






DOI:10.38136/jgon.804202

**Servikal premalign lezyonlarda tarama testleri ve biyopsi sonuçları arasındaki uyum:
Üçüncü basamak tek merkez deneyimi****The compliance between screening tests and biopsy results in cervical premalignant lesions:
tertiary single-center experience**Ayşe Nur UĞUR KILINÇ¹Fatih YILMAZ²Melike GEYİK BAYMAN³Elif Nur YILDIRIM ÖZTÜRK⁴Yaşar ÜNLÜ¹ Orcid ID: 0000-0002-0439-0101 Orcid ID: 0000-0003-0974-9301 Orcid ID: 0000-0003-0008-2205 Orcid ID: 0000-0003-1447-9756 Orcid ID: 0000-0002-3951-8881¹ Konya Training and Research Hospital, Pathology Konya, Turkey² Konya Training and Research Hospital, Gynecological Oncology Konya, Turkey³ Konya Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetric, Konya, Turkey⁴ Public Health, Konya, Turkey**ÖZ**

Giriş ve Amaç: Servikal premalign ve malign lezyonların erken tanı ve tedavisinde ve Pap (Papanicolaou) smear ve HPV tarama testlerinin önemi bilinmektedir. Bu çalışma ile üçüncü basamak tek merkez servikal tarama testi- biyopsi sonuçlarını karşılaştırmalı analiz ederek sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 3.basamak tek bir merkezde jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran ve kolposkopik biyopsi yapılan 272 hasta dâhil edildi. Olguların Pap smear sonuçları Betesta sistemine göre klasifiye edildi. HPV-DNA tiplendirmesi PCR yöntemi ile yapıldı. Tüm servikal biyopsi örneklerinden elde edilen H&E, p16 ve ki 67 boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırmalı analiz edildi.

Bulgular: HPV tarama testi, Ko-test ve Pap smear yöntemlerinin biyopsi ile uyumlarının karşılaştırılmasında HPV tarama testi anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ko-test ve Pap smear testi sonuçları anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Servikal smear testi genel topluma uygulanan bir tarama testi olup kuşku- lu olgularda HPV testi yaptırmak serviks kanserini tarama açısından daha faydalı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: HPV, Serviks kanseri, Tarama testleri

ABSTRACT

Aim: The importance of Pap (Papanicolaou) smear and HPV screening tests in early diagnosis and treatment of cervical premalignant and malignant lesions are known. In this study, we aimed to present the tertiary single center cervical screening test-biopsy results by comparatively analyzing them.

Material and methods: The study included 272 patients who applied to the gynecological oncology outpatient clinic in a single third step center and underwent colposcopic biopsy. Pap smear results of the cases were classified according to the Bethesda system. HPV-DNA typing was done by the PCR method. H&E, p16, and ki 67 stained preparations obtained from all cervical biopsy specimens were evaluated under a light microscope. Results were statistically analyzed.

Results: The HPV screening test was found to be significant when comparing the compatibility of the HPV screening test, Co-test and Pap smear with biopsy ($p<0.05$). Co-test and Pap smear test results were not significant ($p>0.05$).

Conclusion: The cervical smear test is a screening test applied to the general public, and the HPV test has been found more useful in screening for cervical cancer in suspected cases.

Keywords: Cervix carcinoma, HPV, Screening tests

GİRİŞ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlarda görülen dördüncü en sık malign tümördür. Yaklaşık olarak 527.624 kadın her yıl bu tümörden etkilenmektedir. Tüm dünyada bu hastalıktan dolayı yıllık ölüm sayısı ortalaması ise 265.672 dir (1). Servikal kanser ölümlerinin %87'si gelişmekte olan ülkelerde görülmekte olup

bu ülkelerde bayanlarda en sık üçüncü ölüm nedenidir (1-3). Bu eğilimin sebebi gelişmekte olan ülkelerdeki tarama programlarının yetersizliğidir (4-5). Bu bilgi; serviks kanserinde tarama programlarının önemini artırmıştır. HPV dünyadaki en yaygın seksüel geçişli enfeksiyon olup serviks kanserlerinin bilinen en sık nedenidir (6). HPV enfeksiyonunun invaziv karsinoma dönüşme süresi 10-20 yılı bulmaktadır. Bu uzun süreç bize premalign dönemde hastalığı yakaladığımız zaman tedavinin çok daha

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Ayşe Nur Uğur Kılınç

Hacışaban Mahallesi, Yeni Meram Cd. No: 97 42090 Meram/Konya

E-mail: aysenurugur@hotmail.com

Başvuru tarihi : 02.09.2020

Kabul tarihi : 29.12.2020

efektif olma imkânını getirmektedir (7).

Prekanseroz lezyonlar Papanicolaou (Pap) smear sitolojik testi ve HPV tarama testi ile tespit edilebilmektedir. Bu yüzden WHO (Dünya Sağlık Örgütü) gelişmiş ülkelerde 30 yaşından itibaren tarama programını önermektedir. Ülkemizde de smear ve HPV DNA Ko-test uygulaması 2015 yılından itibaren tarama testi olarak rutine girmiştir. Ülkemizde ulusal tarama programına göre 30-65 yaş arası tüm bayanlara her 5 yılda bir HPV testi yapılması, HPV pozitif çıkan hastalara ise her sene Pap smear değerlendirme önerilmektedir.

Ko-test olarak adlandırılan Pap smear sitolojisi ve HPV DNA'nın birlikte değerlendirilmesi yöntemi HPV'nin erken tanısı kadar erken tedavisinde de etkindir. Ko-test, 30 yaş üzerindeki kadınların taramasında uygulamada en çok kullanılan tarama yöntemidir. ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) ve ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), tarama kapsamına alınan yaş (30-65/ yıl) gruptaki kadınların ko-test ile beş yılda bir taranmasını önermektedir (8).

Bizde çalışmamızda merkezimizde bu iki tarama testi ile biyopsi sonuçları ile tarama testlerinin etkinliğini analiz etmek istedik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK tarafından izin alınmıştır. (Tarih:02/07/2020. Decision No:40/09) .

Bu retrospektif çalışmaya 3.basamak tek bir merkezde 2018-2020 yılları arasında jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran, yaşları 24 ile 72 arasında değişen 295 hasta dahil edilmiştir.

Tüm hastaların hastane bilgi sisteminden smear ve servikal biyopsi sonuçlarına ulaşılmış; veriler karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Kolposkopik biyopsi sonucu, Pap smear veya HPV test sonucundan birisi sistemde bulunmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Servikal smear örnekleri konvansiyonel yöntem ile değerlendirilmiştir. HPV tarama testi için; HPV-DNA spesmen toplama kiti (Qiagen HC2) ile elde edilen örnekler ulusal kanser tarama laboratuvarına gönderilmiş ve PCR testi ile HPV sınıflaması yapılmıştır. Tüm servikal biyopsi örneklerinden elde edilen H&E, p16 ve ki 67 boyalı preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Konvansiyonel yöntem ile hazırlanan Pap smear test sonuçları ise Bethesda sistemine göre klasifiye edilmiştir. Yetersiz gelen smear sonuçları karşılaştırma analizlerine dâhil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Veri girişi ve analiz işlemleri bilgisayar ortamında yapılmıştır. Kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdelerden faydalanılmıştır. Altın standart kabul edilen teste (biyopsi) göre diğer testlerin (HPV testi, Pap-smear ve ko-test) uyumu Kappa testi ile değerlendirilmiştir. Kappa değeri 0,00-0,20 önemsiz uyum, 0,21-0,40 düşük düzeyde uyum, 0,41-0,60 orta düzeyde uyum, 0,61-0,80 iyi düzeyde uyum ve 0,81-1,00 mükemmel uyum olarak alınmıştır. Altın standart teste göre diğer testler için sensitivite, spesifisite, doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer ile bunların %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir (9).

BULGULAR

Serimizde yaşları 24 ile 72 arasında değişen 295 hasta vardı. Pap smear sonuçlarımıza göre olguların 174 tanesi benign, 98 tanesi atipik, 23 tanesi yetersiz bulunmuştur. Benign ve tanı vermek için yetersiz bulunan 174 vakanın 75 tanesinde lezyon mevcut olup, smear sonuçları atipik olan 98 vakanın ise sadece 40 tanesinde histopatolojik olarak lezyon mevcuttur (Şekil 1) .

Şekil 1: Jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran 295 hastanın konvansiyonel Pap- smear sonuçları ile biyopsi sonuçları akış şeması.

Sonuçlarımıza göre smear, HPV testi ve ko-test'e ait sonuçlarımızın altın standart olan biyopsi sonuçları ile karşılaştırılarak analiz edilen sensitivite, spesifite, doğruluk, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer, uyum (kappa değeri) ve uyum sonucunun anlamlılığı p değeri olarak Tablo 1'de ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Servikal smear, HPV testi ve Ko-test ile biyopsi sonuçları arasında ikili karşılaştırma testine ait istatistiksel bulgular.

	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk	PPD	NPD	Biyopsi sonuçları ile uyum (Kappa değeri)
Smear	34.78%	63.06%	51%	40.8%	56.9%	0.51 (p=0.7)
HPV	72%	40.7%	54.04%	47.16%	66.67%	0.54 (p=0.02)
Ko-test	17.83%	47.43%	47.43%	43.91%	66.67%	0.47 (p=0.2)

TARTIŞMA

Serviks kanserindeki tarama yöntemleri özellikle Pap smear testinde; erken neoplastik değişiklikleri tespit etmede duyarlılığının düşük olması sebebi ile testin sensitivitesi düşük çıkmaktadır. Ancak buna rağmen tarama programlarının uygulanmadığı ülkelerdeki çarpıcı ölüm oranları, tarama testlerinin önemini artırmaktadır (1-8). Hastayı doğru yönlendirmek ve doğru tedavi yöntemini planlamak için tarama testlerinin önemi kadar hiç şüphesiz güvenilirliği de önem arz etmektedir.

Bulgularımıza göre HPV tarama testi ve Pap smear sonuçları biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında kappa uyumluluğu benzer çıksa da (orta düzeyde uyum); HPV testinde uyum anlamlı bulunurken Pap smear ve ko-testte uyum anlamlı bulunmamıştır (p > 0,05).

Literatürde Ko-testin uyumu smear ve HPV taramasına göre yüksek çıkmakta olup bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu çıkmamıştır. Çalışmamızda Pap smear tarama testindeki uyumsuzluk Ko-test sonucunun da güvenilirliğini azaltmıştır. Sonuçlarımızdaki Pap smear testi ve buna bağlı Ko-testin uyumunun anlamlı çıkmama sebepleri şunlar olabilir;

Pap smear gibi tarama testleri genel topluma uygulandığında yararlığı yüksek olup bizim popülasyonumuz jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran hastalar olduğu için popülasyonumuz genel toplumu yansıtmayan kuşku olgulardan oluşmaktadır. Ayrıca

merkezimizde ve düşük maliyeti sebebi ile hâlihazırda pek çok merkezde uygulanmakta olan konvansiyonel smear testlerinin çok artefakt içermesi nedeniyle değerlendirmeyi güçleştirmesidir. Konvansiyonel smear testinin yeni bir yöntem olan sıvı bazlı smear yöntemlerine göre güvenilirliğin az olduğu bilinmektedir (10). Yine Smear sonuçlarımızda uyumsuzluğa sebep olan dikkatimizi çeken başka bir bulgu ko-enfeksiyonların ve yoğun enflamasyonun HPV etkisini gölgelemesi olabilir. Enfeksiyöz bir ajanın eşlik ettiği ve yoğun enflamasyon içeren ve benign/ enflamasyon olarak raporlanan 54 vakanın 42 tanesinde HPV testi pozitif çıkmış 17 tanesinde LSIL, 7 tanesinde ise HSIL çıkmıştır. Literatürde de servikte HPV'ye başta HSV olmak üzere trichomonas ve gardnerella vaginalisinde eşlik edebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (11-13). Bu riske karşı bizim önerimiz smear materyallerinde yoğun enflamasyon ve eşlik eden ko-enfeksiyon varlığında (trichomonas, bakterial vajinozis, HSV gibi) HPV tarama testi yapılmalı, HPV testi imkanı yoksa hücresel atipiyi değerlendirmeye engel olabileceğinden dolayı hastalara iltihap tedavisi sonrası kontrol smear önerilmelidir. Bir diğer faktör ise postmenopozal hastalarımızda hormon replasman tedavisinin yaygın olmamasına bağlı genital atrofinin smear sitolojisinde tanısal zorluk oluşturması olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakarak konvansiyonel smear testi yerine güvenilirliği literatürde daha yüksek olan likit bazlı smear gibi daha az artefakt içeren yeni yöntemlerin yaygınlığının artırılması, yine enflamasyonun eşlik ettiği olgularda tedavi sonrası kontrol smear örnekleme yapılırsa, atrofik smearların dikkatle incelenmesinin, Pap smear tarama testlerinde ve ko-testlerde güvenilirliği ve uyumu artırmada faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak serviks kanseri erken tespit edilebildiğinden tedavi oranı yüksek bir kanser türü olduğundan erken tanı ve tarama çalışmaları önem kazanmıştır. Bulgularımıza göre serviks kanseri tarama programına HPV taramasının eklenmesi serviks kanseri yakalama oranını artırmıştır. Çalışmamızın sonucunda smear, HPV testi ve ko-testin etkinliğini kıyaslayarak serviks kanseri taramasında HPV taramasının etkinliğini göstermiş olduk.

KAYNAKLAR

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, editors. Human papillomavirus and related diseases in the world. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359–86.
3. Findik S, Findik S, Abuoğlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2019;12(4), 1391.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
5. Wittet S, Tsu V. Cervical cancer prevention and the millennium development goals. *Bull World Health Organ*. 2008;86:488–90.
6. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, Mu X. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis*. 2017;17:107.
7. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:73–85.
8. Yıldırım D, Gökaslan H. Serviks kanseri taramasında HPV DNA testinin yeri. *Türk Jinekoloj Onkol Derg* 2015;1:1–6.
9. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik. 1. Baskı. Ankara; Omega Araştırma: 2011.
10. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308–317, doi: 10.1067/mob.2001.116736.
11. Ghosh I, Mandal R, Kundu P, Biswas J, Association of genital infections other than human papillomavirus with preinvasive and invasive cervical neoplasia. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016; 10(2): XE01.
12. Murta EFC, Souza MAHD, Araújo Júnior E, Adad SJ Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. *Sao Paulo Medical Journal*, 2000; 118(4), 105-108.
13. Aslan DL, Pambuccian SE, Prekker FL, Schacker TW, Southern P, Savik K, Gulbahce HE, Accuracy of herpes simplex virus detection in liquid-based (SurePath) Papanicolaou tests *Diagnostic Cytopathology* 2008;36.2:94-103.