

## Bölüm 36

# SERVİKAL KANSER PRİMER VE SEKONDER YÖNETİMİ

Adil BARUT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Serviks kanseri, dünyada kadınları etkileyen kanserler içinde en sık görülen ikinci kanserdir. Son yıllarda, bu kanserin onkojenik human papilloma virüsün(HPV) ve epidemiyolojik bilimsel gelişmelere rağmen hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Dünya çapında kadınların yaklaşık %12'si insan papilloma virüsü (HPV) ile enfektedir. Bu hastalık başta HPV tip 16 (HPV16) ve HPV tip 18(HPV18) olmak üzere yüksek riskli Human papilloma virüsü (hrHPV) ile kalıcı enfeksiyon, hemen hemen tüm rahim ağzı kanserlerinin nedenidir. Buna ek olarak bazı anal, vajinal, penil ve orofaringeal kansere sebep olabilir(1,2,3,4).

Serviks kanseri, Papanicolaou (PAP) ve HPV tarama testleri ile erken tanı konulabilen ve önlenebilen en önemli genital kanser türüdür. Yarım yüzyıldan fazla bir süredir, önce PAP testi ve daha yakın zamanda sıvı bazlı sitoloji ile servikal sitolojik testler, serviks kanseri taramasının temeli ve serviks kanserinin yükünü önemli ölçüde azaltmada oldukça etkili olmuştur(5).

HPV ve servikal kanser arasındaki ilişkinin gösterilmesi, hastalıkta görülen en yaygın HPV tiplerine karşı profilaktik aşı araştırmalarına ivme kazandırmıştır. HPV 16 ve 18'i içeren aşılardan, serviks kanserine sebep olan enfeksiyonların en az %90'ını önlediği gösterilmiştir. Onkojenik HPV tiplerinin primer önlenmesinde aşılama ve sekonder korumada servikal sitoloji taramasının bir arada kullanıldığı stratejiler invaziv serviks kanserinden ölümleri azaltmaktadır(6).

Serviks kanseri taramasına yönelik öneriler, hastalığın doğal seyrinin daha iyi anlaşılmasından, hrHPV türleriyle enfeksiyonun nedensel rolünden ve değişen tarama testi teknolojilerinden etkilenerek yıllar içinde gelişmiştir. HPV DNA testi, mevcut tüm servikal tarama testleri içerisinde en objektif ve tekrarlanabilir olanıdır. Servikal smear'ın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve eş zamanlı HPV DNA çalışılması co-test olarak adlandırılmakta ve günümüzde artık 25 yaştan itibaren kadınlarda en çok kabul gören tarama yöntemi olarak yerini almaktadır(7)

<sup>1</sup> Dr., Avcılar Murat Kölük Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Bu hastalığı önlemek için aşılama ve rutin serviks kanseri taraması, etkili aile ve hasta danışmanlığı ile birlikte gereklidir.

## **PRİMER KORUMA**

HPV ile ilişkili servikal kanserinin %70'e kadarı aşı ile önlenebilir. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde aşılama programında bir dizi değişiklik yapılmıştır. 15 yaşından küçük bireylerde 3 doz yerine sadece 2 doz alması, 15 ile 45 yaş arası ise 3 doz kullanılabilir(8,9)

### **HPV aşısı çeşitleri**

HPV bağışıklaması ile , HPV'ye bağlı serviks kanseri vakalarının %70'ini ve genital siğillerin %90'ını önleyebilir(10).

Aşıların hepsi, başlangıç HPV enfeksiyonunu ve daha sonra HPV ile ilişkili lezyonları önlemek için tasarlanmış profilaktik aşılardır. Mevcut HPV ile ilişkili lezyonların gerilemesini indüklemek için tasarlanmış terapötik aşılar geliştirilme aşamasındadır(10).

Aşılar, HPV enfeksiyonunu ve HPV ile ilişkili lezyonların gelişimine karşı koruma sağlamak için geliştirilmiştir. İçerdikleri ve hedefledikleri HPV tiplerinin sayısına göre üç farklı aşı klinik olarak geliştirilmiştir(10):

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 3 HPV aşısını onaylamıştır:

- İkili aşı(Bivalan):HPV 16 ve 18'i tiplerini hedefler
- Dörtlü aşı(Kuadrivalan): HPV 16 ve 18 ile 6 ve 11'i tiplerini hedefler.
- 9 valenti aşı(Nanovalan): 6, 11, 16 ve 18'e ek olarak 31, 33, 45, 52, 58 HPV tiplerini hedefler.

### **Primer koruma için aşı dozaj önerileri**

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 15 yaşın altındaki hastalar için gerekli dozları 3'ten 2'ye düşürerek HPV aşısı programını 2016 yılında revize etti. 2018'in sonlarında FDA 45 yaşına kadar kadın ve erkeklerde aşının kullanımını onaylamıştır(10).

ACIP Kız çocuklarında, HPV aşısının 11 veya 12 yaşında başlatılmasını önerir, ancak 9 yaşına kadar erken yapılabilir. 15 yaşından küçüklerde 2 doz(ilk doz ile ikinci doz arası 6-12 ay olacak şekilde). 15 ila 45 yaşları arasında HPV aşısına başlayan yetişkinler için 3 dozluk bir program gereklidir (0, 1-2. ve 6. aylarda) (Tablo 1)(10).

İmmün sistemi baskılanmış hastalar: yaşa bakılmaksızın; 0. , 1. ya da 2. ve 6. ayda olmak üzere 3 doz HPV aşısı yapılmalıdır. Aşı tüm hrHPV tiplerini içermeye-

diğinden aşılana kadınların da rutin smear takiplerini yaptırmaları gerekmektedir(10).

**Tablo 1: HPV aşısı zamanı, erkek ve kadın**

9-14 yaş	15-26 yaş	21-26 yaş(erkek)	27-45 yaş
2 doz HPV aşısı 0 ve 6-12. ay	3 doz HPV aşısı 0., 1-2. ve 6. ay	3 doz HPV aşısı önerilmekte	FDA tarafından onaylandı.

### **Aşıdaki sorunları**

Aşının yaygınlaşması için birey eğitimi ve aile danışmanlığı önemlidir. İlk HPV aşısı 2006'da onaylanmış olmasına rağmen, 2015 yılına kadar Amerikan Birleşik Devletleri(ABD) ergenlerin yalnızca %34,9'u tam olarak aşılanmıştır. Bunun nedenleri ebeveynlerin istememesi, aşıya aşına olmaması veya aşının güvenliği konusunda endişeleri olmasıdır. Hekim, HPV aşısı ile ilgili endişeleri ortadan kaldırmak için, ebeveynlerin ve hastaların HPV aşısının güvenli ve etkili olduğunu anlamasını sağlamalıdır(10).

## **SEKONDER ÖNLEME**

### **Servikal kanser tarama**

Papanicolaou (Pap) testinin kullanıma sunulmasından bu yana, ABD'de rahim ağzı kanseri insidans oranları %60'tan fazla azalmıştır. Doğru tarama ile hemen hemen tüm serviks kanserleri önlenir. Şu anda servikvikal kanser taraması için 3 seçenek bulunmaktadır: Yalnızca Pap testi, Pap-HPV ile kotesti ve primer HPV testi (Tablo 2).

Birçok kuruluşun bu testlerin ne zaman kullanılacağını öneren tarama algoritmaları vardır, ancak serviks kanseri taramasında bugünün standart bakımını şekillendiren 3 tanesi American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology(ASCCP) ve Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) Derneği'nden gelmektedir(7,11,12).

Premaligniteyi gösterebilecek servikal neoplaziyi taramak için 2020 yılına kadar her üç kuruluş da; geçmişte normal taramaları olan hastalar için geçmiş cinsel aktivitesine bakılmaksızın PAP testi 21 yaşından itibaren 3 yıl arayla, Pap-HPV (co-test) ise 30 yaşından itibaren 5 yılda bir ve 65 yaşına kadar yapılmasını önermekteydi, ancak 2020 yılından sonra ASCCP, 25 yaşından itibaren primer HPV testi, ya da co-test ile 5 yıl arayla veya bunların olmaması durumunda 3 yıl arayla

PAP taraması önerilmektedir. Anormal test sonuçları öyküsü olan hastalar, ASCCP tarafından önerildiği gibi daha sık test yapılması gerekmektedir(7).

**Pap smear:** ACOG ve USPSTF, 21 yaştan itibaren önermesine rağmen ASCCP 25 yaştan itibaren 3 yıl arayla yapılması önermektedir(11,12)

**Co-test(PAP ve HPV testi):** ACOG ve USPSTF, 30 yaştan itibaren önermesine rağmen ASCCP 25 yaştan itibaren 5 yıl arayla yapılması önermektedir(7,11,12)

**Primer HPV testi:** ASCCP 25 yaştan itibaren 5 yıl arayla yapılması önermektedir(7).

Her üç dernekte tarama testlerin CIN2 den daha düşük çıkması durumunda 65 yaşına kadar tarama önerilmektedir(7,11,12).

HPV test sonucu hrHPV 16 veya 18 genotipleri için pozitifse, hemen kolposkopi endikedir; diğer 12 yüksek riskli alt tipten biri için pozitif test yapan kadınların uygun takibi belirlemek için Pap testinden geçmesi gerekecektir.

**Tablo 2: ACOG, ASCCP ve USPSTF servikal kanser taraması**

	ACOG	ASCCP	USPSTF
Sadece PAP	Her 3 yıl 21-65 yaş	Her 3 yıl 25-65 yaş	Her 3 yıl 21-65 yaş
PAP-HPV(cotest)	Her 5 yıl 30-65 yaş	Her 5 yıl 25-65 yaş	Her 5 yıl 30-65 yaş
Primer HPV	-	Her 5 yıl 25-65 yaş	-
primer hrHPV testi	Her 5 yıl 30-65	-	Her 5 yıl 30-65

### Anormal sonuçların takibi

Seçilen yöntemden bağımsız olarak, herhangi bir anormal test sonucunun uygun şekilde takibi kanserin erken teşhisi için kritik öneme sahiptir. ASCCP, HPV aşılama durumu veya cinsel başlama yaşı ne olursa olsun, serviks kanseri taramasının 25 yaşında başlaması gerektiği konusunda hemfikirdir(7).

ASCCP, son 25 yıl içinde Servikal İntraepitelyal Neoplazi 2(CIN2) veya daha yüksek dereceli lezyon öyküsü olmayan ve önceki 10 yılda yeterli negatif(3 ardışık negatif Pap sonuçları veya 2 ardışık negatif cotest sonucu) taramayı belgeleyen 65 yaş üstü bireylerin tüm servikal kanser taramasını durdurmasını önermektedir(7).

Total histerektomi geçirmiş ve servikal neoplazi öyküsü olmayan kadınlarda, işlemten hemen sonra tarama durdurulmalıdır(7,11,12).

## **KAYNAKLAR**

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report. 2017.
2. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: Fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>[cited 2016 April 08]
3. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:58–74.
4. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV). Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>[cited 2016 April 08]
5. Kitchener H. C, Castle P. E, and Cox J. T, “Achievements and limitations of cervical cytology screening,” *Vaccine*, 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/63-70.
6. Aydođdu SGM, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV derleme. *Androl Bul* 2018;20:25–29
7. Fontham ETH, Wolf A, Church TR, Etzioni R, Flowers C, Herzig A. Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA CANCER J CLIN* 2020;70:321–346
8. HPV vaccine communication. Special considerations for a unique vaccine: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Lee LA, Franzel L, Atwell J, Datta SD, Friberg IK, Goldie SJ, Reef SE, Schwalbe N, Simons E, Strebel PM, Sweet S, Suraratdecha C, Tam Y, Vynnycky E, Walker N, Walker DG, Hansen PM. The estimated mortality impact of vaccinations forecast to be administered during 2011–2020 in 73 countries supported by the GAVI Alliance. *Vaccine.* 2013;31:B61–72.
10. Zhang S. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines review. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2019;86(3):173-178.
11. ACOG Updated Cervical Cancer Screening Guidelines 2021
12. Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) Recommendation: Screening for Cervical Cancer. *JAMA* 2018;320(7):674-686