıflaması |
|---|
| Yeterlilik |
| <ul style="list-style-type: none">• Yeterli• Sınırlı• Yetersiz |
| Tanımlama |
| <ul style="list-style-type: none">• Normal• Selim hücresel değişiklikler• Enfeksiyon ve/veya reaktif değişiklikler• Epitel hücre anomalileri• Atipik skuamöz hücreler (Atypical squamous cells)<ul style="list-style-type: none">– ASC-US (Atypical squamous cells-undetermined significance; Atipik skuamöz hücreler-önemi belirlenmemiştir.)– ASC-H (Atypical squamous cells-cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion; Atipik skuamöz hücreler-yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlar ekarte edilememektedir.)• LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion-)• HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion)• Skuamöz hücreli karsinom• Glandüler hücre anomalisi• Atipik glandüler hücreler (AGC-NOS, AGC-favor neoplasia, AIN)• Adenokarsinom |

1. AGC-NOS (atypical glandular cells, not otherwise specified): Başka şekilde belirtilmeyen endoservikal veya endometrial orijinli atipik glandüler hücre
2. AGC-"favor neoplasia": Neoplaziye benzeyen endoservikal veya endometrial orijinli atipik glandüler hücre
3. AIN (Adenocarcinoma in situ): Adenokarsinom in situ.

Ülkemizde, laboratuvar ve sitologların farklı terminolojiler kullanmaları kavram kargaşasına, tanı ve tedavi sorunlarına yol açabilmektedir. Bizim de tercih ettiğimiz Bethesda III sistemi, alınan örneğin yeterli olup olmadığını eğer yetersiz ise neden yetersiz olduğunu belirtmesi açısından avantajlıdır. Ayrıca enfeksiyon ya da benzeri nedenlere bağlı iyi huylu hastalıkların tanımlanabilmesi de ek bir avantaj sağlar.

Anormal çıktığında ne yapılmalı?

Anormal PAP smear varlığında yaklaşım ile ilgili önerileri tam anlamı ile anlayabilmek için öncelikle bazı konuların iyi bilinmesi gerekir:

1. PAP smear bir tanı yöntemi değildir.
2. PAP smear sadece servikse ait lezyonların taranması için geçerli olan bir tekniktir.
3. PAP smear alınırken uygun şekilde alındığından emin olunması gerekir.

ASC: PAP smear sonucu ASC olarak rapor edilen bir kadında ileri tetkik ile CIN servikal intrapitelyal neoplazi) saptama riski %5-17'dir, ASC-H rapor edilirse bu

risk %24-94'lere yükselir.¹³ Bu nedenle ASC alt tipine göre verilecek karar değişir:

- ASC-US: PAP smear tekrarı ve takip veya hemen kolposkopi yapılabilir. PAP smear ile takibe karar verilen hastalarda testin tekrarı negatif gelirse, 2 yıl boyunca 4-6 ay arayla PAP smear tekrarlanmalı, bir kez daha ASC-US saptanırsa kolposkopi yapılmalıdır.¹⁴

- ASC-H: Mutlaka hemen kolposkopi uygulanmalıdır.¹³

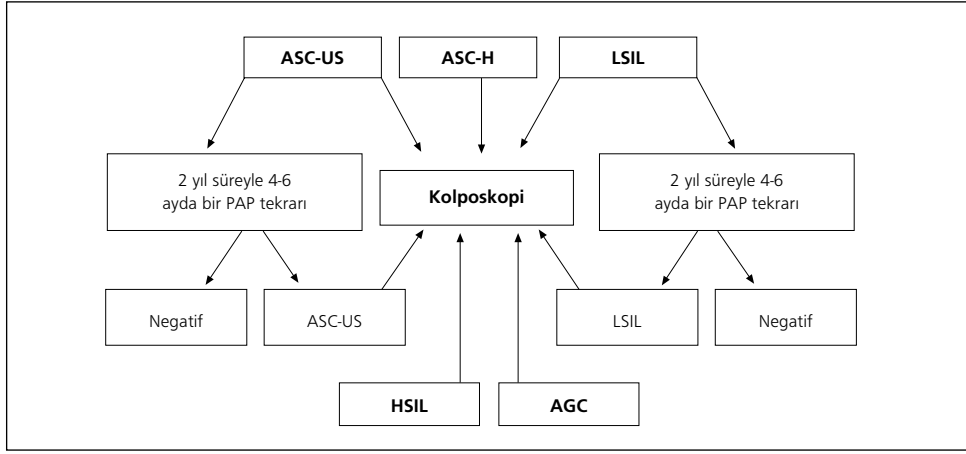
LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion): Tedavi edilmediği durumda spontan düzelebilir ve %1 invaziv kansere ilerleme riski vardır.¹⁴ Kolposkopi uygulanır ve biyopsi alınır %15-30 oranında CIN varlığı saptanır.¹³ Bazı kaynaklarda smear tekrarı ile takip edilmesi önerilse¹⁴ de hemen kolposkopi uygulanması daha uygun bir seçenektir.

HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion): %70-75 CIN 2-3, %1-2 invaziv kanser görülür.¹³ Kolposkopi ve biyopsi endikedir.^{13,14}

AGC: ASC ile karşılaştırıldığında altta yatan CIN veya invaziv kanser riski çok daha fazladır.^{13,14,15} Bu nedenle bütün hastalara mutlaka kolposkopi uygulanmalıdır. 35 yaş ve üzerindeki tüm kadınlarda veya düzensiz vajinal kanaması olan 35 yaş altı kadınlarda kolposkopiye endometrial örnekleme eklenmelidir.^{13,14}

Yeni Tanı Teknikleri

PAP testinin yüksek dereceli lezyonlara duyarlılığı %60-80'dir, düşük dereceli lezyonlara duyarlılığı is daha

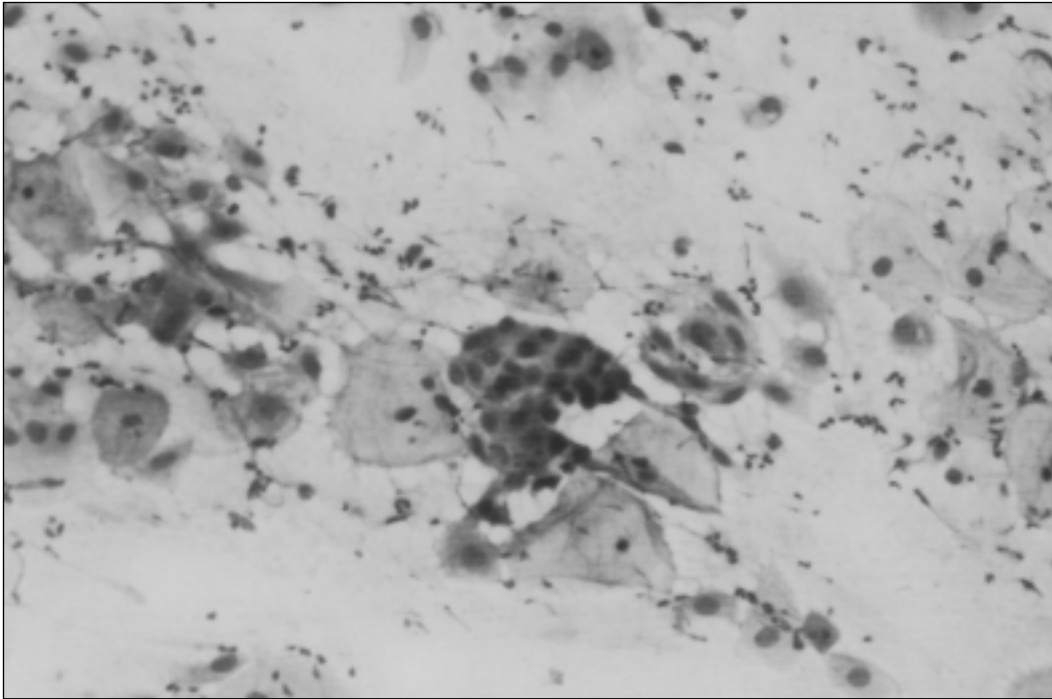


Şekil 1

PAP smear sonucu anormal geldiğinde uygulanması gereken tedavi ve takip protokollerinin özeti

azdır.¹⁶ PAP smearlerde yalancı negatif tanı oranı %40 olup, en sık nedenleri; örnekleme hatası (%60), tarama hatası (%40) ve çok düşük oranda değerlendirme hatasıdır.¹⁷ Tarama testinden yeterli verimi alabilmek ve yalancı negatif sonuçları en aza indirebilmek için yeni teknoloji arayışları devam etmektedir. Sıvı bazlı ince yaymalar bu alanda geliştirilmiş en son yöntemdir. Thin-Prep adı verilen teknikte alınan örnek doğrudan lam üzerine yayılmak yerine tamponlanmış alkol içeren bir şişe içerisine karıştırılır. Elde edilen bu hücre süspansiyonu özel

bir filtre sisteminden geçirilerek kan, mukus ve diğer ölü hücreler ayrıştırılır, geride kalan hücreler lam üzerine yayılır. Bu sayede diğer hücreler tarafından maskelenmeyen serviks hücreleri daha kolay incelenebilir. Thin-Prep smear ideal olmamakla birlikte zorunluluk durumunda kanama varlığında da alınabilir. Glandüler lezyon saptama özgüllüğü ve intraepitelyal lezyonlara duyarlılığı PAP testinden daha fazladır.¹⁸ Smear ile ilgili bir başka yeni teknoloji de otomasyondur. PAPNET adı verilen yöntemde hazırlanan lam mikroskop altına konur ve bir



Resim 1

Negatif PAP smear 'in histolojik görüntüsü

bilgisayar görüntüyü yorumlar. En sık karşılaşılan 128 anomali bilgisayar tarafından tanınır ve örnek manuel incelemeye alınır. Thin-Prep ve PAPNET yöntemlerinin her ikisi de Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Maliyetinin yüksek olması nedeni ile PAPNET'in rutin uygulanması önerilmemektedir, ancak 2-3 yılda bir uygulanıyorsa bu yöntemler tercih edilebilir.⁹

HPV ve Serviks Kanseri

Serviks kanserinin ve intraepitelyal lezyonların başlamasında ve/veya gelişmesinde bugün en çok kuşku edilen ve büyük oranda birliktelik gösteren ajan HPV'dir^{19,20} Özçelik ve arkadaşlarının serviks kanseri açısından düşük riskli kadınlarda yaptığı bir çalışmada servikal HPV enfeksiyon hızının %6.1 olduğunu görmüştür.²¹ HPV'nin birçok alt tipi vardır ve serviks kanseri açısından düşük riskli tipler (HPV 6, 11, 42, 43 ve 44) ve yüksek riskli tipler (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 ve 58) olarak ikiye ayrılabilir.²⁰ Özellikle HPV 16 ve 18 pozitifliği serviks kanseri açısından en yüksek riskli olanlardır.^{19,20} Sitolojik tarama testlerinde anormal sitoloji tesbit edilen kadınların servikal neoplazi araştırmaları, sitolojinin HPV DNA testi ile kombine edilerek yapılması, HPV tipini tayin edeceğinden hastalığın kesin tanısı, tedavi ve prognozu hakkında önemli bilgi verecektir.²² HPV tiplerini tayinde yeni uygulamaya konulan Hybrid Capture System, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, güvenilir, enzim immunoassay ile yapılan gelişmiş bir laboratuvar yöntemidir. Hybrid Capture System basit, nonizotopik, test sonuçlarını 4-5 saat içinde veren, aynı anda fazla sayıda HPV tiplerini low, intermediate ve high-risk gruplarına ayırarak gösteren ve okunması kolay bir testtir.^{19,22} Amerikan Kanser Cemiyeti serviks kanseri taraması için servikal sitoloji ile birlikte HPV testinin de yapılmasının uygun olacağını belirtmiş, ancak FDA tarafından rutin tarama için onaylanması beklenmektedir.²³

Rutin PAP testi ile serviks kanseri henüz intraepitelyal lezyon düzeyindeyken yakalanabilir, hem mortalitede hem de morbiditede azalma sağlanabilir. Ayrıca serviks kanseri tedavisinin maliyetiyle karşılaştırıldığında ortaya çıkacak fatura daha azdır. Ülkemizde bu konuda yeterli sağlık politikalarının olmaması, sağlık bütçesinin kısıtlı olması ve ülkenin her yerinde yeterli sağlık hizmeti verilememesi gibi bazı kısıtlayıcı unsurlar vardır. Ülkemizde ömrü boyunca bir kadın hastalıkları ve doğum hekimine hiç başvurmamış kadınların olduğunu da düşünürsek PAP testinin 1. basamak sağlık hizmetleri

içinde sunulması ve yukarıda adı geçen patolojik durumlar saptandığında takip ve tedavi planlanması için bir kadının hastalıkları ve doğum hekimine yönlendirilmesi hem kadın sağlığı açısından hem de serviks kanserinin maliyetinin azaltılması açısından iyi bir seçenek olduğu düşünülebilir.

Kaynaklar

1. **Türkistanlı EC, Soğukpınar N, Saydam BK, Aydemir G.** Cervical cancer prevention and early detection—the role of nurses and midwives. *Acian Pac J Cancer Prev* 2003; 4(1): 15-21.
2. **Soler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD.** Cervical cancer screening in developing countries. *Prim. Care Update Ob Gyns* 2000; 7(3): 118-23
3. **American Cancer Society.** Cancer facts and figures, 2002. Atlanta: American Cancer Society, 2002.
4. **National Statistics.** Cancer registrations in England, 2000.
5. **Jinekolojik muayene.** Propedötik Kadın Doğum. Ed Arısan K. 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 1997; 187-251.
6. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(2): 237-47.
7. **Kavak ZN, Eren F, Pekin S, Kullu S.** A randomized comparison of the 3 Papanicolaou smear collection methods. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35(4): 446-9.
8. **Buntinx F, Brouwers M.** Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 1996; 313: 1285-90.
9. **Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C.** American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
10. **Ressel GW.** Practice guidelines: ACOG releases guidelines on cervical cytology screening. *Am Family Physician* 2003; 68: 2081.
11. **Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr.** The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician* 2003; 68(10): 1992-8.
12. **Berek JS.** Simplification of the new Bethesda 2001 classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3 suppl): S 2-5.
13. **Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ.** 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16): 2120-9.
14. **Preinvasive disease of the cervix.** Clinical Gynecologic Oncology Ed. Disaia AJ, Creasman WT. 6. baskı, Mosby inc. 2002; 1-33.
15. **Veljovich DS, Stoler MH, Andersen WA, Covel JL, Rice LW.** Atypical glandular cells of undetermined significance: A five year retrospective histopathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 382-90.
16. **US Preventive Services Task Force.** Recommendations and Rationale, Screening for Cervical Cancer 2003 (www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm'den ulaşılabilir.)
17. **Karabacak T, Aydın Ö, Düşmez D, Polat A, Cinel L, Eğilmez R.** Servikovajinal smearlerde sınırlılık/yetersizlik oranları ve nedenleri (2832 olgu). *Patoloji Bülteni* 2001; 18(3): 22-5.
18. **McNeeley SG.** New cervical cancer screening techniques. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4): S 40-1.
19. **Köse MF.** Jinekolojide human papilloma virus enfeksiyonlarının yeri. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2002; 8(1): 122-8.
20. **Nuovo J.** New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician* 2001; 64(5): 780-6.
21. **Özçelik B, Serin IS, Gökahmetoğlu S, Başbuğ M, Erez R.** Human papilloma virus frequency of women at low risk of developing cervical cancer : a preliminary study from a Turkish university hospital. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(2): 157-9.

22. **Pekin T.** Servikal intraepitelyal lezyonların tanı ve tedavilerinde, pap smear ile human papillomavirus (HPV) testlerinin kombinasyonunun önemi. *T Klin Jineköl Obst* 2002; 12(2): 203-7.

23. **Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ.** American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(1): 41-52.

Geliş tarihi: 12.12.2003

Kabul tarihi: 22.04.2004

İletişim adresi:

Dr. Hüsnü Gökaslan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Altunizade 81190 İSTANBUL
Tel: (0216) 327 10 10 / 203
e-posta: husnugokaslan@yahoo.com