T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ULUSAL SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMININ SERVİKAL KANSER TANISI ALAN HASTALARIN TANI ANINDAKİ FIGO EVRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Nermin Cansu Uçkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ULUSAL SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMININ SERVİKAL KANSER TANISI ALAN HASTALARIN TANI ANINDAKİ FIGO EVRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Nermin Cansu Uçkan

Doç. Dr. Sevgi Koç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak Üstün'e ilgisi ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanma sürecinde sabırla yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Sevgi Koç'a,

Asistanlık dönemim boyunca emeğini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen ve her zor anımda yanımda olacağını bildiğim Prof. Dr. Nurettin Boran'a,

Zorlu bir süreçte uzun dönem çalışma fırsatı bulduğum ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Onkoloji ekibine (Doç. Dr. Fulya Kayıkçıoğlu, Op. Dr. Esra İşçi Bostancı ve Op. Dr. Sinem Ayşe Duru Çöteli'ye),

Asistanlık döneminin bana kazandırdığı canım arkadaşım Dr. Pınar Karaçin'e ve eş kıdemlilerime,

Ayrıca asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma, uzman, asistan, hemşire, teknisyen, personel ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman yol gösterici olan ve hayatımdaki en büyük şanslarım olan annem Asuman Öztürk, babam Caner Öztürk ve Can'ım kardeşime yanımda oldukları ve bana güç verdikleri için teşekkür ederim.

Hayatıma anlam ve değer katan sevgili eşim Hasan Uçkan ile canım oğlum Kerem Ege Uçkan'a tez hazırlama sürecimdeki özverilerinden dolayı minnettarım.

Dr. Nermin Cansu Uçkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ 3

2.2. SERVİKAL SİTOLOJİYE YAKLAŞIM 4

2.3. SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLAR 6

2.4. HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) 8

2.5. SERVİKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ 10

2.6. SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOSİTİK FAKTÖRLER 10

2.7. SERVİKS KANSERİ TARAMA ve TANI YÖNTEMLERİ 11

2.8. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMLARI 12

2.9. FIGO 2009 – 2018 SERVİKS KANSERİ EVRELEMESİ 14

2.10. SERVİKS KANSERİ TEDAVİSİ 15

3. GEREÇ VE YÖNTEM 17

3.1. Verilerin Analizi 18

4. BULGULAR 19

5. TARTIŞMA 23

5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları Ve Kısıtlılıkları 26

6. SONUÇLAR 27

7. KAYNAKLAR 29

8. ÖZGEÇMİŞ 35

9. EKLER 37

KISALTMALAR

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

ASCCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği)

USPSTF : U.S. Preventive Services Task Force (A.B.D. Önleyici Hizmetler Görev Gücü)

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji)

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia (Servikal İntraepitelyal Neoplazi)

HPV : Human Papilloma Virüs

LVSI : Lymphovascular Space Invasion (Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu)

SCC : Squamous Cell Carcinoma (Skuamoz Hücreli Karsinom)

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

HSIL : Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon

LSIL : Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon

Pap : Pappanicolaou

TZ : Transformasyon Zonu

SKB : Skuamo-kolumnar Bileşke

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- 2009-2018 Servikal Kanser FIGO Evrelemesi 14

Tablo 2- Hastaların Yaş Gruplarına Göre Tedavi Dağılımı 20

Tablo 3- Hastaların Tanı Şekline Göre Evre Dağılımları 20

Tablo 4- Hasta Gruplarının Tanı Şekilleri ve Evrelere Göre Dağılımları 21

Tablo 5- Hastaların Evre Alt Grup Dağılımları 21

Tablo 6- Serviks Kanseri Evre Dağılımlarına Göre Sitoloji Durumu 22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Bethesda ve LAST Sınıflaması 6

Şekil 2- Serviks Kanseri Gelişimi 8

Şekil 3- Türkiye HPV Taraması Algoritması 11

Şekil 4- Histerektomi Tiplerinin Sagital Pelvis Kesitinde Gösterimi 16

Şekil 5- Grup I ve II Dönemlerindeki Hasta Akış Şeması 19

ÖZET

Amaç:

Yenilenen ulusal servikal kanser tarama programının tersiyer bir kolposkopi merkezi olan hastanemizdeki servikal kanser tespit etme oranı ve tanı anındaki servikal kanserlerin evreleri üzerindeki etkisinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde servikal kanser tanısını yeni almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Histolojik serviks kanseri tanısı alan hastalar 2 grupta incelenmiştir. Grup I: 1 Mart 2010 -31 Temmuz 2014, Grup II: 1 Ağustos 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında yeni saptanmış serviks kanseri hastaları tanı anındaki FIGO 2009 evreleme sistemine göre değerlendirmeye alınmıştır.

Bu retrospektif çalışmada Mart 2010- Aralık 2018 tarihleri arasında yeni saptanan servikal kanser hastaları çalışma popülasyonunu oluşturmuştur. Toplam 290 belirtilen dönemlerde yeni tanı almış serviks kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

i) Servikal kanser ya da karsinoma in situ tanısını bu dönemde almış olmak

ii) Evreleme sistemi ile ilgili verilerin erişilebildiği hastalar

Dışlama kriterleri:

i) Yetersiz veriler nedeni ile evre belirlenemeyen hastalar

ii) Serviks kanseri şüphesiyle takip edilen fakat nihai patoloji sonucunda farklı bir kökenden kaynaklanan malignite tespit edilen olgular

iii)Serviks kanseri tanısını bu dönem dışında almış olmak

Bu dönemde yeni tanı almış serviks kanseri hasta sayısı toplam 315 olup, evre değerlendirilmesi yapılabilen 290 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar sistematik tarama öncesi ve sonrası (Grup I: 1 Mart 2010- 31 Temmuz 2014 ve Grup II: 1 Ağustos 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arası tanı alan serviks kanseri hastaları) şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplar evrelerine ve tarama durumlarına göre incelenmiştir.

Bulgular:

Grup I ve Grup II için serviks kanseri evreleri değerlendirildiğinde Grup I'de %48,6 erken evre serviks kanseri mevcutken, Grup II'de %52,6 hasta erken evrede tespit edilmiştir. Oransal olarak değerlendirildiğinde artış gözlense de istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,488). Grup I'e kıyasla Grup II'deki hastalar daha çok tarama programı kapsamında tanı almışlardır (%20,3'e karşılık %34,4, p<0,05). Ancak oransal dağılımına bakıldığında). Tarama ile tanı alan hastalar total olarak değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı bir şekilde tarama yapılmamış olan hastalara göre daha erken evrede tanı almaktadır (p<0,05). Tarama programı sonrasında kolposkopi yapılarak tanı almış serviks kanseri sayısında artış gözlenmektedir ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,066). Hastane verileri incelendiğinde Grup I döneminde 2094 hastaya kolposkopi yapılmış ve 228 hasta HSIL tanısı almışken, Grup II döneminde 3433 hastaya kolposkopi yapılmış ve 455 hasta HSIL tanısı almıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde kolposkopi sayılarında artış izlenmiştir. Kolposkopik biyopsi ile tanı alan serviks kanserleri daha erken evrede saptanmaktadır.

Sonuç:

Servikal kanserden korunmada iyi organize bir tarama programının olması ve buna katılım önemlidir. Kapsamı oranı arttıkça tarama programının etkinliği artacaktır. Önemli olan yöntemin tekniğinden çok uygulanabilir ve toplumun genelini kapsayabilecek bir tarama programının olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Servikal kanser tarama programı, Human Papilloma Virus.

ABSTRACT

Aim:

We aimed to investigate the effect of the new HPV DNA based national cervical cancer screening program on the rate of cervical cancer detection and the stages of cervical cancers at the time of diagnosis in our hospital, which is a colposcopy center.

Material And Methods:

New diagnosed patients with cervical cancer at T.R. Ministry of Health University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanim Training and Research Hospital will be included in the study. Histologically diagnosed cervical cancer patients will be examined in 2 groups. Group I: New detected cervical cancer patients between 1 March 2010 - 31 July 2014, Group II: Detected between 1 August 2014 and 31 December 2018. These two groups will be evaluated according to their FIGO stage at the time of diagnosis (FIGO 2009).

In this retrospective study, the study population will be composed of newly diagnosed cervical cancer patients between March 2010 and December 2018.

İnclusion criteria:

- Patients diagnosed with cervical cancer or carcinoma in situ within the specified date range.
- Patients whose FIGO stage has been determined.

Exclusion criteria:

- Patients whose FIGO stage cannot be determined due to insufficient data.
- Patients without cervical cancer as a definite pathology result.
- Patients diagnosed with cervical cancer outside the specified period.

During this period, the total number of newly diagnosed cervical cancer patients was 315. 290 patients whose FIGO stage was evaluated were included in the study. patients were divided into two groups according to the starting date of HPV-based screening (Group I: 01/03/2010- 31/07/2014 and Group II: 01/08/2014-31/12/2018). Patients in these two groups were compared in terms of cancer stage and screening method.

Results:

Considering the proportional distribution, 48.6% early stage cervical cancer was present in Group I, while 52.6% patients were detected in the early stage in Group II. There was no significant difference between the two groups in terms of FIGO stage at the time of diagnosis (p= 0.488). 20.3% of patients in Group I were diagnosed during rutin screening while 34.4% of patients in Group II were diagnosed during routine cervical cancer screening. Patients diagnosed with screening were diagnosed at an earlier stage than patients diagnosed with symptoms, and this difference was found to be statistically significant ($p<0.05$). After the screening program, an increase was observed in the number of cervical cancer diagnosed by colposcopy, but there was no statistically significant difference (p=0.066). Colposcopy was performed in 2094 patients in the Group I period, detected 228 HSIL. Colposcopy number and HSIL number of Group I and Group II were 2094, 228 and 3433,455 respectively. Similar to other studies in the literature, an increase in the number of colposcopy was observed after HPV-based screening.

Conclusion:

It is very important to have a well-organized screening programme in preventing cervical cancer. It is also very important that the population to be screened participate in this screening. The effectiveness of the screening programme will be better the higher the coverage rate. However,the important thing is that the method is more applicable than its technique.

Keywords: Cervical cancer, Cervical cancer screening programme, Human papilloma virus.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri kadınlarda tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. 2009 yılındaki bir çalışmada dünya çapında yıllık 493.000 yeni tanı serviks kanseri ve buna bağlı 274.000 ölüm görülmekteyken son verilerde her yıl 569.000 yeni tanı alan hasta ve yıllık serviks kanserine bağlı 311.000 ölüm bildirilmiştir (1, 2).

2018 GLOBOCAN verilerine göre dünya çapında jinekolojik kanserler içerisinde servikal kanserler 1. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri verilerinde ise serviks kanseri 20-39 yaş arası kadınlarda tüm kanserlerden ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Bu yaş grubunda her hafta serviks kanserine bağlı 9 ölüm görüldüğü bildirilmektedir. Servikal kanser insidansında ve servikal kansere bağlı ölümlerde ulusal ve bölgesel büyük farklılıklar mevcuttur. Serviks kanseri tarama programı uygulanmayan ülkelerde, serviks kanseri kadınlarda görülen tüm kanserler içinde ikinci en yaygın kanser türü (100.000 kadın için 17,8) ve kansere bağlı ölümlerin (100.000'de 9,8) en sık nedeni olmaya devam etmektedir.

Serviks kanseri gelişimi için günümüzde tespit edilmiş en önemli etken Human Papilloma virüstür. Human papilloma virüs sadece serviks kanserine yol açan bir virüs değildir ancak serviks kanseri hastalarının %99,7'sinde tespit edilmiştir. İlk kez bir virüs ile bir kanser ilişkisi bu kadar kesin ortaya konulmuştur. Bu nedenle serviks kanseri erken tanısı amacıyla HPV tespiti gündeme gelmiştir.

Servikal kanser tarama programları ile erken tanı ve tedavi şansı oluşmaktadır. Ülkelerin sosyoekonomik durumlarının etkin bir tarama ve önleme programı oluşturma konusunda başlıca etken olduğu gözlenmektedir. Servikal tarama programlarının ekonomik ve ulaşılabilir hale gelmesi tüm dünyada servikal kanser insidansının ve serviks kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasını sağlayacaktır. Servikal kanser tarama programları incelendiğinde özellikle HPV insidansının düşük olduğu toplumlarda HPV bazlı taramanın maliyet konusunda daha etkin olduğu belirtilmektedir.

Lokal davet ve geri çağırma bazlı servikal kanser HPV-DNA taraması 2014 yılı ağustos ayından itibaren ülkemizde uygulanmaya başlayan ulusal servikal kanser tarama programıdır. Öncesinde uygulanmakta olan oportunistik tarama çeşitli sebeplerle toplumun %1-2'sine ancak ulaşabilmiştir. HPV bazlı tarama ile kapsam

artırılmış (yaklaşık 4-5 kat) ve buna bağlı prekanseröz lezyonların tanı ihtimali artmıştır. HPV bazlı tarama ile ilgili yapılan çalışmalarda sitoloji bazlı tarama ile karşılaştırıldığında invaziv serviks kanserleri için %60-70 daha fazla koruma sağlayabildiği ile ilgili görüşler mevcuttur.

Bu çalışmada serviks kanseri tespit edilen hastaların tanı anındaki evreleri HPV bazlı serviks kanseri tarama programı öncesi ve sonrası olarak gruplandırılarak değerlendirilmeye alınacaktır. Olguların bulunduğu dönemlerde uygulanmakta olan 2009 FIGO evreleme sistemine göre Evre 1B2 ve üzeri evrede bulunan hastalar ileri evre olarak değerlendirilecektir. Tarama yöntemleri ile tespit edilen hastaların oransal değişiklikleri de değerlendirmeye alınacaktır.

Bu çalışmadaki amacımız, 2014 yılı ile birlikte ülkemizde uygulanmaya başlanan HPV bazlı serviks kanseri taramasının serviks kanseri saptanan hastalar üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serviks terimi Latince boyun anlamına gelmektedir. Uterusun inferior uzanımıdır. Spekulum muayenesinde oval ya da sirküler bir yapı şeklinde görülür ve bu nedenle topografik inceleme esnasında saat kadranlarına göre isimlendirilir. Yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 2 cm genişliğinde olmakla birlikte doğum sayısına bağlı olarak hacmi değişkenlik gösterebilir.

Ektoserviksin büyük bir kısmı skuamoz epitel ile kaplıdır. Endoserviksin geneli ise kolumnar epitel ile kaplıdır. Bu çok katlı skuamoz hücreler ile kolumnar hücrelerin kesişimi skuamokolumnar bileşke olarak bilinir. Skuamokolumnar bileşkenin doğumdaki konumu orijinal ya da doğal olarak adlandırılırken, vajen pH'sının değişimi ile birlikte metaplazi görülmektedir. Metaplastik skuamoz hücreler kolumnar hücrelerin yerini alır ve bu migrasyon sonucunda yeni bir SKB oluşur.

Metaplazi sonrası oluşan yeni SKB ile orijinal SKB arasındaki bölge Transformasyon zonu olarak adlandırılır. Transformasyon zonu ile skuamokolumnar bileşke terimi aynı bölgeyi ifade edecek şekilde kullanılıyor olsa da aslında transformasyon zonu skuamokolumnar bileşkenin daha geniş ve dinamik alanı olarak değerlendirilebilir. Transformasyon zonu servikal kanser gelişimi açısından en riskli alandır (3). Bu nedenle bu bölgedeki değişimlerin değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

Servikal değerlendirme jinekolojik muayenenin bir parçasıdır. Öncelikle genel fizik muayeneyi ve pelvik muayeneyi kapsar. Rutin jinekolojik muayeneye gelen her hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi erken tanı ve tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Bu nedenle servikal değerlendirme spekulum ve bimanuel muayeneyi içermelidir. Spekulum muayenesi ile serviksin boyutları, servikal ve vajinal lezyon varlığı değerlendirilmelidir. Bimanuel muayene ve rektovajinal fasyanın muayenesinde ise parametriumlar, serviksin kıvamı, boyutu, mobilite kısıtlılığı değerlendirilmelidir.

Gözle görülen herhangi bir lezyon olmamasına karşılık erken tanı açısından sitolojik örneklem gerekmektedir. Pap smear testi çeşitli örnekleme aletleri ile

transformasyon zonundan alınan ektoservikal ve endoservikal hücreleri içerir. Şüpheli sitoloji ya da muayene durumunda hasta mutlaka kolposkopiye yönlendirilmelidir.

Kolposkopi mikroskop ve ışık yardımıyla serviksin görüntülendiği bir işlemdir. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir. Kolposkopi uygulanmadan önce servikse %3–5'lik asetik asit uygulanarak, hücrelerin sitoplazmasında dehidratasyona neden olunur. Benign metaplastik veya malign epitelyum gibi daha fazla nükleer yoğunluğu olan bölgeler, ısıyı alttaki stromaya geçirmek yerine daha fazla yansıtarak, pembe veya kırmızı yerine beyaz (asetobeyaz) olarak görünür. Nükleer dansitenin arttığı, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) lezyonlarında epitel, diğer lezyonlarda görüldüğünden daha opak olarak gözlenir. Sonrasında lugol (iyot) uygulanır. İyodin glikofiliktir. Matür skuamoz metaplastik epitel glikojenden zengindir, immatür skuamoz metaplastik epitel, CIN ve invaziv kanser glikojen içermez ya da çok az içerir. Bu nedenle normal skuamoz epitel lugolle kahverengi boyanırken anormal servikal epitel ve kolumnar epitel boyanmaz. Kolposkopide bu boyama teknikleri ile biyopsi alınacak yerler belirlenmektedir.

Premalign lezyon tespiti için Pap testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak Pap testinin yanlış negatiflik oranı çok yüksektir, tekrarlanabilirliği düşüktür ve servikal adenokarsinom tanısı koymada yetersizdir. Pap testi skuamoz lezyonların tespiti konusunda daha hassastır. Ayrıca CIN2+ lezyonlar için tek bir Pap testin sensitivitesi de oldukça düşüktür. Tekrarlanan Pap testinin tanı koymadaki üstün başarısına karşılık zor ve karmaşık bir hizmet gerektirmesi ve yüksek maliyetli olması nedeniyle Türkiye 2014 yılında birçok ülkede uygulanmakta olan HPV bazlı servikal kanser tarama sistemine geçiş yapmıştır (3).

2.2. SERVİKAL SİTOLOJİYE YAKLAŞIM

Servikal sitolojiyi değerlendirebilmek için yeterli skuamoz epitel içeren preparat gerekmektedir. Aynı zamanda transformasyon zonunun ve endoservikal kanalın değerlendirilmesinin de bu preparatla yapılması gerekliliği ile ilgili görüşler

mevcuttur. Fakat bunları içermeyen sitoloji örneklerinin nasıl yönetilmesi gerektiği ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır (4).

Servikal sitolojinin değerlendirilmesi için Bethesda sistemi kullanılır. Bu yöntemin kullanımı yaklaşık 35 yıl öncesine dayanmaktadır. Sitopatologlar arası ortak bir dil oluşturma amacı taşıyan Bethesda sistemi 2014 yılında güncellenmiştir (5).

Epitel Hücre Anormallikleri

Skuamoz Hücre

¬ Atipik skuamoz hücreler

• ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) (Önemi bilinmeyen atipik skuamoz hücreler)

• ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL) (HSIL'in dışlanamadığı atipik skuamoz hücreler)

¬ LSIL (Düşük dereceli- *Low Grade* skuamoz intraepitelyal lezyon)

(Kapsamı: HPV etkisi / hafif displazi / CIN - 1)

¬ HSIL (Yüksek dereceli- *High Grade* skuamoz intraepitelyal lezyon)

(Kapsamı: orta ve şiddetli displazi, CIN - 2 ve CIN - 3)

¬ Karsinoma in situ

¬ Skuamoz hücreli karsinom

Glandüler Hücre

¬ AGC (Atipik glandüler hücreler)

• AGC-ES (Endoservikal hücreler)

• AGC-EM (Endometrial hücreler) (Normal görünümlü endometrial hücrelerin belirtilmesi 45 yaş üstü hastalar için yapılmaktadır.)

• AGC-NOS (AGC-Not otherwise specified) (Sınıflandırılamayan atipik glandüler hücreler)

• AGC-FN (AGC- Favor Neoplastic) (Neoplazi lehine atipik glandüler hücreler)

¬ Adenokarsinom

Diğer Malign Neoplaziler

Servikal sitoloji örneklerinin sonuçları ile alakalı güncel yönetim şekillerine kılavuzlardan bakılması önerilmektedir. HPV testinin varlığı yönetimi değiştirmektedir. Servikal sitoloji anormalliği durumunda ileri bir tetkik yapılması önerilmektedir. Görülen lezyonlardan biyopsi, kolposkopi ya da klinisyenin boyama sonrası anormal gördüğü bölgelerden örnekleme yapılarak histolojik tanı konulması gerekmektedir.

2.3. SERVİKAL PREMALİGN LEZYONLAR

Tarama testlerindeki anormallikler nedeniyle yapılan kolposkopi ve servikal biyopsi sonucunda CIN veya servikal kanser saptanabilir (4).

Daha öncesinde tanımlanan hafif, orta ve şiddetli displazi tanımı Bethesda sistemi güncellemeleri ile birlikte değişmiştir. Sitolojik değişiklikler için SIL (Skuamoz Intraepitelyal Lezyon), histolojik değişiklikler için de CIN (Servikal Intraepitelyal Neoplazi) terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Servikal Sitoloji ve Histopatoloji

Pap	WHO	CIN	Bethesda	LAST
Class I	Normal		Normal	
Class II	Atipik enf.		Benign veya ASC	
			ASC-US / ASC-H	
Class III	**Displazi**		**SIL**	
	Hafif	CIN 1	LGSIL	LSIL
	Orta	CIN 2	HGSIL	HSIL
Class IV	Ağır	CIN 3		
Class V	CIS			

Şekil 1: Bethesda ve LAST sınıflaması

- CIN 1; düşük dereceli bir lezyondur. Epitelin alt üçte birlik kısmındaki hafif atipik hücresel değişiklikleri ifade eder.
- CIN 2; yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitelin bazal üçte ikisiyle sınırlı orta derecede atipik hücresel değişiklikleri ifade eder (LAST

sınıflaması sonrası prekanseröz lezyonları tanımlamak için p16 immün boyamaya yapılmaya başlanmasıyla P16-negatif olan örnekler LSIL olarak adlandırılırken p16-pozitif olanlar ise HSIL olarak adlandırılır.).

- CIN 3; yüksek dereceli bir lezyondur. Epitel kalınlığının üçte ikisinden fazlasını kapsayan ciddi atipik hücresel değişiklikleri ifade eder ve tam kat lezyonları içerir.

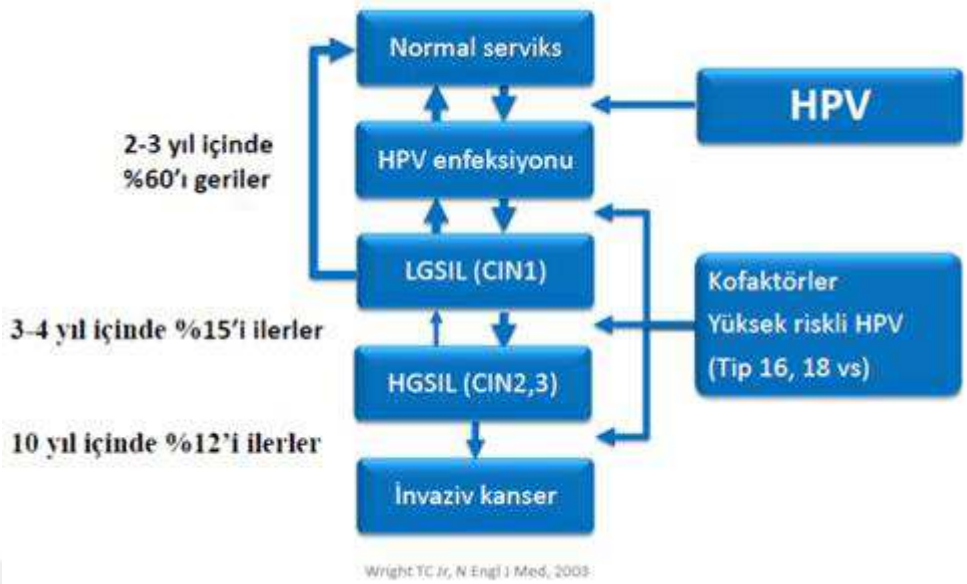
Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri taraması yapılan hastalar arasında tahmini yıllık CIN insidansı CIN 1 için %4 ve CIN 2, 3 için %5'tir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise LSIL için %6,4, HSIL için %0,3'tür (6).

Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25 ile 35 yaşındaki hastalarda teşhis edilirken, invaziv kanserler daha yaygın olarak 40 yaşından sonra; yani ortalama yüksek dereceli bir lezyonun teşhisinden 8 ile 13 yıl sonra teşhis edilir.

Human papilloma virüs servikste tahribata yol açmaktadır. Bu tahribat sonucunda prekanseröz lezyonlar ve servikal kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Servikal kanser gelişimi ile ilgili bağımsız faktör olarak en güçlü ilişki HPV'nindir.

Servikal neoplazi gelişimi için HPV enfeksiyonu gereklidir, ancak HPV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu yüksek dereceli servikal lezyon veya kanser geliştirmediğinden, HPV tek başına bu bozukluklara neden olmak için yeterli değildir (7).

CIN yönetiminde birkaç seçenek mevcuttur. HPV, servikal sitoloji ya da kolposkopi ile yakın takip edilebilir. Ablatif yöntemler ile transformasyon zonunun çıkarılması hedeflenebilir. Tercih edilmese de histerektomi yapılabilmektedir ancak CIN için birincil tedavi olarak kabul edilmez.



Şekil 2: Serviks Kanseri Gelişimi

Servikal lezyonu olan bir hastanın kansere ilerleme durumu CIN derecesi ve yaşı ile alakalıdır. 25 yaş altı için bu risk belirgin olarak daha düşüktür. CIN 1 olgularının çok büyük bir kısmı takip sürecinde geriler ancak CIN 2 ve 3 ile ilgili veriler sınırlıdır. CIN 2 olgularının yaklaşık yüzde 50'sinde takiplerde lezyonların gerilediği ile ilgili yayınlar vardır. Ancak CIN 3 için tahmin edilen spontan gerileme oranı yüzde 32 ile 47 olup, tedavi edilmezse yüzde 12 ile 40 invaziv kansere ilerlemektedir (8).

2.4. HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

İnsan papilloma virüsü (HPV), papillomaviridae ailesinde bulunmaktadır. Çift sarmallı DNA virüsüdür. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Yüksek riskli HPV Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 iken düşük riskliler Tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81'dir. Tip 16 ve 18, serviks kanserinde en sık izole edilen HPV tipleridir ve Tip 16 hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde bulunur (9). Bununla birlikte, HPV Tip 16 veya 18 ile enfekte olan hastaların tümü kansere dönüşmez. HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konak genomuna entegre olmaz ve sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve iyi huylu kondülomatöz genital siğillere

neden olur. Düşük dereceli lezyonlarda %10 ve kondülomatöz genital siğillerde %90 oranında HPV 6 ve 11 saptanmaktadır. HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2, 3) ve invaziv kansere ilerleme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HPV 16 ve 18 düşük dereceli lezyonların yüzde 25'inde, yüksek dereceli lezyonların yüzde 50 ile 60'ında ve tüm serviks kanserlerinin yüzde 70'inde saptanmaktadır (10).

Human papilloma virüs sadece serviks kanserine değil aynı zamanda faringeal, vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlere de neden olmaktadır.

Kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere birçok şekilde direkt veya indirekt olarak HPV bulaşı görülmektedir. Ancak, en önemli bulaş şekli cinsel yolla olandır. Cinsel aktivite esnasında skuamoz ya da mukozal epiteldeki hasarlarla bazal hücrelere HPV'nin ulaşması ile zincir başlamaktadır. HPV'nin konak genomuna entegrasyonu sonrası E6 ve7'nin iki ana tümör baskılayıcı gen olan p53 ve Retinoblastom geninin etkisiz hale getirilmesine yol açtığı düşünülmektedir.

HPV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir ve bir yıl içinde bağışıklık sistemi tarafından temizlenir. Bununla birlikte, kadınların% 10 kadarında enfeksiyon kalıcı olabilir ve sonrasında invaziv serviks kanserine dönüşebilir (11). Ortalama olarak cinsel aktivite başlangıç yaşından 10 yıl sonra sitolojik olarak saptanan prekanseröz servikal lezyonlar ortaya çıkar (12). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki yeni HPV enfeksiyonlarının yüzde 50'den fazlası 6 ile 18 ayda temizlenir ve yüzde 80 ile 90'ı 2-5 yıl içinde iyileşir. Ancak HPV negatif hale gelen HPV pozitif hastalarda virüsün vücutta inaktif olarak kalıp kalmadığı net olarak bilinmemektedir (13). İlginç bir şekilde bazı hastalarda HPV enfeksiyonu persiste ederken diğer bir grupta negatifleştiği görülmektedir. Bununla alakalı mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Ancak bilinmektedir ki HPV vücutta ne kadar uzun süre aktif halde kalırsa, CIN gelişimi açısından risk o kadar artmaktadır.

HPV'den korunma yolları;

- Primer korunma: HPV 'ye karşı geliştirilmiş aşılar ile mümkündür.
- Sekonder korunma: HPV'nin kendinden çok, geliştirdiği lezyonların servikal kansere dönüşümünü engelleyecek tedavi şekilleriyle sağlanır.

2.5. SERVİKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada bir kadının yaşam boyu serviks kanserine yakalanma ihtimalinin 1/162 olduğu belirtilmektedir (14). Serviks kanseri kadınlarda en sık 40-44 yaş aralığında görülmektedir. HPV, servikal kanserin en önemli nedenidir ve servikal kanserlerin %99,7'sinde saptanabilir (7). Tüm serviks kanserlerinin histolojik olarak %25'i adenokanser, %70'i skuamoz hücreli kanserdir (15).

Tarama stratejileri ve aşılama programlarıyla birlikte gelişmiş ülkelerde son 50 yılda serviks kanseri insidansında ve ölüm oranında %75 azalma olmuştur (16).

Gelişmiş ülkelerde servikal tarama programlarının başarıyla uygulanması skuamoz hücreli serviks kanseri insidansını %70 azaltmıştır (17). Ancak adenokanserlerle alakalı belirgin bir azalma yaşanmamasının sebebi servikal sitoloji uygulanma tekniğiyle belirgin sayıda glandüler hücre elde edilememesi ve ek bir yönteme ihtiyaç duyulmasıdır.

2.6. SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOSİTİK FAKTÖRLER

Serviks kanseri risk faktörleri genel olarak HPV ilişkili ya da HPV ilişkili olmayan risk faktörleri şeklinde 2 ayrı grupta incelenir.

-HPV ilişkili risk faktörleri: Erken yaşta ilk cinsel aktivite, birden çok cinsel partner, yüksek riskli cinsel partner, ilk doğumundaki yaş ve doğum sayısı, immunsupresyon, HIV (Human Immunodeficiency Virus), Herpes simpleks virüs, Klamidya ve diğer genital yol enfeksiyonları,

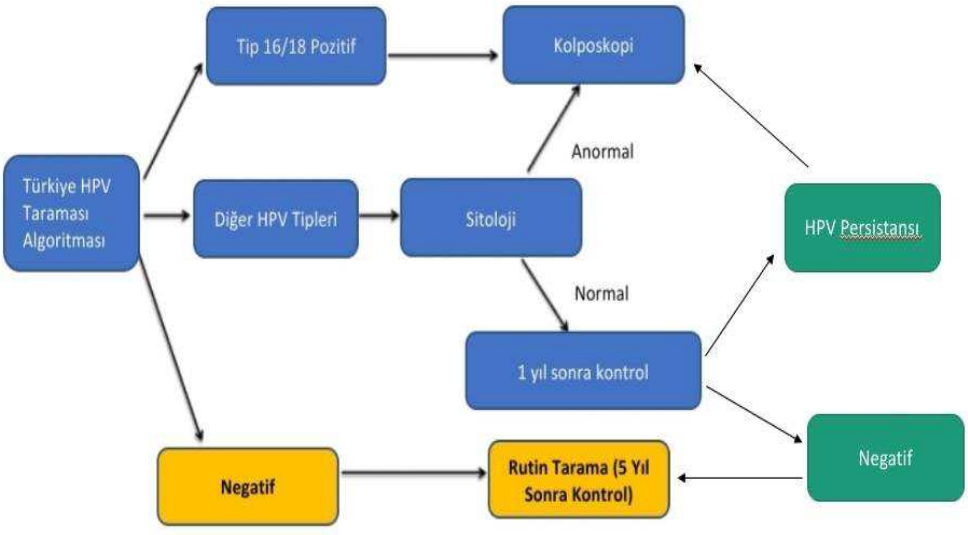
-HPV ile ilişkili olmayan risk faktörleri: Düşük sosyoekonomik durum, beyaz olmayan ırk, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içimidir (18,19,20,21,22,23,24,25).

2.7. SERVİKS KANSERİ TARAMA ve TANI YÖNTEMLERİ

Yapılan çalışmalar tutarlı bir şekilde taramanın azalmış servikal kanser insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat servikal tarama yöntemlerinin birbirine üstünlüğü net olarak bilinmemektedir.

Mevcut tarama yöntemleri Pap Testi ve HPV testini ya da bunların kombinasyonunu içerebilmektedir.

- Pap testi: Yalnızca sitolojik anormallikleri inceleyebilme olanağı sağlamaktadır.
- Refleks HPV testi (Triyaj HPV testi): Öncelikle Pap testi yapılır ve inceleme sonrası ASCUS saptanan hastaların kitlerinden HPV çalışılmaktadır.
- Ko-test: Eş zamanlı olarak hem Pap testi hem HPV örneği alınır ve iki örneğin birlikte incelenmesi sağlanır.
- Primer HPV testi: Sadece HPV bakılır.
- Refleks sitoloji (Pap) testi: Ülkemizde tarama programı bu şekilde yapılmaktadır. HPV ve Pap testi birlikte alınır, öncelikle HPV testi çalıştırılır ve negatif olması halinde Pap testine bakılmaz. Pozitif olması halinde tiplendirme yapılır, Pap testi incelenir ve yüksek riskli HPV saptanan hastalar öncelikli olarak kolposkopi merkezine sevk edilir. Düşük riskli HPV tipi saptanan hastalar ise önceki tarama durumuna göre değerlendirmeye alınır.



Şekil 3: Türkiye HPV Taraması Algoritması

HPV bazlı servikal kanser taramasının, önemi belirsiz sitolojik lezyonların (ASC-US) triyajında tekrarlayan sitolojiden daha etkin olduğu ve preinvaziv lezyonların takibinde sitolojiden daha üstün olduğu belirtilmektedir (26). HPV bazlı tarama sadece maliyet anlamında avantaj sağlamakla kalmaz aynı zamanda preinvaziv ve invaziv lezyonların tespit ihtimalinin artışı ile birlikte serviks kanseri nedeniyle ölümleri azaltır (27). Fakat HPV taraması ile belirgin şekilde artmış kolposkopi sayıları mevcuttur. Kolposkopideki yanlış pozitifliğin HPV enfeksiyonunun erken yaş döneminde sıklıkla negatifleşmesi veya kalıcı herhangi bir servikal lezyona dönüşmemesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (28).

2.8. ULUSAL VE ULUSLARARASI SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMLARI

Serviks kanseri toplumlar için büyük bir sorundur. Tarama programlarıyla erken teşhis ve tedavisi sağlanabilen bir kanser türü olması nedeniyle de tarama programlarının uygulanabilirliği ve etkinliği büyük önem arz etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkeler için tarama programının maliyet ve toplum bazlı etkinliği daha da önemli hale gelmektedir. Serviks kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık yarısı daha önce taranma şansı yakalayamamış hasta grubundadır.

ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*)'nin son yayınlanan kılavuzunda tarama programlarıyla ilgili görüşler bildirilmiştir:

- 21 yaşından küçük kadınların cinsel aktivite yaşına bakılmaksızın taranması önerilmemektedir.
- 21 ve 30 yaş arası kadınların taranması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Fakat bilinmelidir ki HPV taraması bu yaş grubu için uygun değildir. Çünkü HPV enfeksiyonu geçici olabilir ve servikal displazi, özellikle genç kadınlarda spontan olarak gerileyebilir. Bu nedenle, HPV testinin zayıf özgüllüğü ve buna bağlı olarak zayıf pozitif öngörü değeri, bu yaş grubunda bir tarama yöntemi olarak yararlılığını sınırlamaktadır. Bununla birlikte Pap testi ile tarama yapan ülkeler de mevcuttur (29,30). ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) 25 yaş altı kadınların taranmasını önermez. USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) 2018 yılında klinik açıdan bir tarama

stratejisinin diğerine göre açıkça üstün olduğunu gösteren kaliteli bir veri olmadığını belirtmiştir. HPV enfeksiyonunun, daha genç kadınlara göre 30 yaş üzeri kadınlarda kalıcı olma olasılığı daha yüksektir (31).

- Amerika Birleşik Devletleri'nde güncel testlerle tespit edilen normal sonucu olan kadınlar için 65 yaşından sonra taramanın sonlandırılması önerilmektedir. Bununla birlikte, bazı ülkelerdeki yönergeler, taramayı durdurmak için daha büyük yaşları kullanır. Örneğin, dünyadaki en düşük serviks kanseri ölüm oranına sahip olan Avustralya'da, kılavuzlar 70 yaşından sonra taramanın sonlandırılmasını tavsiye etmektedir (17). Ancak daha önce tarama yapılmamış kadınlarda 80 yaşına kadar tarama yapılabileceği belirtilmiştir.

Yüksek oranda servikal kanser taraması yapılan bir toplumda yapılan bir çalışmada HPV ve sitolojik örnekler kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında HPV bakılan hasta grubunun 4.5 kat daha fazla sayıda kolposkopiye yönlendirildiği ve belirgin bir şekilde CIN 2 ve CIN 3 lezyonlarının tanısının daha fazla konulabildiği belirtilmiştir. Bu çalışmadaki belirgin farklılığın daha az oranda taranabilen toplumlar için çok daha ön planda olacağı belirtilmiştir. Az oranda taranabilen toplumların maliyet etkinliği açısından HPV taramasını uygulaması çok daha uygun olacaktır. Kolposkopi sevkleri de HPV triyajı sayesinde azaltılabilmektedir. Sitoloji ile yapılan taramada daha fazla patolog ihtiyacı olması nedeniyle maliyetin yüksek olduğu bilinmektedir (3, 32).

Primer HPV tarama yöntemi sitolojiye kıyasla önemi belirsiz atipik skuamoz hücrelerde (ASC-US) veya LSIL'de daha fazla CIN2, CIN3 veya kanseri tespit eder, ancak daha az spesifiktir. Kombine HPV ve sitoloji taraması, yalnızca HPV testiyle karşılaştırıldığında kolposkopiye yönlendirilmenin artması ile özgüllükte önemli bir kayıp ve duyarlılıkta da küçük bir kazanç sağlamaktadır (33).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki yöntemden çok davet ve geri çağırma bazlı bir sistemin bulunması, tarama programının daha yaygın uygulanması ve serviks kanseri insidansında önemli azalma sağlanabilmesi açısından asıl önemli etkendir.

2.9. FIGO 2009 - 2018 SERVİKS KANSERİ EVRELEMESİ

Serviks kanseri evrelemelesi esas olarak klinik muayeneye dayanıyordu. (FIGO 2009). Ancak 2018 yılında bu yaklaşım, görüntüleme (r) ve patoloji (p) bulgularının da değerlendirmeye dahil edilmesi şeklinde revize edilmiştir (34).

Tablo 1: 2009-2018 Servikal Kanser FIGO Evrelemesi

Evre 1 (2018): Servikse sınırlı tümör. Uterus korpusa yayılım dikkate alınmaz.		
2009 FIGO evresi: Tanım	2018 FIGO evresi: Tanım	Açıklama
1A: Yalnızca mikroskopik kanser; Stromal invazyon ≤5mm ve en geniş yatay uzanım ≤ 7mm	1A: Yalnızca mikroskopik kanser; Stromal invazyon ≤5mm	FIGO evre 1A ve 1B ayrımında artık tümörün yatay uzanımı değerlendirilmemektedir. Cerrahi sınır + ise evre 1B1 olarak kabul edilir.
1A1: Stromal invazyon ≤ 3mm ve en geniş yatay uzanım ≤7mm	1A1: Stromal invazyon ≤ 3mm	
1A2: Stromal invazyon ≥ 3mm ve < 5mm ve en geniş yatay uzanım ≤ 7mm	1A2: Stromal invazyon ≥ 3mm ve < 5mm	
1B: Servikste sınırlı ancak klinik olarak görülebilen veya preklinik (gözle görülmeyen) ancak evre 1A'dan daha ileri kanser	1B: Stromal invazyon ≥ 5mm ancak servikste sınırlı kanser	FIGO evresini etkilemese de LVSI belirtilmelidir.
1B1: Tümör çapı ≤ 4 cm gözle görülür kanser	1B1: Stromal invazyon ≥ 5mm ancak tümör çapı < 2cm kanser	Yeni evre
	1B2: Tümör çapı ≥ 2cm ve < 4 cm kanser	Yeni evre
1B2: Tümör çapı > 4 cm	1B3: Tümör çapı ≥ 4 cm kanser	Yeni evre
Evre 2 (2018): Serviksi aşmış ancak pelvik yan duvara veya vajen alt 1/3'e kadar uzanmayan tümör		
2A: Parametrial tutulum yok.	2A: Parametrial tutulum yok. Üst 2/3 vajene kadar tutulum olabilir	Majör değişiklik yok
2A1: Klinik olarak görülebilen tümör çapı ≤ 4 cm kanser	2A1: Tümör çapı < 4 cm invaziv kanser	
2A2: Klinik olarak görülebilen tümör çapı > 4 cm kanser	2A2: Tümör çapı ≥ 4 cm invaziv kanser	
2B: Parametrial tutulum var	2B: Parametrial tutulum var ancak pelvik yan duvara uzanmıyor	Değişiklik yok
Evre 3 (2018): Pelvik yan duvara ve/veya vajen alt 1/3'e kadar uzanan tümör /veya hidronefroz ya da fonksiyon kaybı olan böbrek varlığı/veya pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumu		
3A: Vajen alt 1/3 tutulum var pelvik yan duvar tutulumu yok.	3A: Vajen alt 1/3 tutulum var pelvik yan duvar tutulumu yok.	Değişiklik yok
3B: Pelvik yan duvar tutulumu ve/veya hidronefroz veya fonksiyonunu kaybetmiş böbrek	3B: Pelvik yan duvar tutulumu ve/veya hidronefroz veya fonksiyonunu kaybetmiş böbrek	Değişiklik yok
	3C: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu (r veya p olarak belirtilmiş)	Yeni evre (r: görüntüleme ile p: patolojik inceleme ile tespit edilmiş şeklinde belirtilmelidir.)
	3C1: Yalnız pelvik lenf nodu tutulumu	
	3C2: Yalnız paraaortik lenf nodu tutulumu	
Evre 4 (2018): Gerçek pelvisi aşmış tümör ya da rektum/mesane invazyonu (biyopsi ile gösterilmiş) (büllöz ödem evreyi değiştirmez)		
4A: Komşu pelvik organ yayılımı	4A: Komşu pelvik organ yayılımı	Değişiklik yok
4B: Uzak organ metastazı	4B: Uzak organ metastazı	

• Göze çarpan değişiklikler:

- Evre 1A karsinomunun üst sınırını tanımlarken yatay boyut artık dikkate alınmamaktadır.
- Evre 1A1 ve 1A2 karsinomlarının teşhisi, cerrahi bir numunenin mikroskobik incelemesi üzerine yapılır ve cerrahi sınırın hastalık için negatif olduğu mutlaka bildirilmelidir.
- Konizasyon materyalinin incelenmesi sonrası cerrahi sınır invaziv kanser için pozitifse, hasta Evre 1B1 olarak değerlendirilir.
- Evre 1B, tümör boyutuna bağlı olarak 1B1, 1B2 ve 1B3'e bölünmüştür.
- Erken evre serviks kanseri kapsamında Evre 0, 1A1, 1A2, 1B1,1B2 ve 2A1 kabul edilmektedir (FIGO 2018).
- Lenf nodu tutulumu varlığı evreyi 3C yapmaktadır. 3C1 pelvik ve 3C2 paraaortik nodal tutulumu gösterir.

Yeni evreleme sistemine göre serviks kanseri evre 2A1 de dahil olmak üzere erken evre kabul edilmektedir. Ancak çalışmamızda 2009 FIGO evrelemesi kullanılmış ve evre 1B1 dahil hasta grubu erken evre olarak değerlendirilmiştir. (2018 FIGO evre 1B1 ve 1B2, 2009 FIGO evre 1B1'ine karşılık gelmektedir.)

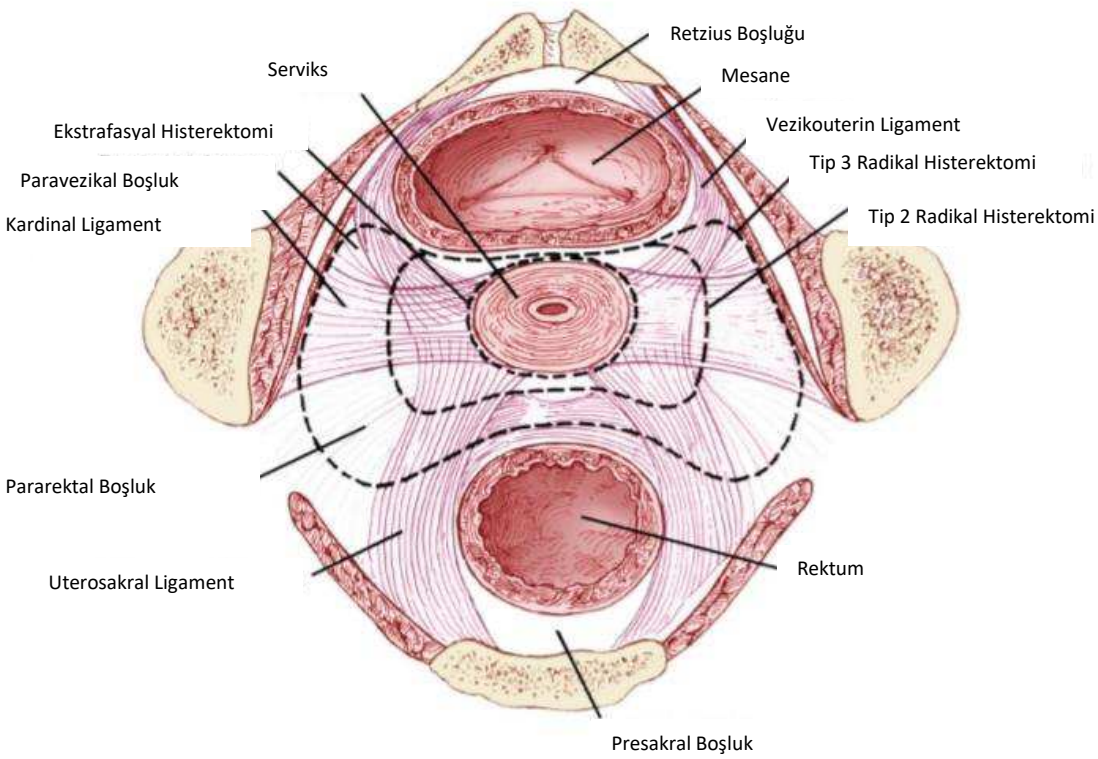
2.10. SERVİKS KANSERİ TEDAVİSİ

Serviks kanseri erken evrede tespit edildiği zaman kür sağlamanın mümkün olduğu bir hastalıktır. Serviks kanseri tarama programlarına rağmen halen özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tanı konulma anındaki hastalığın yayılımı tedaviyi önemli bir şekilde etkilemektedir. Erken dönem kanser tedavisiyle hastanın beklenen yaşam süresinde çoğu zaman belirgin etki izlenmiyorken, ileri evrede saptanan hastalarda çoğu zaman kısalmış olan yaşam süresi ile ilişkilidir. Tedavi seçeneklerinin etkinliği hastalığın evresiyle belirgin değişiklik göstermektedir. Temel olarak hastaya göre tedavi seçenekleri modifiye edilebilir.

Serviks kanserlerinde tedavi seçenekleri:

1. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) (Transformasyon zonunun geniş loop rezeksizyonu)
2. Konizasyon
3. Trakelektomi
4. Histerektomi

Modifiye radikal histerektomi; uterus, serviks, vajinanın üst dörtte biri ve parametriumların çıkarılmasını içerir. Modifiye radikal histerektomi erken evre kanseri olan kadınlar için etkili bir tedavi yöntemidir.



Şekil 4: Histerektomi Tiplerinin Sagital Pelvis Kesitinde Gösterimi

5. Pelvik ekzenterasyon
6. Primer Radyoterapi
7. Adjuvan Kemoradyoterapi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için; T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 05.06.2020 tarihli 08/14 sayılı TUEK kararı, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu 08.07.2020 tarihli 2020/89 numaralı onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesinin 23.07.2020 tarihli 24008 sayılı onay kararı mevcuttur.

Bu çalışmanın örneklemini; 1 Mart 2010 ve 31 Aralık 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni tanı almış serviks kanseri hastalarının tamamı oluşturmaktadır.

Araştırmaya dahil edilen hastalar tarama programının başlandığı döneme göre 2 grupta incelenmiştir. Grup I: 1 Mart 2010-31 Temmuz 2014 ve Grup II: 1 Ağustos 2014-31 Aralık 2018 tarihleri arasında yeni tanı alan hastalar olarak belirlenmiştir. Bu dönemler dışında tanı alan hastalar ve nihai patoloji sonucuyla kökeninin serviks dışı bir doku olduğu belirlenen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kabul edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya Grup I: 138 ve Grup II: 152 olmak üzere toplam 290 hasta dahil edilmiştir.

Evreleme yapılırken hastalar erken evre ve ileri evre serviks kanseri olarak değerlendirmeye alınmıştır. 2009 yılı FIGO evreleme sistemi kullanılmıştır. Evre 0, Evre 1A1, 1A2 ve Evre 1B1 erken evre serviks kanseri kabul edilmiştir.

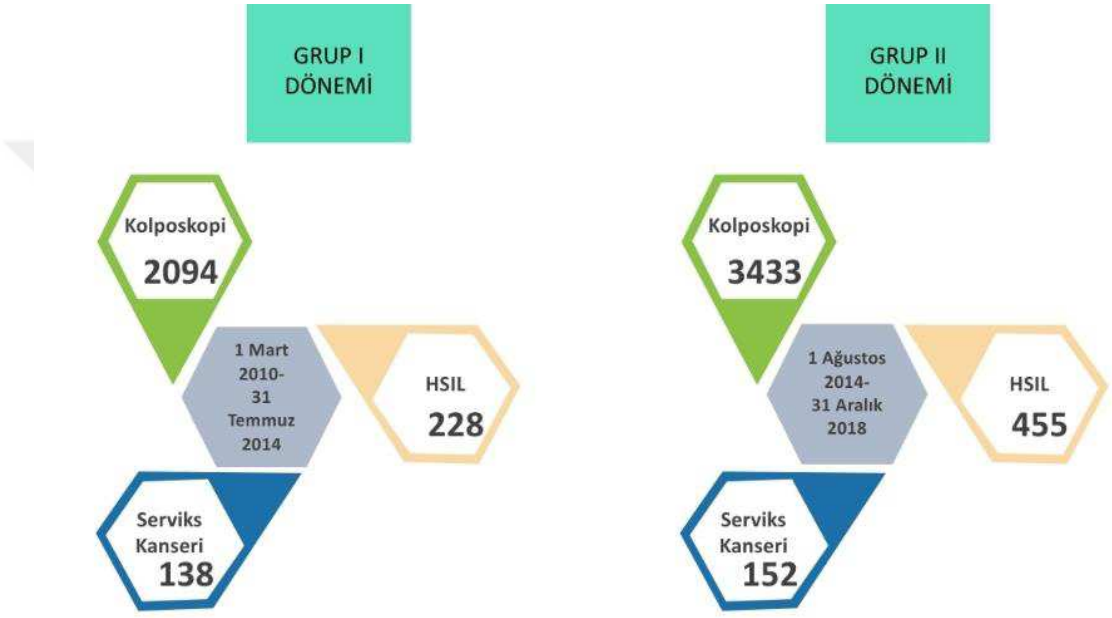
Hasta grupları evrelerine göre ve tarama yöntemleriyle tanı alıp almama durumuna göre karşılaştırılmıştır. Tarama yöntemi ayrımı yapılmayıp Grup I ve II dönemlerinde sitoloji ve HPV sonucu bulunan hastalar birlikte tarama pozitif grup olarak değerlendirmeye alınmıştır.

3.1. Verilerin Analizi

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca ve min-maks olarak, kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisherin Exact testi kullanıldı. Bu çalışmada istatistiksel analizler iki yönlü uygulandı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde servikal kanser tanısını belirtilen dönemlerde (Grup I: 1 Mart 2010 -31 Temmuz 2014, Grup II 1 Ağustos 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında) yeni almış 290 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grup I'de 138 (%48), Grup II'de 152 (%52) hasta bulunmaktadır.



Şekil 6: Grup I ve II Dönemlerindeki Hasta Akış Şeması

Hastaların vücut kitle indeksi, obstetrik öyküsü, sigara kullanım öyküsü, ilk cinsel aktivite yaşı, partner sayısı verileri bu bilgilere ulaşım yeterli düzeyde sağlanamadığı için araştırmaya dahil edilememiştir.

Tüm katılımcıların yaş ortalaması Grup I için 48.42 ±6.8, Grup II için 50.23±4.9 olarak tespit edilmiştir. 50 yaş altı tanı alan 148 hasta mevcut iken 50-65 yaş arası 99, 66 yaş ve üzeri 43 hasta bulunmaktadır. Tüm hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise 50 yaş altı hastaların %45,3'ü, 50-65 yaş arası hastaların %47,5'i ve 66 yaş üzeri hasta grubunun %67,4'ünün ileri evre hastalığa sahip olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). 66 yaş ve üzeri hasta grubunun daha ileri evrede tanı almış olduğu ve primer tedavi olarak radyoterapinin daha fazla olduğu görülmüştür (%51,2) ($p<0,05$).

Tablo 2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Tedavi Dağılımı

			Yaş grupları			Total n (%)
			<50 Yaş n (%)	50-65 Yaş n (%)	66 Yaş ve üzeri n (%)	
Tedavi	Cerrahi	Grup I	65 (%57)	34 (%54)	11 (%61,1)	110 (%56,4)
		Grup II	49 (%43)	29 (%46)	7 (%38,9)	85(%43,6)
	Toplam		**114 (%77)**	**63 (%63,6)**	**18 (%41,9)**	**195 (%67,2)**
	Radyoterapi	Grup I	5 (%20,8)	5 (%20)	9 (%40,9)	19 (%26,8)
		Grup II	19 (%79,2)	20 (%80)	13 (%59,1)	52 (%73,2)
	Toplam		**24 (%16,2)**	**25 (%25,3)**	**22 (%51,2)**	**71 (%24,5)**
	Bilinmiyor	Grup I	3 (%30)	4 (%36,4)	2 (%66,7)	9 (%37,5)
		Grup II	7 (%70)	7 (%63,6)	1 (%33,3)	15 (%62,5)
	Toplam		**10 (%6,8)**	**11 (%11,1)**	**3 (%7)**	**24 (%8,3)**
Total			148(%100)	99 (%100)	43 (%100)	290 (%100)

Tüm katılımcılar, serviks kanser histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde 228 SCC tanısı (%78,6), 29 mikroinvaziv kanser tanısı (%10), 21 adenokanser tanısı (%7,2) mevcuttur.

HPV bazlı tarama programı öncesi 28 hasta tarama ile tanı alırken, HPV ile tarama programının uygulanmaya başlamasıyla 52 hasta tarama ile tanı almıştır ($p<0,05$). Grup I'e kıyasla Grup II'deki hastalar daha çok tarama programı kapsamında tanı almışlardır (%20,3'e karşılık %34,4, $p<0,05$).

Erken evrede tespit edilen hastaların 61'i (%41,5) tarama ile tanı almıştır. İleri evrede tespit edilen hastaların çoğu semptomatik dönemde tespit edilmiştir. ($p<0,05$)

Tablo 3: Hastaların Tanı Şekline Göre Evre Dağılımları

			Erken Evre n (%)	İleri Evre n (%)	Toplam n (%)
Tanı şekli	Semptomatik grup	Grup I	44 (%51,2)	66 (%53,2)	110 (%52,4)
		Grup II	42 (%48,8)	58 (%48,8)	100 (%47,6)
		Toplam	86 (%58,5)	124 (%86,7)	210
	Tarama pozitif grup	Grup I	23 (%37,7)	5 (%26,3)	28 (%35)
		Grup II	38 (%62,3)	14 (%73,7)	52 (%65)
		Toplam	61 (%41,5)	19 (%13,3)	80

Semptom nedeniyle tanı alan hastalar değerlendirildiğinde %81,3'ünün kanama (postkoital kanama, postmenopozal kanama ve anormal uterin kanama) nedeniyle tanı aldığı görülmektedir.

HPV bazlı tarama programı öncesi 67 hasta (%48,6) erken evrede, 71 hasta (%51,4) ileri evrede tespit edilmişken tarama programı sonrası 80 hasta (%52,6) erken evrede, 72 hasta (%47,4) ileri evrede tespit edilmiştir. Grup I ve Grup II için serviks kanseri evreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,488).

Tablo 4: Hasta Gruplarının Tanı Şekilleri ve Evrelere Göre Dağılımı

		Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
Tanı şekli	Semptomatik grup	110 (79,7)	100 (65,6)	**<0,05**
	Tarama pozitif grup	28 (20,3)	52 (34,4)	
Evre	Erken	67 (48,6)	80 (52,6)	0,488
	İleri	71 (51,4)	72 (47,4)	
Toplam		138	152	

Tablo 5: Hastaların Evre Alt Grup Dağılımları

			Çalışma Grubu		
			Grup I n (%)	Grup II n (%)	Total n (%)
EVRE	**ERKEN EVRE**	0	3 (%2,2)	0 (%0)	3 (%1)
		1A1	14 (%10,1)	19 (%12,5)	33 (%11,4)
		1A2	10 (%7,2)	2 (%1,3)	12 (%4,1)
		1B1	40 (%29)	59 (%38,8)	99 (%34,1)
	İLERİ EVRE	1B2	15 (%10,9)	13(%8,6)	28 (%9,7)
		2A1	5 (%3,6)	2 (%1,3)	7 (%2,4)
		2A2	12 (%8,6)	7 (%4,6)	19 (%6,5)
		2B	25 (%18,1)	38 (%25)	63 (%21,7)
		3A	4 (%2,9)	1 (%0,7)	5 (%1,7)
		3B	6 (%4,3)	8 (%5,3)	14 (%4,8)
		4A	1 (%0,7)	1 (%0,7)	2 (%0,7)
		4B	3 (%2,2)	2 (%1,3)	5 (%1,7)
Total			138 (%100)	152 (%100)	290 (%100)

290 yeni tanı serviks kanseri hastasının toplamda 131'inin (%45,2) sitolojik taramasının mevcut olduğu görülmektedir. Smear sonuçları değerlendirildiğinde %32,8'inin HSIL, %17,5'inin ASC-US, %15,2'sinin ASC-H,%10'unun malign sitoloji, %9'unun LSIL, %6'sının AGC, %3'ünün enfeksiyon lehine ve %4'ünün normal olduğu izlenmiştir.

Erken evrede tespit edilen serviks kanseri hastalarının ileri evre tespit edilenlere göre daha fazla oranda smear testi yaptırmış olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$) (%59,2'ye karşılık %30,8).

Tablo 6: Serviks Kanseri Evre Dağılımlarına Göre Sitoloji Durumu

		Evre		Total	p
		Erken n (%)	İleri n (%)	n (%)	
Sitoloji	Var	87 (%59,2)	44 (%30,8)	131 (%45,2)	**<0,05**
	Yok	60 (%40,8)	99 (%69,2)	159 (%54,8)	
Total		147 (%100)	143 (%100)	290 (%100)	

Grup I'deki hastaların 42'si (%30,4), Grup II'deki hastaların ise 62'si (%40,8) kolposkopik biyopsi ile tanı alan hastalardır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte kolposkopi sayılarının artma trendinde olduğu görülmektedir ($p=0,066$).

HPV'nin serviks kanseri ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte ve bunun tespiti ile alakalı testler tarama programı kapsamı öncesinde de uygulanmaktaydı. Ancak Grup I'de yalnızca 1 hastanın (%0,7) HPV sonucu mevcut iken Grup II'de 20 hastanın (%13,2) HPV sonucu bilinmektedir.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri toplumun genelini ilgilendiren ve tarama programlarıyla erken dönemde tespit ve tedavi şansı olan bir hastalıktır. Etkin servikal kanser tarama ve HPV aşılama programlarıyla birlikte gelişmiş ülkelerde son 50 yılda serviks kanseri insidansında ve ölüm oranında yüzde 75 azalma olmuştur (16).

Papanicolaou'nun 1941 yılında smear anormalliklerini gösteren çalışmasıyla başlayan servikal kanser taramasının gelişimi halen devam etmektedir (35). Hücre anormalliklerinin ve serviksteki makroskobik patolojik görüntülerin incelenmesi ile başlayan süreç günümüzde HPV taraması ile henüz hücresel anormallikler başlamadan önce bile serviks kanseri riskinin saptanmasına ve takiplerin ona göre planlanmasına olanak sağlamaktadır.

Serviks kanserinin hemen tamamından HPV'nin sorumlu olduğunun gösterilmesinden sonra HPV bazlı taramaların sitolojik taramayla karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır.

Evelyn ve arkadaşlarının 4 farklı çalışmanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında (141.456 katılımcı) sıvı bazlı sitolojinin, geleneksel sitolojiye eşdeğer duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Altı farklı çalışmanın ortak değerlendirmesi ile de bir seferlik HPV taramasının CIN2 + / CIN3 + saptamada sitolojiden daha duyarlı olduğu, ancak daha az spesifik olduğu gösterilmiştir. 2 farklı randomize kontrollü çalışmaya (120.533 katılımcı) dayanarak da birincil HPV taramasının 30 yaşından büyük kadınlarda daha fazla CIN3 vakası veya kanser hastası tespit ettiği ortaya konulmuştur. Ayrıca yalnızca HPV'nin ve HPV ile birlikte sitolojinin birbirine üstünlüğü olmadığını ancak sitolojiye üstün olduğu belirtilmiştir (36).

Wright ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada yaklaşık 42.000 kadının servikal sitolojileri, HPV sonuçları takip edilmiş ve 3 yıl içinde CIN3 ve üzeri lezyon geliştirme riskleri araştırılmıştır. Servikal kanser taraması için primer HPV testi kullanıldığında, tek başına sitolojiye göre yaklaşık %50 daha fazla CIN3 ve üzeri lezyonun saptandığı belirtilmiştir. Primer HPV testi ile birlikte kolposkopiye refere edilen hasta sayısının da iki kat arttığı bu çalışmada saptanmıştır. Takiplerde CIN 3 ve üzeri lezyon geliştirme ihtimali değerlendirildiğinde ise primer HPV testinin ko-test

ile benzer sonuçları olduğu ve sitolojiye göre daha fazla hastayı tespit edebildiği belirtilmiştir (37).

Sandra ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı CIN 2 üzeri lezyon tespitinde HPV testi ile Pap sitolojisinin performansının karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada HPV testi yapılan hastaların sitolojiye göre sırasıyla %82,9'a karşı %44,4 oranında CIN+ lezyon tespit ettiği bulunmuştur (38).

Khan ve arkadaşlarının daha önce ABD'de yaptığı 10 yıllık bir kohort çalışmasında HPV 16/18'in yüksek onkojenik potansiyeli gösterilmiştir ve HPV tabanlı servikal taramanın HPV 16/18'i diğer suşlardan ayırarak kansere ilerleme olasılığı en yüksek hastaların tespit edilmesine yönelik bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (39). Zaten mevcut birçok çalışmada bir kısım HPV tipinin daha çok kansere progresyon gösterdiği belirtilmiştir (40,41).

Marc ve arkadaşlarının bir çalışmasında da yine HPV taramasının sitolojiye üstün olduğu belirtilmiş ve HPV taraması ardından HPV + kadınlarda (30 yaş ve üzeri) sitoloji triyajının sitoloji tabanlı taramadan daha etkili olduğu belirtilmiştir (33).

ARTISTIC çalışmasının 3. basamağının da değerlendirildiği yazıda HPV taramasının sitoloji taramasına üstünlüğüne özellikle vurgu yapılmış ve uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde HPV tarama aralığının 6 yıla çıkabileceğine ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (42).

2020 yılında yayınlanan bir sistematik çalışmada gösterilmiştir ki Avrupa için yapılmış son dönem tarama programlarının mortaliteye etkisinin incelendiği bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (43). Ancak tarama programlarının servikal kanser mortalitesi üzerinde %70- 80'lere varan azaltıcı etkisinin gösterildiği birçok yayın mevcuttur (44-46).

Servikal kanser taramasının kanser insidansını ve mortaliteyi azalttığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen bu tarama programlarının kanser hastalarını yakalama potansiyeli hakkında literatürde bir çalışma bulunamamıştır. Özellikle HPV bazlı taramanın ülkemizde uygulanmaya başlamasından sonra 5 yılda dört milyon kadına tarama yapılmış olması, literatürde HPV bazlı taramalar sonrası kolposkopi sayılarında iki kata varan artışların saptandığının gösterilmesi, bu tarama yöntemine geçilmesiyle birlikte erken evredeki asemptomatik servikal kanserli hastaların da

tarama sürecinde tanı alabilme ihtimalinin arttığı düşünüldüğünden bu çalışma yapılmıştır.

Global kanser verilerine göre serviks kanseri tanısı en sık 35-55 yaş aralığındaki kadınlara konulmaktadır ve tanıda ortanca yaş 48 olarak saptanmıştır (47). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Grup I için ortalama yaş 48, Grup II için 50 olarak tespit edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak daha ileri yaştaki hastaların tanı anındaki evresi ileridir ve bu hastalar daha çok radyoterapi ile tedavi edilmişlerdir.

Serviks kanserinin histolojik tiplerine bakıldığında %75 ile skuamoz hücreli kanserin en sık görülen histolojik tip olduğu gösterilmiştir (48). Çalışmamızda da serviks kanseri tanısı olan hastaların %78'inin skuamoz hücreli servikal kanser tanısı aldıkları saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm serviks kanserli hastalar değerlendirildiğinde ileri evredeki hastaların %81,7'si erken evredeki hastaların ise %58,5'i semptomatik olmaları nedeniyle tanı almıştır. Erken evredeki hastaların %41,5'i tarama sırasında kanser tanısı almıştır. Yine HPV bazlı tarama öncesi tanı alan hastaların %20,3'ü tarama sürecinde tanı alırken bu oran HPV bazlı tarama sonrası %34,4'e yükselmiştir. Bulgularda da belirtildiği üzere bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve hipotezimizi doğrular niteliktedir.

Hastalar tanı alma sebebine bakılmadan değerlendirildiğinde HPV bazlı tarama öncesi tanı alanların %48,6'sı erken evre serviks kanseri iken HPV bazlı tarama sonrasında tanı alanların %52,6'sının erken evre serviks kanseri olduğu saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak HPV taraması sonrası anlamlı olarak daha fazla hastanın tarama sürecinde tanı aldığının saptanması daha geniş populasyonlu çalışmalarda bu farkın daha belirgin olacağını düşündürmektedir.

Serviks kanseri tanısı alan tüm hastalar değerlendirildiğinde %45,2'sinin sitoloji sonucunun bulunmaktadır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde literatürde de en yüksek oranda serviks kanserine ilerlediği gösterilen hücresel anormallik olan HSIL %32,8 ile en yüksek oranda saptanan anormallik olmuştur.

Hastaların kesin tanı alma şekilleri değerlendirildiğinde Grup I'deki hastaların %30,4'ü, Grup II'deki hastaların %40,8'i kolposkopik biyopsi ile tanı aldığı tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Literatürde de

belirtildiği gibi HPV bazlı tarama kolposkopi yapılan hasta sayısında artışa neden olmaktadır ve kolposkopi ile tanı konulan hasta sayısı da artmaktadır (49).

Tarama programı ile birlikte primer tedavi olarak radyoterapiye yönlendirilen hastaların anlamlı bir şekilde tarama programı öncesine göre artmış olduğu görülmüştür (%13,8'e karşılık %34,2). Ancak evre karşılaştırmasında bunun tam tersi bir sonuç elde edilmiştir. Bu durumun son dönemde görüntüleme yöntemlerinin (Pozitron Emisyon Tomografisi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi vb.) hastanın durumu ile ilgili daha detaylı bilgi vermesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Muayenede saptanmayan bir patolojinin görüntüleme yöntemleriyle saptanması hastalığın tedavisini değiştirmektedir. Ancak evreleme sistemi klinik olarak muayene bulgularına göre yapılmakta olduğu için evresini etkilememektedir. Yeni evreleme sistemiyle birlikte görüntüleme ve patoloji sonuçlarının evrelemeye dahil edilmesiyle buradaki farklılığı ortadan kalkacağı öngörülmektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları Ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlü yanları; hastanemizin tersiyer bir kolposkopi merkezi olması nedeniyle servikal kanser öncü lezyonları ya da servikal kanser tanısı almış olan hasta sayımız birçok çalışmaya göre daha fazladır. Ancak yine de tüm kolposkopi yapılan hastalara ulaşım imkanı olmadığından tüm serviks kanseri hastalarına ulaşılabilme imkanı olamamıştır. Sayı artışı sağlanabilse istatistiksel anlamlı sonuçlarımızın daha fazla olacağını öngörmekteyiz.

Kısıtlılıkları; hastanemizin sadece kadın hastalıkları ve doğum hastanesi olması nedeniyle özellikle çeşitli ek morbiditeleri olan ve multidisipliner yaklaşım gerektiren hastaların farklı merkezlere yönlendirilmesi yapıldığı için bu hastalar çalışma grubuna dahil edilememiştir.

6. SONUÇLAR

Serviks kanseri, tarama stratejileri ve aşılama programlarıyla erken tanınabilir ve hatta önlenebilir bir kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde uygulanan etkin tarama programları ve aşılama ile jinekolojik kanserler arasında üçüncü sıraya gerilemiştir (1). Gelişmekte olan ülkeler ve geri kalmış ülkelerde ise halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Literatürdeki çalışmalar HPV bazlı taramanın preinvaziv dönemdeki hastaların tespitini ve bu dönemde tedavi ihtimalini arttırmakta olduğunu göstermektedir (36). Ülkemizde de yakın zamanda uygulamaya konulan HPV bazlı tarama programı, tarama için belirlenen yaş aralığındaki popülasyona ulaşma oranını smear bazlı taramaya göre ciddi anlamda artırmıştır (6).

Tarama programlarının preinvaziv evredeki hastalığı yakalamadaki başarısının birçok çalışmada gösterilmiş olması, etkin ve taranacak popülasyona ulaşma oranı yüksek bir taramanın, programın başlangıç döneminde asemptomatik durumda olan invaziv hastalığa sahip kadınlara da ulaşma imkanı sağlayacağının öngörülmesi nedeniyle bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar erken evre serviks kanserinin oransal olarak arttığını göstermektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak davet ve geri çağırma bazlı HPV taraması sonrası istatistiksel anlamlı bir şekilde tarama ile tanı alan hasta sayısında artış görülmektedir. Bu sonuç **sistematik ve toplumun çoğunluğuna ulaşabilecek bir tarama programının uygulanmasının uzun vadede kanser insidansını azaltmanın yanında kısa dönemde sekonder bir kazanç olarak erken evrede tanı alan hasta sayısını artıracağını göstermektedir.**

Halen farklı serviks kanseri tarama programı uygulayan ülkeler mevcuttur. Sonuçlar açısından değerlendirildiğinde uygulanan tarama programının tekniğinden çok uygulanabilirliği daha önemli gibi gözükmektedir. Ülkemizde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde Pap smear gibi nitelikli eleman ihtiyacı yüksek olan bir programın taranacak popülasyonun çoğunluğuna ulaşma ihtimali düşüktür. Yapılan çalışmalar da bu durumu göstermektedir (3). HPV bazlı taramanın otomatize sistemlerle yapılması nedeniyle çok sayıda kişiyi kısa sürede tarama kapasitesi mevcuttur. Çalışmamızda kısa vadede kanser tanısını erken evrede alan hasta sayısının

oransal olarak artması bu programın beklenenden farklı bir başarısı daha olduğunu göstermektedir. Esas amacına uygun olarak preinvaziv süreçte hastaları yakalamasının yanında, erken evredeki serviks kanserli hastaları tespit etmemize de yardımcı olması ülkemiz ve kadınlarımız için çok önemli bir başarıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Kara F, Kiran G, Metindir J, Ozan H, Ozalp S, Vardar MA, et al. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. Int J Gynecol Obstet. 2009;106(3):206-9.
3. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018;142(9):1952-8.
4. Baer A, Kiviat NB, Kulasingam S, Mao C, Kuypers J, Koutsky LA. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: Should clinicians worry? Obstetrics and Gynecology. 2002;99(6):1053-9.
5. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015;123(5):271-81.
6. Gultekin M, Dundar S, Keskinkilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. Gynecol Oncol. 2020;158(1):105-11.
7. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Journal of Pathology. 1999;189(1):12-9.
8. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008;9(5):425-34.
9. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncology. 2010;11(11):1048-56.
10. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019

ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):144-7.

11. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sexual Medicine Reviews. 2020;8(1):28-37.

12. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, Husain M, Gold MA, Guido R, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the US. Gynecologic Oncology. 2009;114(2):365-9.

13. Moore E, Danielewski J, Garland SM, Tan J, Quinn M, Stevens MP, et al. Clearance of Human Papillomavirus in Women Treated for Cervical Dysplasia Reply. Obstetrics and Gynecology. 2011;118(1):166.

14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

15. SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)), National Center for Health Statistics (U.S.), National Cancer Institute (U.S.). Surveillance Program., National Cancer Institute (U.S.). Cancer Statistics Branch., National Cancer Institute (U.S.). Cancer Control Research Program. SEER cancer statistics review. NIH publication. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1993. p. volumes.

16. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber Regions of the UK from 1995 to 2005. J Public Health. 2006;28(4):355-60.

17. Farnsworth A. Cervical cancer screening in Australia: Past and present. Cancer Cytopathol. 2016;124(4):231-4.

18. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007;120(4):885-91.

19. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, et al. The Relationship between Human Papillomavirus and Lower Genital Intraepithelial

Neoplasia in Immunosuppressed Women. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1984;150(3):300-8.

20. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. Am J Epidemiol. 2000;151(12):1148-57.

21. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. Cancer Epidem Biomar. 2013;22(11):1931-43.

22. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. Epidemiology. 1998;9(3):346-9.

23. Trevathan E, Layde P, Webster LA, Adams JB, Benigno BB, Ory H. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. JAMA. 1983;250(4):499-502.

24. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer I. 2002;94(18):1406-14.

25. Rajkumar T, Appleby P, Beral V, Berrington DA, Bull D, Crossley B, et al. 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 - International collaboration of epidemiological studies of cervical cancer. International Journal of Cancer. 2006;118(6):1481-95.

26. Maar M, Wakewich P, Wood B, Severini A, Little J, Burchell AN, et al. Strategies for Increasing Cervical Cancer Screening Amongst First Nations Communities in Northwest Ontario, Canada. Health Care Women In. 2016;37(4):478-95.

27. Palmer T. Cervical screening with HPV primary testing: the way forward. BJOG. 2020. 10.1111/1471-0528.16449.

28. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(7):687-705.

29. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of P. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015;162(10):718-25.

30. Force USPST, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;320(7):674-86.

31. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(10):698-705, W216.

32. Chan KKL, Ngu SF, Chu MY, Tse KY, Wei N, Liu SS, et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening - a prospective randomised controlled trial (RCT) with 2 rounds of screening in a Chinese population. Bjog-Int J Obstet Gy. 2019;126:10.

33. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F88-99.

34. Piemonte M. [TNM -- classification of malignant tumors (VI edition -- 2002). Innovations in the classification of head and neck neoplasms]. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2003;23(2):132-5.

35. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. Arch Pathol Lab Med. 1997;121(3):211-24.

36. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force. (vol 155, pg 687, 2011). Annals of Internal Medicine. 2012;156(1):71-2.

37. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus: End of Study Results From

the ATHENA Study Using HPV as the First-Line Screening Test. Obstetrical & Gynecological Survey. 2015;70(5):321-2.

38. Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Gilbert L, Reid SL, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. International Journal of Cancer. 2016;139(11):2456-66.

39. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. Jnci-J Natl Cancer I. 2005;97(14):1072-9.

40. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study G. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. J Infect Dis. 2006;194(9):1291-9.

41. Castle PE, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Wentzensen N, Gage JC, et al. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. J Clin Oncol. 2012;30(25):3044-50.

42. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011;47(6):864-71.

43. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Voko Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. Eur J Cancer. 2020;127:207-23.

44. Austin RM, McLendon WW. The Papanicolaou smear - Medicine's most successful cancer screening procedure is threatened. Jama-J Am Med Assoc. 1997;277(9):754-5.

45. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524-32.

46. Mwanahamuntu MH, Sahasrabuddhe VV, Parham GP. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. New Engl J Med. 2009;361(3):305.

47. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2020;126(10):2225-49.

48. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. Lancet. 2019;393(10167):169-82.

49. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015;136(2):189-97.

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nermin Cansu UÇKAN

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Mersin Fen Lisesi (2003/2007)

Mersin Barbaros İlköğretim Okulu (2002/2003)

Özel Türkmen Koleji (1999/2002)

Özel Akdeniz Palmiye Koleji (1996/1999)

III- Mesleki Deneyimi

Ankara Sincan Dr.Nafiz Körez Devlet Hastanesi (2013-2015)

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2015-2020)

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Jinekolojik Onkoloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri

V- Bilimsel Etkinlikler-Kurslar

Granular cell tumor of the vulva: A rare entity (Sözlü sunum- Obstetrik ve Jinekoloji Zirvesi- Tartışmalı Konular Ekim 2019)

Excellence in ART-I. Clinical and Laboratory Perspectives (Nisan 2016)

16. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (Mayıs 2018)

TJOD Ankara Şubesi 2. Asistan Kursu (2016-EZH)

TJOD Ankara Şubesi 3. Asistan Kursu (2016-EZH)

TJOD Ankara Şubesi ART Sempozyumu (2017- EZH)

Senaryolar Eşliğinde Güncel Obstetrik Kursu-2 (2017-EZH)

9. EKLER

Ek 1: Hasta Takip Formu

Hasta numarası			
Ad			
Soyad			
T.C. kimlik numarası			
Yaş			
Boy/kilo/BMI (varsa)			
Gravida/parite/yaşayan çocuk sayısı (varsa)	G	P	Y
Doğum şekli (varsa)	Nsvd	Cs	
Tanı tarihi			
Grup	I	II	
Semptom	Var (belirtiniz)	Yok	
HPV sonucu	Var	Yok	
HPV taraması var ise tarihi			
HPV tipi			
Sitoloji sonucu	Var ise belirtiniz	Yok	
Sitoloji tarihi			
Önceki HPV öyküsü	Var	Yok	Varsa belirtiniz
Önceki Sitoloji taraması durumu	Var	Yok	Varsa tarih sonuç
Kolposkopi	Var	Yok	Takipsiz
Kolposkopik bulgular			
Kolposkopik biyopsi sonucu			
Konizasyon	Evet	Hayır	Takip yok
Patoloji sonucu			
Operasyon	Var	Yok	Belirtiniz
MR/PET/GAAM			
Postoperatif patoloji sonucu			
FIGO evresi			
Diğer özellikler belirtiniz…			