T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL DİSPLAZİDE VE SERVİKAL KANSERLERDE STATHMİN İLE METASTAZ VE KÖTÜ PROGNOZ İLİŞKİSİ

Dr. İzel GÜNAY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SERVİKAL DİSPLAZİDE VE SERVİKAL KANSERLERDE STATHMİN İLE METASTAZ VE KÖTÜ PROGNOZ İLİŞKİSİ

Dr. İzel GÜNAY

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz süresince eğitimimize, hekimlik nosyonumuza ve cerrahimize katkısından dolayı başhekimimiz Doç. Dr. İbrahim Polat'a

Cerrahi ve hekimlik bilgisi ile bizlere örnek olan ve yol gösteren, cerrahinin temellerini öğreten Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e

Sevgili tez hocam, jinekolojik onkolojiyi sevmemi sağlayan ve bizlere cerrahi anlamda naifliğin ve cesaretin bir arada olabileceğini gösteren Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel'e

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane, Prof. Dr. İsmet Alkış, Prof. Dr. Mehmet İbrahim Harma, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Hakan Erenel, Doç. Dr. Semra Yüksel, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi, tüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma

Jienokolojik onkoloji kliniğimizin eski şefi ve tezimin başlangıç aşamasında yanımda olan, cerrahisiyle, vizyonuyla tüm asistan arkadaşlarıma ve bana örnek olan Doç. Dr. Nilüfer Çetinkaya Kocadal'a

Asistanlık sürecime ilk başladığım günden itibaren her zaman yanımda olan ve elimden tutan Doç. Dr. Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç'a ve Op. Dr. Verda Alpay'a

Bu zorlu süreçte daha güzel gelecek kurmak için hevesimi kaybetmeden çalışmamdaki en büyük motivasyonumu sağlayan Bulut Ali Atalay'a ve her zorluğumda yanımda olan biricik yol arkadaşıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İzel GÜNAY

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**

KISALTMALAR ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

SUMMARY ..... **viii**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. SERVİKS ANATOMİSİ 2

2.2. SERVİKAL DİSPLAZİLER 2

2.2.1. Servikal Tarama ve Tanı 2

2.2.2. Servikal Displazilerin Sınıflandırılması ve Histopatolojisi 3

2.2.3. Risk Faktörleri 5

2.2.4. Prognoz 5

2.2.5. Tedavi ve Takip 6

2.3. SERVİKS KANSERİ 7

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans 7

2.3.2. Risk Faktörleri 8

2.3.3. Histopatoloji ve Tanı 9

2.3.4. Evreleme 10

2.3.5. Yayılım ve Tedavi 12

2.4. STATHMIN.....13

2.4.1. Stathmin ve Diğer Malignitelerin İlişkileri 15

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....17

3.1. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ 17

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 21

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....21

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ.....21

3.5. İSTATİSTİK VE YÖNTEM 21

4. BULGULAR.....23

5. TARTIŞMA.....38

6. SONUÇ.....43

7. KAYNAKÇA.....44

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Servikal intraepitelyal neoplazilerin terminolojisi..... 4
Tablo 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerin CIN3 ve invazyona ilerlemesi 6
Tablo 3: Serviks kanseri FIGO evrelemesi 11
Tablo 4: Olguların tanımlayıcı istatistikleri 23
Tablo 5: Gruplar arası tanımlayıcı istatistikler..... 24
Tablo 6: Gruplar arası sigara kullanımı ve HPV pozitifliği istatistiği 25
Tablo 7: Grup 3 ve Grup 4'ün kötü prognoz göstergelerinin karşılaştırılması 26
Tablo 8: Gruplar arası Stathmin'in boyanma karşılaştırılmaları..... 27
Tablo 9: Grup 3'te Stathmin boyanma yüzdeleri ve değişkenler arası karşılaştırma 30
Tablo 10: Grup 3'te Stathmin boyanma yoğunluğu ve değişkenler arası karşılaştırma 32
Tablo 11: Grup 4'te Stathmin boyanma yüzdeleri ve değişkenler arası karşılaştırma 34
Tablo 12: Grup 4'te Stathmin boyanma yoğunluğu ve değişkenler arası karşılaştırma 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Serviks anatomisi 2

Şekil 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerin progresyonu..... 5

Şekil 3: Çalışmadaki ülkelerin bölgeler ve yaş bakımından HPV prevalanslarının dağılımı 8

Şekil 4: Dünyada normal sitolojiye sahip kadınlarda en sık görülen 5 HPV tipi... 8

Şekil 5: Stathminin fosforilasyon ve defosforilasyon ile mikrotübül stabilitesini düzenlemesi şematize edilmiştir 14

Şekil 6: Stathmin'in mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesindeki rolüne ilişkin model..... 14

Şekil 7: Hücre döngüsünün mitotik evresinde stathminin rolüne ilişkin model... 15

Şekil 8: Normal servikal doku örneğinin Stathmin negatif değerlendirmesi 18

Şekil 9: CIN3 doku örneğinin Stathmin ile kuvvetli boyanması..... 19

Şekil 10: CIN3 doku örneğinin Stathmin boyanması..... 19

Şekil 11: SCC doku örneğinin Stathmin ile boyanması 20

Şekil 12: Adenokarsinom doku örneğinin Stathmin ile boyanması 20

Şekil 13: Stathminin immünhistokimyasal boyanma yüzdelerinin dağılım grafiği..... 28

Şekil 14: Stathminin immünhistokimyasal boyanma yoğunluğunun dağılım grafiği 29

KISALTMALAR

AGC : Atipik Glandüler Hücreler

ASC-H : Yüksek Dereceli Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Hücre

ASC-US : Önemi Belirlenememiş Atipik Skuamöz Hücreler

CIN : Servikal İntraepitelyal Neoplazi

FDG : FloroDeoksiGlukoz

HPV : Human Papilloma Virüs

HSIL : Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

kDa : KiloDalton

LEEP : Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü

LLETZ : Transformasyon Zonunun Geniş Loop Eksizyonu

LSIL : Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

LVSI : Lenfovasküler İnvazyon

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSD : Normal Spontan Doğum

PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

SCC : Skuomöz Hücreli Kanser

SCJ : Skuamokolumnar Bileşke

STMN1 : Stathmin

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Amaç: Stathminin, serviks displazisinde ve serviks kanserlerinde immünhistokimyasal olarak boyanma farklılığını göstermek ve kötü prognostik faktörlerle ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Kliniğinde 1 Haziran 2020 – 10 Ekim 2024 tarihleri arasında tanı almış olan ve çalışmamızın dahil olma kriterlerini taşıyan normal servikal doku, CIN3, SCC, adenokarsinom patoloji sonuçlarına sahip 72 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların patoloji örneklerinde Stathmin ile immünhistokimyasal olarak boyanmalarına bakıldı. Boyanma yüzde ve yoğunlukları gruplar arasında ve gruplar içindeki kötü prognostik faktörler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Boyanma yüzdesi ve yoğunluğu değişkenine ilişkin sonuçlarda p=0,000 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu. CIN3 ve SCC tanılı olgularda %50 üstü boyanma açısından diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark görüldü. CIN3 tanılı olgu grubundaki tüm hastaların patoloji preparatları %50 üstü ve kuvvetli olarak boyandı. SCC tanılı olgu grubunun %66,7 si %50 üstü ve %61,1'i, kuvvetli boyanma gösterdi. SCC tanılı olgu grubundaki kötü prognostik faktörlerle Stathmin ekpresyonun yüksekliği karşılaştırıldığında; parametrium tutulumu, LVSI pozitifliği, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu ve metastazı olan hastalarda daha yüksek boyanma görüldü. Aynı zamanda HPV 16 pozitifliği gösteren olguların %83,3'ü %50 üstü ve %75'i kuvvetli, HPV 18 pozitifliği gösteren olguların %80'i %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda gruplar arası boyanma farklılığı bulundu. CIN3 ve SCC tanılı olgularda boyanma yüzdeleri ve yoğunlukları daha yüksek orandaydı. Aynı zamanda SCC tanılı hasta grubunda kötü prognoz göstergesi olan olguların patoloji materyalleri daha yüksek oranda ve kuvvetli boyanmıştı. Bu çalışmanın sonuçlarının serviks displazi ve kanserinin takibinde, tedavisinde öncü olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Servikal displazi, Serviks Kanseri, Stathmin, STMN1

SUMMARY

Objective: This study aims to demonstrate the differences in immunohistochemical staining of Stathmin in cervical dysplasia and cervical cancer and to evaluate its association with poor prognostic factors.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed data from 72 patients diagnosed with normal cervical tissue, CIN3, squamous cell carcinoma (SCC), and adenocarcinoma at the Gynecologic Oncology Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between June 1, 2020, and October 10, 2024. Only patients meeting the inclusion criteria were enrolled. Immunohistochemical staining for Stathmin was performed on the pathological specimens of these patients. Staining percentages and intensities were compared both between and within groups, as well as in relation to poor prognostic factors.

Results: A statistically significant difference was observed between the groups concerning staining percentage and intensity ($p = 0.000$). Cases of CIN3 and SCC showed significantly higher staining above 50% compared to other groups. All CIN3 cases exhibited staining above 50% with strong intensity. In the SCC group, 66.7% of cases demonstrated staining above 50%, and 61.1% showed strong staining. Higher Stathmin expression was significantly associated with poor prognostic factors in the SCC group, including parametrium involvement, lymphovascular space invasion (LVSI) positivity, perineural invasion, lymph node involvement, and metastasis. Additionally, 83.3% of HPV-16 positive patients exhibited staining above 50%, with 75% showing strong staining, while 80% of HPV-18 positive patients displayed both high (>50%) and strong staining. These findings were consistent with data from the existing literature.

Conclusion: Our study identified notable differences in Stathmin staining among the groups. Staining percentages and intensities were significantly higher in patients diagnosed with CIN3 and SCC. Moreover, cases with poor prognostic indicators within the SCC group exhibited stronger and more extensive staining. We believe that these findings may contribute to advancements in the follow-up and treatment strategies for cervical dysplasia and cervical cancer.

Keywords: Cervical Dysplasia, Cervical Cancer, Stathmin, STMN1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde serviks kanseri jinekolojik maligniteler içinde tüm dünyada birinci sırada bulunmaktadır. HPV prevalansının fazla olduğu bölgelerde tüm kanserler içinde dördüncü sırada görülmektedir. Bu nedenle tanı, takip ve tedavisi önem arz etmektedir. Aşılama ve tarama programları ile dünya genelinde görülme sıklığının azalacağı öngörülmektedir.

Stathmin, insanlarda STMN1 geni tarafından kodlanan, Onkoprotein 18 olarak da bilinen bir sitoplazmik proteindir. Stathmin, mikrotübül hücre iskeletinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir.

Stathmin, mikrotübüllerin depolimerizasyonunu sağlayarak veya tübülin heterodimerlerinin polimerizasyonunu önleyerek mikrotübül dinamiklerini düzenler.

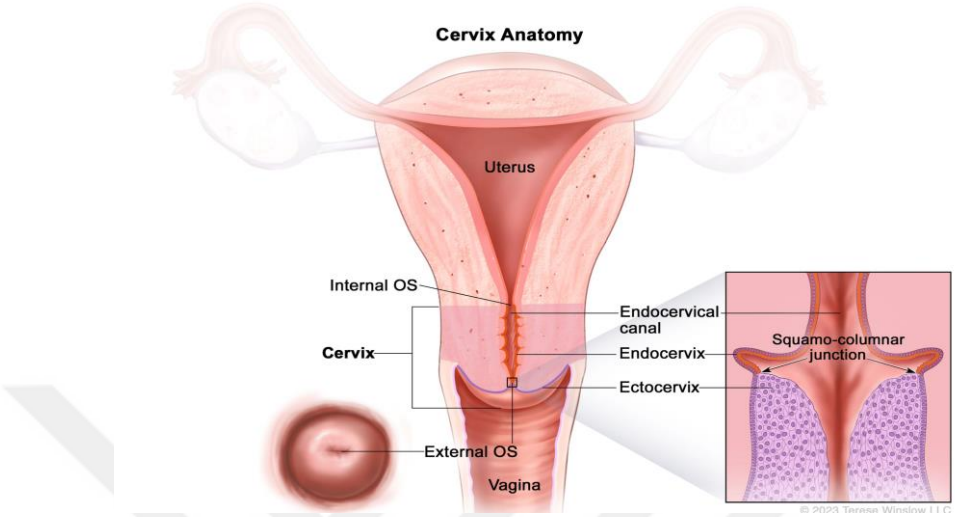
STMN1'in birçok malign tümörün gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir ve STMN1'in aşırı ekspresyonu, kötü prognozla ilişkili olan metastazı teşvik eder. Yapılan birkaç metaanalizde de STMN1'in daha yüksek ekspresyonunun, gastointestinal sistem kanserleri gibi çeşitli solid tümör tiplerine sahip hastalarda daha kötü sağkalımı öngördüğü gösterildi.

Literatürden elde edilen veriler doğrultusunda Stathmin proteininin teorik olarak jinekolojik kanser olgularında immünhistokimyasal olarak saptanabileceğini, doku üzerindeki farklı ekspresyon düzeyleri ile metastaz ve hastalığın kötü prognozu arasında ilişki olabileceğini ve çalışma sonucunda elde edilecek olan verilerin hastaların tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kontrol grubu olan normal servikal doku ve hastanemizde tanı almış olan CIN3, servikal skuamöz hücreli kanserlerde ve servikal adenokarsinomlarda Stathminin immünhistokimyasal boyanmasıyla kötü prognoz ve metastaz ile ilişkisini göstermek istiyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS ANATOMİSİ



Şekil 1: Serviks anatomisi

Serviks, uterusu vajene bağlayan organdır. Serviksin endoserviks ve ektoserviks kısımlarında iki farklı epiteli mevcuttur. Serviksin dış yüzeyi skuamöz epitelle kaplıdır. Normal skuamöz epitel çok katlı nonkeratinize ve glikojen içeren bir epiteldir. Endoservikal kanal, uterusa açılan internal os ile vajinaya açılan eksternal os arasında kalan bölgedir. Servikal kanal ise tek katlı silindirik epitel ile kaplıdır. Bu iki epitel eksternal orifis civarında karşılaşır, bu bölgeye skuamokolumnar bileşke (SCJ) adı verilir. Yaş ve hormonal duruma bağlı olarak bu bileşkedeki epitelde değişiklik (metaplazi) görülür. Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer tip dokunun almasıdır (1).

SCJ'deki kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel tarafından değiştirildiği serviks bölgesi transformasyon zonudur. Bu bölgede farklı etkenler nedeniyle gelişen displaziler serviks kanseri ile sonuçlanabilir.

2.2. SERVİKAL DİSPLAZİLER

2.2.1. Servikal Tarama ve Tanı

Serviks kanseri önlenebilir olması nedeniyle tarama programlarının ve takibinin efektif yapılması önemlidir. Jinekolojik muayenelerde rutin olarak spekulum

ile bakı yapılmaktadır. Bunun yanında tarama için 3 strateji mevcuttur. Bunlar; human papillomavirus (HPV) taraması, HPV ile kotest ve tek başına servikal sitolojidir. Tarama programlarında daha yüksek riskli görülen hastalar için kolposkopi de eklenebilir.

Servikal sitolojinin bakıldığı servikal yayma yöntemi, ilk olarak ortaya koyan Dr. Papanicolaou'nun adının kısaltması olan 'Pap Test' olarak bilinmektedir.

Bu tarama testleri önemli bir problem olan serviks kanserinin insidansında ve mortalitesinde azalmayı sağlamıştır.

2.2.2. Servikal Displazilerin Sınıflandırılması ve Histopatolojisi

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), serviksin çok katlı yassı epitelini oluşturan hücrelerin atipik bir karakter kazanması ile ortaya çıkan epitel bozukluğuna verilen isimdir.

CIN lezyonlarının en belirgin özelliği hücre bozukluğunun serviksin çok katlı yassı epiteline sınırlı olması ve stroma ile epitel katmanını birbirinden ayıran bazal membranın aşılmamış olmasıdır. Atipik hücreler bazal membranı geçer ise invaziv serviks kanseri adını alır.

Atipik karakterdeki bu hücreler tarafından serviks epitel katmanının tutulma düzeyine göre bir derecelendirme yapılmıştır. Bu şekilde CIN lezyonları üç kategoriye ayrılmıştır;

CIN1: Epitel katmanının alt 1/3 bölümü tutulmuştur.

CIN2: Epitel katmanının alt 2/3 bölümü tutulmuştur.

CIN3: Epitel katmanının 2/3'den fazlası veya bütünü tutulmuş olup epitele sınırlı kanser için kullanılan in situ kanser de bu kategori içinde kabul edilir.

Yıllar içinde servikal displaziler için kullanılan terminolojiler değişmiştir. Zamanla klinik olarak CIN1'in CIN2 ve CIN3'den farklı olarak genelde regrese olduğunun görülmesi üzerine CIN1, düşük dereceli (low grade), CIN2 ve CIN3 ise yüksek dereceli (high grade) lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Servikal intraepitelyal

neoplazi yerine skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu süreç ile birlikte Bethesda sistemi (1988) devreye girerek bugün en sık kullanılan sistem haline gelmiştir (2).

Tablo 1: Servikal intraepitelyal neoplazilerin terminolojisi

<table>
<tr><th>Pap</th><th>WHO</th><th>CIN</th><th colspan="2">Bethesda</th><th>LAST</th></tr>
<tr><td>Class I</td><td>Normal</td><td rowspan="4"></td><td colspan="2">Normal</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Class II</td><td rowspan="2">Atipik enfeksiyon</td><td colspan="2">Benign veya ASC</td></tr>
<tr><td>ASC-US</td><td>ASC-H</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Class III</td><td>Displazi</td><td colspan="2">SIL</td></tr>
<tr><td>Hafif</td><td>CIN 1</td><td colspan="2">LGSIL</td><td>LSIL</td></tr>
<tr><td>Orta</td><td>CIN 2</td><td colspan="2" rowspan="3">HGSIL</td><td rowspan="3">HSIL</td></tr>
<tr><td>Class IV</td><td>Ağır</td><td rowspan="2">CIN 3</td></tr>
<tr><td>Class V</td><td>CIS</td></tr>
</table>

Amerikan Patoloji Koleji (CAP) ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin (ASCCP) katkılarıyla alt anogenital sistemin HPV ile ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak için terminolojide değişiklikler yapıldı. Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) projesi yayımlandı. Değişiklikler, tüm alt anogenital bölgelerde (vulva, vajina, serviks, penis, perianus ve anüs) HPV ile ilişkili skuamöz hastalığın histolojisini tanımlamak için tek tip ve iki kategorili bir terminoloji kullanmayı, böylece dili standardize ederek, iletişimi kolaylaştırarak hasta tedavisini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, CIN terminolojisi halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Önceki sınıflama sistemindeki CIN1, artık LSIL olarak adlandırılırken CIN3, HSIL olarak adlandırılır. CIN 2 ise p16 immün boyanma durumuna göre LSIL veya HSIL olarak adlandırılır. HSIL, CIN2 ve CIN3 ile benzerdir ancak aynı değildir. LAST projesi terminolojisine göre CIN2 olup p16 boyanması negatif olan örnekler LSIL ve p16 boyanması pozitif olanlar HSIL olarak adlandırılır (3,4).

2.2.3. Risk Faktörleri

Servikal intraepitelyal neoplazilerin oluşmasında birçok risk faktörü mevcuttur;

-Multipl cinsel partner

-Erken yaşta cinsel aktivite

-Multiparite

-Sigara

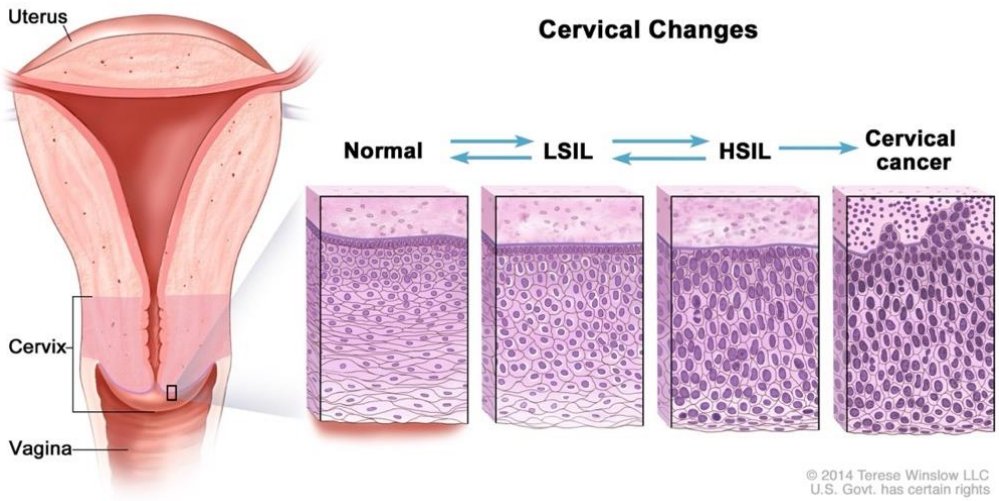
-Doğum kontrol haplarının uzun süreli kullanılması

-İmmün yetmezlik

-Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve HPV enfeksiyonudur.

Risk faktörleri arasında en önemli faktör HPV enfeksiyonudur. HPV ile serviks kanserinin ilişkisini ilk ortaya koyan Zur Hausen'dir (5,6). Bu ilişki nedeniyle günümüzde aşılama ve tarama programlarıyla birlikte serviks kanseri insidansı azalma eğilimindedir.

2.2.4. Prognoz



Şekil 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerin progresyonu

CIN1 veya low grade SIL tanısı alan hastada invaziv kanser gelişimi %1'dir, aynı zamanda normal popülasyonda da hayat boyu servikal kanser gelişimi riski %1,3'tür (2). Servikal intraepitelyal neoplazilerden CIN3 in situ karsinom olması nedeniyle önemlidir. Çünkü bu hastalar takiplerinde invaziv serviks kanserine

ilerleyebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, CIN3 vakalarının %12 oranında invazyon geliştirerek serviks kanserine ilerlediği gösterilmiştir.

Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group'un yaptığı bir çalışmada, Türkiye'den 33 merkez katıldı ve 140.334 smear sonucu sunuldu. Bu sonuçlara göre anormal sitoloji oranı %1,76 olarak bulundu. Anormal sitoloji sonuçlarının ASC-US oranı %1,07, ASC-H oranı %0,07, LSIL oranı %0,3, HSIL oranı %0,17, AGC oranı %0,07 idi(7).

Tablo 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerin CIN3 ve invazyona ilerlemesi (8).

Lezyon	Regresyon	Persistan	CIN 3'e Progresyon	İnvazyon
CIN 1	%57	%32	%11	%1
CIN 2	%43	%35	%22	%5
CIN 3	%32	%56	—	%12

Yüksek dereceli bir lezyonun invaziv kansere ilerlemesi ortalama 10 senede gerçekleşir. Bir CIN3 lezyonunun invaziv kansere dönüşmesi için 8.1 ile 12.6 yıl arasında değişen bir sürenin gerektiği bilinmektedir.

Karsinoma in situ lezyonları için ortalama yaş genellikle 35-40 arasındadır. Karsinoma in situ ile invaziv kanser arasındaki süre ise 10 yıl olarak kabul edilmektedir. Daha küçük lezyonlar için ortalama yaş 25-30'dur (9,10).

2.2.5. Tedavi ve Takip

Servikal intraepitelyal neoplazilerde yönetim ve takip kansere ilerleme riskine göre belirlenmektedir. Bu nedenle genç hastalarda ve CIN1 vakalarında daha çok gözlem tercih edilmektedir. Tedavi modalitelerini belirleyen diğer en önemli faktör ise hastaların fertilizasyon isteği ve erken doğum riski gibi oluşabilecek obstetrik sonuçlardır.

Yaş ve histopatolojik sonuçlar kansere ilerleme riskini öngörebilir ancak HPV gibi diğer faktörler de bu riski etkilemektedir. Bu nedenle, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği CIN yönetiminde takip ve tedavi için bir algoritma oluşturmada bu risk faktörlerini de dahil eder (11,12).

HPV aşılama programları ile günümüzde serviks kanseri insidansı düşmektedir. Aynı zamanda HPV aşılaması yapılmış kişilerde CIN vakalarının daha az progresyon gösterdiği bulunmuştur. 8000'den fazla hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada, 20 yaş ve altında HPV aşısı olan hastalarda, aşılanmamış hastalara kıyasla hastalığın CIN 3 veya daha üstüne progresyon oranları daha düşük gösterilmiştir (13).

CIN tedavisinde cerrahi eksizyon prosedürleri ya da ablatif tedaviler kullanılmaktadır. Ancak daha çok cerrahi eksizyonel yöntemler tercih edilmektedir. Üç temel eksizyon yöntemi vardır; soğuk konizasyon, elektrocerrahi olan loop elektrocerrahi eksizyon prosedür (LEEP) ve transformasyon zonunun geniş loop eksizyonu (LLETZ), lazer konizasyon. Kriyocerrahi veya lazerle yapılan ablatif prosedürler çok tercih edilmemektedir. Çünkü servikal doku yok edildiğinden patolojik örnekleme yapılamamaktadır.

CIN'in yönetimi, ablasyon ve eksizyon endikasyonları, tedavi seçenekleri arasında nasıl seçim yapılacağı ve eksizyon prosedürleri hastalara göre farklılık göstermektedir.

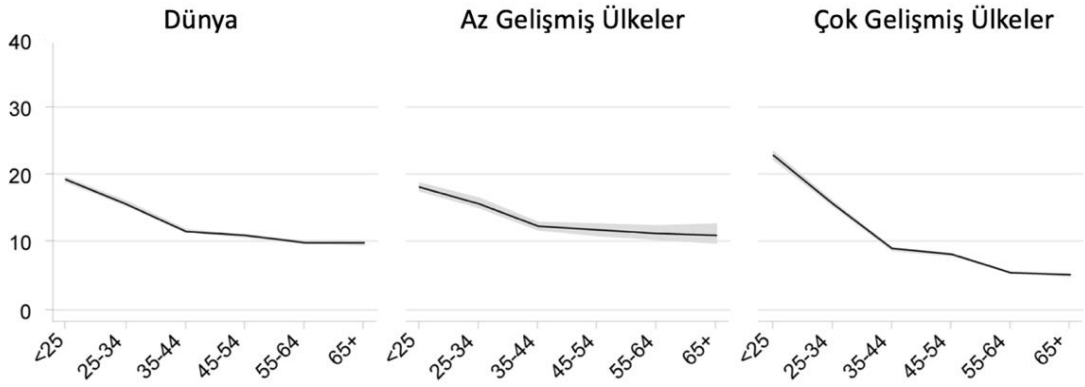
2.3. SERVİKS KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

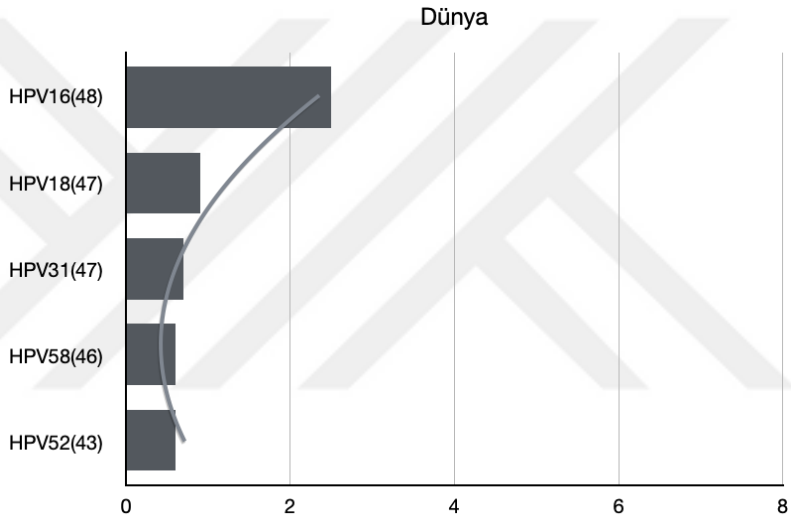
Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserdir. Tüm dünyada kadın kanserleri arasında ise 4. sırada yer almaktadır (14).

GLOBOCAN 2022 verilerine göre serviks kanseri dünya çapında tahmini 661.021 yeni kanser vakasına ve 348.189 ölüme neden oldu. Kadınlarda en yaygın 4. kanser olarak sıralandı (15).

HPV, serviks kanserlerinin %99,7 sinde bulunmaktadır. Bu nedenle aşılama programları çok önemlidir. Serviks kanseri eradike edilebilir bir kanserdir. Gelişmiş ülkelerde tarama ve aşılama programları görülme sıklığını azaltmıştır (16–18).



Şekil 3: Çalışmadaki ülkelerin bölgeler ve yaş bakımından HPV prevalanslarının dağılımı (19).



Şekil 4: Dünyada normal sitolojiye sahip kadınlarda en sık görülen 5 HPV tipi (20).

2.3.2. Risk Faktörleri

Serviks kanserinin en önemli risk faktörü HPV'dir. Neredeyse serviks kanserlerinin %90- 99,7'sinde HPV tespit edilir (21–23). Ayrıca diğer kanserlerin risk faktörü olarak düşünüldüğünde HPV %5 oranında etkendir (24).

HPV ile ilişkili kanserlerde diğer risk faktörleri;

- İlk cinsel ilişki yaşının küçük olması (<21 yaş)
- Birden fazla cinsel partner olması
- Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olması
- İmmünsupresyon gibi durumlardır.

Bu risk faktörlerinin bulunduğu kişilerde HPV prevalansı yüksek olup HPV ilişkili kanserlerin görülme sıklığı artmıştır (25–27). Serviks kanseri için diğer risk faktörleri şunlardır; düşük sosyoekonomik düzey, sigara, obezite, multiparite ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı (26,27).

İnvaziv servikal kanser 20 yaşından önce nadir görülür. En sık olarak 45-60 yaş arasında olup ortalama görülme yaşı 52.2'dir (28). Bu yaşlar, görülme sıklığı, HPV bulaşının en sık olduğu yaşlardan sonra invaziv kansere ilerleme süresinin yaklaşık olarak toplamı kadar olduğunu göstermektedir.

En yaygın histolojik servikal kanser tipleri skuamöz hücreli karsinom (%70) ve adenokarsinomdur (%25). Bu kanserler en önemli risk faktörü olan HPV ile ilişkili veya HPV'den bağımsız olabilir. Skuamöz hücreli kanserlerin %95'inin, adenokarsinomların da %90'ının HPV pozitif olduğu gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar daha çok HPV 16, adenokarsinomlar ise daha çok HPV 18 ile ilişkilidir (29). 121 ülkeden yaklaşık 112.000 HPV pozitif serviks kanserini içeren sistematik bir analizde; skuamöz hücreli karsinom hastalarının %63,7'sinin HPV 16 pozitif ve adenokarsinom hastalarının %38,5'inin HPV 18 pozitif olduğu gösterilmiştir (30).

Bazı çalışmalar adenokarsinomun oral kontraseptiflerle skuamöz hücreli kanserden daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu öne sürerken, diğerleri hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinomlar için oral kontraseptiflerin kullanımının artan süresiyle benzer bir risk artışı bulmuştur (27,31).

Başka bir çalışmada ise sigaranın skuamöz hücreli karsinom riskini yaklaşık %50 oranında arttırdığı ancak adenokarsinom riskini arttırmadığı gösterilmiştir (32).

2.3.3. Histopatoloji ve Tanı

Serviks kanserinin en sık semptomlarından biri postkoital kanamadır. Bu semptomla başvuran hastaların servikal tarama sonuçlarında anormal sitoloji ya da HPV pozitifliği görülmese bile kolposkopi ile ileri inceleme gerekebilir. Hatta servikal biyopsi de yapılabilir. Bazı hastaların ileri incelemeye gerek kalmadan spekulum muayenelerinde de servikal kitleler görülebilir. Bu gibi durumlarda görülen kitleden biyopsi yapmak gerekir. Serviks kanserleri daha çok ekzofitik lezyonlar oluştururlar

ancak adenokarsinom fıçı şeklinde endoservikal kanala doğru uzanarak endofitik büyüme de gösterebilirler.

En yaygın histolojik servikal kanser tipleri skuamöz hücreli karsinom (%70) ve adenokarsinomdur (%25). Skuamöz hücreli karsinom genellikle serviksin dış yüzeyinde bulunan skuamöz epitel hücrelerinden köken alır. Adenokarsinom ise serviksin kanalında bulunan glandüler hücrelerden köken alır.

Pelvik muayene, ultrasonografi, kolposkopi ve biyopsi ile serviks kanseri tanısı koyulan hastalarda tedaviye ve yönetim şekline karar vermeden önce pelvik MR ve PET-CT gibi görüntülemeler gereklidir. Fizik muayenede mesane ve rektum invazyonu düşünülürse preoperatif olarak sistoskopi ve proktoskopi yapılmalıdır. MR, altın standart görüntüleme yöntemidir. FDG-PET, lenf nodu metastazı tanımlanması için BT veya MR'dan üstündür.

2.3.4. Evreleme

Evreleme sistemi hastaların prognozu hakkında bilgi sağlarken aynı zamanda tedavi modalitelerinin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Evrelemeler, hangi hastaların kemoterapi ve/veya radyoterapi alacağını, hangi hastaların nasıl bir cerrahi prosedür ile opere edileceğini belirlemede yol göstericidir. Serviks kanseri tanısı alan hastaların hem TNM hem de FIGO evreleme sistemine göre evrelemesi önerilmiştir. Tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve sistemik durum (M); klinik (c), görüntüleme (i), patoloji (p) sonuçlarına göre değerlendirilip kaydedilmelidir (33).

Uluslararası kabul görmüş erken evre serviks kanseri tanımı yoktur ancak tümör büyüklüğü 4 cm ve daha küçük olan tanılı hastalar erken evrede kabul edilir (34,35). Serviks kanserlerinin erken dönemde tanı konularak tedaviye başlanması önemlidir. Çünkü erken evre serviks kanserinde 5 yıllık sağkalım %90'dan fazladır (36).

Tablo 3: Serviks kanseri FIGO evrelemesi

Evre I	Tümör servikse sınırlı	
	Evre IA	İnvaziv kanser yalnızca mikroskobik olarak tespit edilmeli (<5mm)
	Evre IA1	Stromal invazyon derinliği 3 mm altında
	Evre IA2	Stromal invazyon derinliği 3-5 mm arasında
	Evre IB	Tümör servikse sınırlı, invazyon derinliği 5mm ve daha fazla
	Evre IB1	İnvazyon derinliği 5 mm ve daha fazla, tümör boyutu 2 cm altında
	Evre IB2	Tümör boyutu 2-4 cm arasında
	Evre IB3	Tümör boyutu 4 cm ve daha büyük
Evre II	Tümör uterusa infiltre ancak pelvik duvar ya da vajen alt 1/3'ü korunmuş	
	Evre IIA	Vajene yayılım 2/3 üst seviyesinde sınırlı, parametriumlar korunmuş
	Evre IIA1	Tümör boyutu 4 cm altında
	Evre IIA2	Tümör boyutu 4 cm ve üstünde
	Evre IIB	Parametriumlar tek veya çift taraflı infiltre ancak pelvik duvar korunmuş
Evre III	Tümör vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ve/veya pelvik duvara yayılımı ve/veya pelvik paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmış	
	Evre IIIA	Tümör vajen alt 1/3'ünü infiltre etmiş ancak pelvik duvara yayılmamış
	Evre IIIB	Pelvik duvara yayılmış ve/veya kansere bağlı hidronefroz saptanmış
	Evre IIIC	Pelvik paraaortik lenf nodlarına metastaz saptanmış
	Evre IIIC1	Yalnızca pelvik lenf nodu metastazı
	Evre IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Tümör gerçek pelvis dışına yayılmış veya mesane/rektum mukozasına infiltre	
	Evre IVA	Komşu organlara yayılmış
	Evre IVB	Uzak metastaz

2.3.5. Yayılım ve Tedavi

Skuamöz hücreli serviks kanseri ön planda lenfatik, servikal adenokarsinomlar ise hematojen yolla yayılırlar. SCC genellikle unifokal, adenokanser multifokaldir.

Lenf nodu tutulumu için bazı risk faktörleri vardır. Bunlar; grade, invazyon derinliği, stromal invazyon, parametrial tutulum, LVSI (tümörün lenf kanalları ve kapiller damarların içine doğru invazyonu) pozitifliğidir. LVSI pozitifliği evrelemede kullanılmaz ancak lenf nodu tutulumu için risk faktörü olduğundan kötü prognoz belirteci olarak kabul edilir. Lenf nodu tutulumu olan hasta adenokarsinom tanılı ise SCC'ye göre daha kötü prognozun göstergesidir. Bu yayılım biçimleri ve diğer parametrelerle elde edilen evrelemelere göre tedavi planı belirlenir.

Serviks kanseri tedavisinde cerrahi veya radyoterapi ve kemoterapi gibi seçenekler mevcuttur. Tedavi planlanmasına tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, metastaz olup olmaması gibi birçok durum değerlendirilerek karar verilir. Tedavide uygulanabilecek cerrahi prosedürler servikal konizasyon, radikal trakelektomi gibi fertilite koruyucu cerrahilerin yanı sıra basit histerektomi, radikal histerektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu gibi daha geniş çaplı cerrahilerdir. Serviks kanseri evresine göre radyoterapi de uygulanabilir. Genellikle radyoterapi ve kemoterapinin birlikte uygulandığı tedavi modalitesi tercih edilir. Kemoterapi amaçlı verilen ilaçlar, radyoterapinin etkinliğini arttırmaktadır. Kemoradyoterapi tedavide ilk seçenek olabileceği gibi cerrahi sonrasında da uygulanabilir.

Serviks kanserinde evre 2b üstünde primer tedavi radyoterapi ve kemoterapidir. Daha düşük evrelerde ise cerrahi tedavi ön plandadır. Serviks kanserinde uygulanacak radikal histerektomi tipi Querleu-Morrow klasifikasyonuna göre belirlenir. Tip 1 histerektomi; ekstrafasyal histerektomi yani basit histerektomidir. Tip 2 histerektomi (Wertheim); modifiye radikal histerektomidir. Tip 3 histerektomi (Meigs); radikal histerektomidir.

Evre 1a1 olgularında lenf nodu tutulumu %1'in altındadır. Evre 1a2 olgularında bu oran %3,2'ye ulaşır. Evre 1a1 olgularında hastanın fertilizasyon isteği de göz önünde bulundurularak konizasyon veya histerektomi yapılabilir.

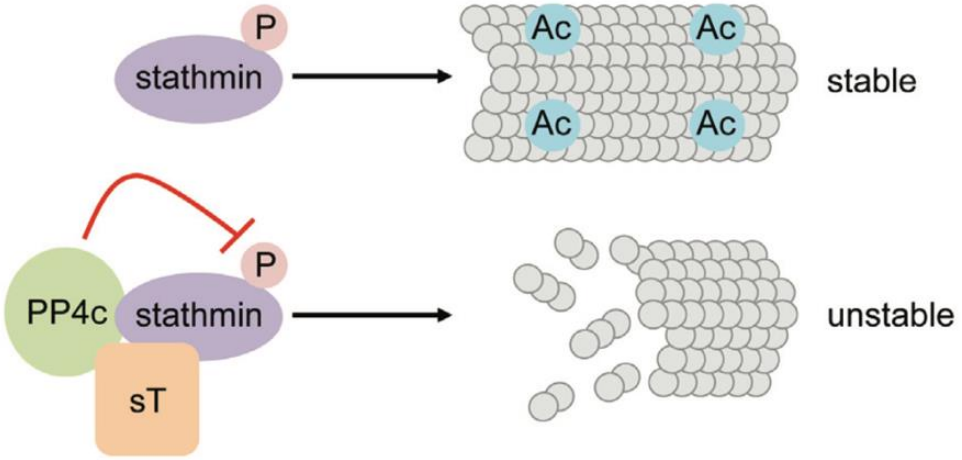
Evre 1a2 olgularında mutlaka pelvik lenf nodu yapılmalı. Eğer ki bu evredeki hastanın fertilite isteği var ise radikal trakelektomi + pelvik lenf nodu yapılabilir. Fertilite isteği yok ise radikal histerektomi + pelvik lenf nodu yapılabilir. Evre 2a üstü inoperatif kabul edilir ve kemoradyoterapiye yönlendirilir.

Serviks kanserinde rekürrens görülebilir. Rekürrens için en önemli yüksek risk faktörleri; lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve parametrial invazyondur. Orta dereceli risk faktörleri ise; invazyon derinliği, LVSI ve tümör büyüklüğüdür. Rekürrenslerin %75'den fazlası ilk 3 yılda ortaya çıkar. Rekürrens serviks kanserlerinde yönetim algoritması hastanın daha önce radyoterapi alıp almadığına ya da aldıysa nüks alanının daha önceki radyoterapi alanının dışında olup olmamasına göre belirlenir.

2.4. STATHMIN

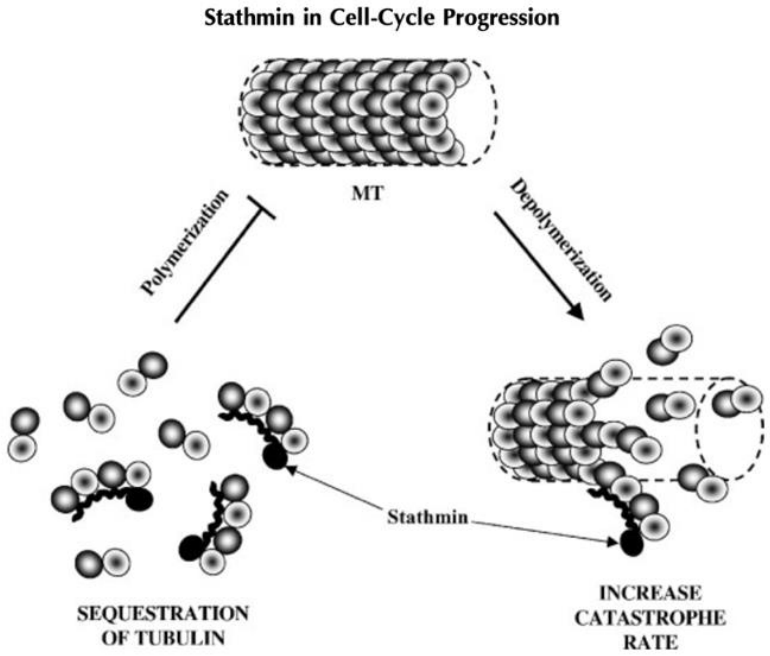
Stathmin, diğer adıyla onkoprotein 18 (Op18), Marklund ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1996 yılında solid tümörlerde orta derecede yüksek seviyede, lenfomalarda ise yüksek seviyelerde eksprese edilen 17kDa'lık bir fosfoprotein olarak tanımlandı. Sobel ve arkadaşları, bu proteinin hücre içi sinyal iletiminde röle istasyonu rolü oynadığını düşünerek Yunanca "stathmos" (röle) kelimesinden türetilen stathmin adını verdiler (37). Stathmin, insanlarda STMN1 geni tarafından kodlanan bir proteindir.

1996'da Marklund ve arkadaşları tarafından hücreler mitoza girdiğinde, stathminin mikrotübül depolimerizasyon aktivitesinin fosforilasyonla kapatıldığı ve mikrotübüllerin polimerize olmasına ve mitotik iğ halinde toplanmasına izin verdiği gösterildi.

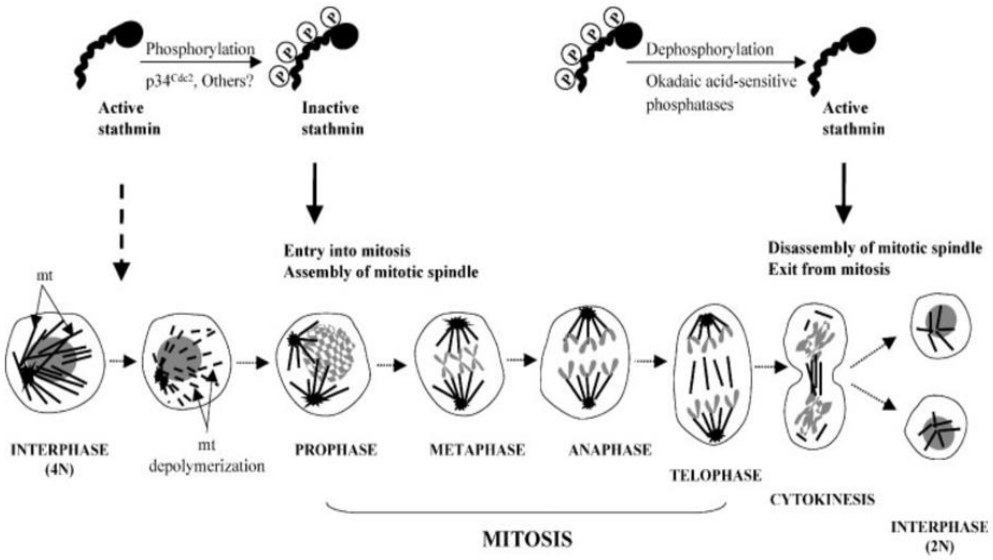


Şekil 5: Stathminin fosforilasyon ve defosforilasyon ile mikrotübül stabilitesini düzenlemesi şematize edilmiştir (38).

Kısacası stathmin (STMN1), tübülinin polimerizasyonunu önleyerek ve mikrotübül dengesizleşmesini teşvik ederek mikrotübül dinamiklerini düzenleyen önemli bir sitoplazmik fosfoproteindir. Bunu, hücre döngüsünün farklı aşamalarında mikrotübül sistemini fosforilasyon ve defosforilasyon yoluyla düzenler (39).



Şekil 6: Stathmin'in mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesindeki rolüne ilişkin model (40).



Şekil 7: Hücre döngüsünün mitotik evresinde stathminin rolüne ilişkin model (40).

2.4.1. Stathmin ve Diğer Malignitelerin İlişkileri

STMN1 ekspresyonlarının karaciğer kanseri, mide kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, pankreas tümörü ve over kanseri gibi birçok malignitede arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda STMN1'in aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30,41). Ayrıca toplam 25 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde stathminin ekspresyon artışının daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (42). Yapılan çalışmalarla STMN1'in yüksek ekspresyon artışı kolorektal kanserler, karaciğer kanseri, mide kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere diğer kanserlerde de doğrulanmıştır (43–46).

Hepatosellüler kanserin tümör dokularında STMN1'in ekspresyonunun fazla olduğu gösterildi (47). 2012 yılında yapılan bir çalışma ise STMN1'in daha yüksek ekspresyonun olduğu kolorektal kanser hastalarının daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (48). Stathmin ekspresyonu akciğer kanserinde de çalışıldı ve ekspresyonun normal dokulara göre daha yüksek olduğu ve yüksek ekspresyon düzeylerinin vasküler invazyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (44). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise melanomlarda kötü prognoz ilişkisi gösterilmiştir (49).

Stathmin aynı zamanda jinekolojik malignitelerden over kanseri ve endometrium kanserinde de çalışılmıştır. Bir çalışmadaki veriler endometrial karsinomda yüksek STMN1 ekspresyonunun tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile

pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (50). 2022'deki bir çalışmada over kanseri dokularında stathmin ekspresyonu immünhistokimyasal boyama ile ölçülüp yüksek ekspresyon düzeylerinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (51).

Ek olarak, tümör hücrelerindeki STMN1 ekspresyonu tümörlerin vinkristin ve paklitaksel gibi ilaçlara olan duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir. STMN1'in düşük ekspresyonu vinkristin ve paklitaksel ilaçlarıyla tedavi planın daha iyi sonuçlandığını ve daha uzun sağ kalımı öngörürken; STMN1'in yüksek ekspresyonu daha zayıf kemoterapötik etkinlikle sonuçlandığı gösterilmiştir (52).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Araştırmamızda, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Kliniğinde 1 Haziran 2020 – 10 Ekim 2024 tarihleri arasında tanı almış olan ve çalışmamızın dahil olma kriterlerini taşıyan normal servikal doku, CIN3, SCC, adenokarsinom patoloji sonuçlarına sahip 72 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Veriler, Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarının ve patoloji materyallerinin incelenmesiyle elde edildi.

Hastaların yaş, gravida, parite, normal doğum sayısı, bilinen ek hastalıkları, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanım öyküsü, smear sonuçları ve HPV pozitifliği Hastane Bilgi Sisteminde retrospektif olarak tarandı. SCC ve adenokarsinom tanısı olan hastalarda bunlara ek olarak; uygulanan tedaviler (cerrahi prosedür, kemoterapi, radyoterapi), patoloji sonuçlarında parametrium tutulumu, stromal invazyon derinliği, perinöral invazyon, LVSI pozitifliği, lenf nodu tutulumu, metastaz ve nüks gibi parametreler tarandı.

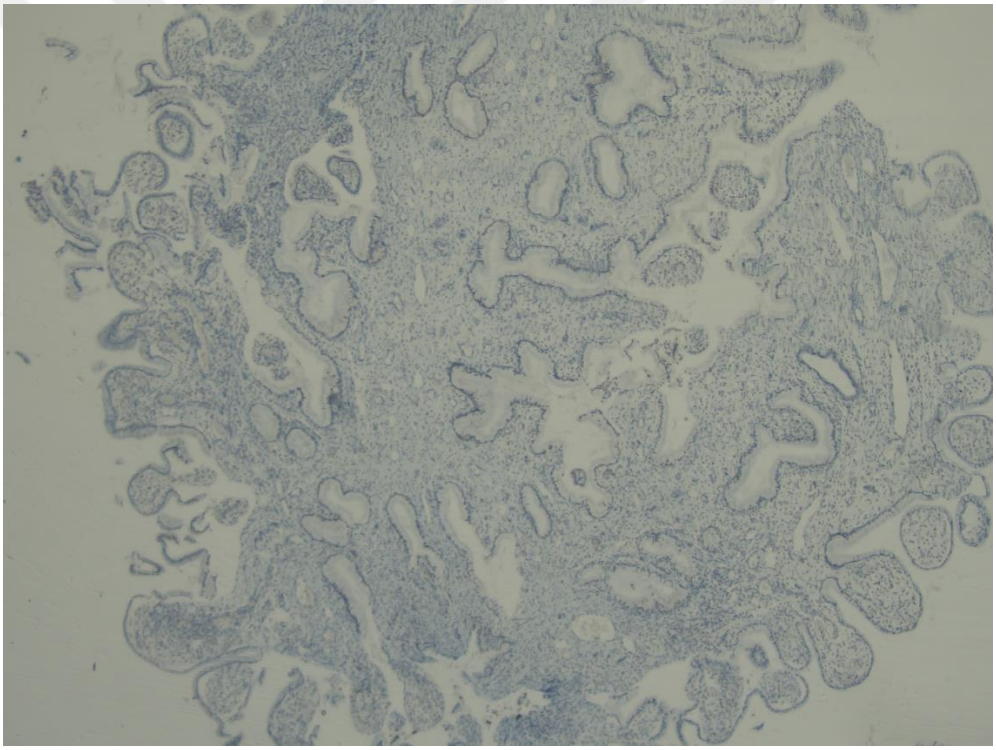
Hastanemiz kliniğinde biyopsi yapılmış ve patoloji sonucu normal servikal doku olarak raporlanmış hastalar Grup 1, patoloji sonucu CIN3 olan hastalar Grup 2, SCC olan hastalar Grup 3, adenokarsinom olan hastalar ise Grup 4 olarak tanımlandı. Her gruptan 18 hasta olmak üzere toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların patoloji materyalleri Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği arşivinden biyopsi numaralarına göre çıkarıldı. Çalışılabilecek patoloji blokları seçildi.

Bu bloklar, immünhistokimyasal boyamada BT Lab markasına ait 15 ml STMN1 antikor 1/50 oranında dilüe edilerek hazırlandı. Ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş dokuya uygulandı. Seçilmiş parafin bloklardan 2 mikron kalınlığında kesitler alındı. Etüvde 65 derecede 1 saat bekletildi. 40 adet lam BenchMark XT marka immünhistokimya boyama cihazına alındı. Etilen diamin tetraasetik (EDTA) pH: 8'de (CC1) antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor inkübasyonu 1 saat 20 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen (Ventana Medical Systems) 12 dakika uygulandı. Lamlar yıkanıp,

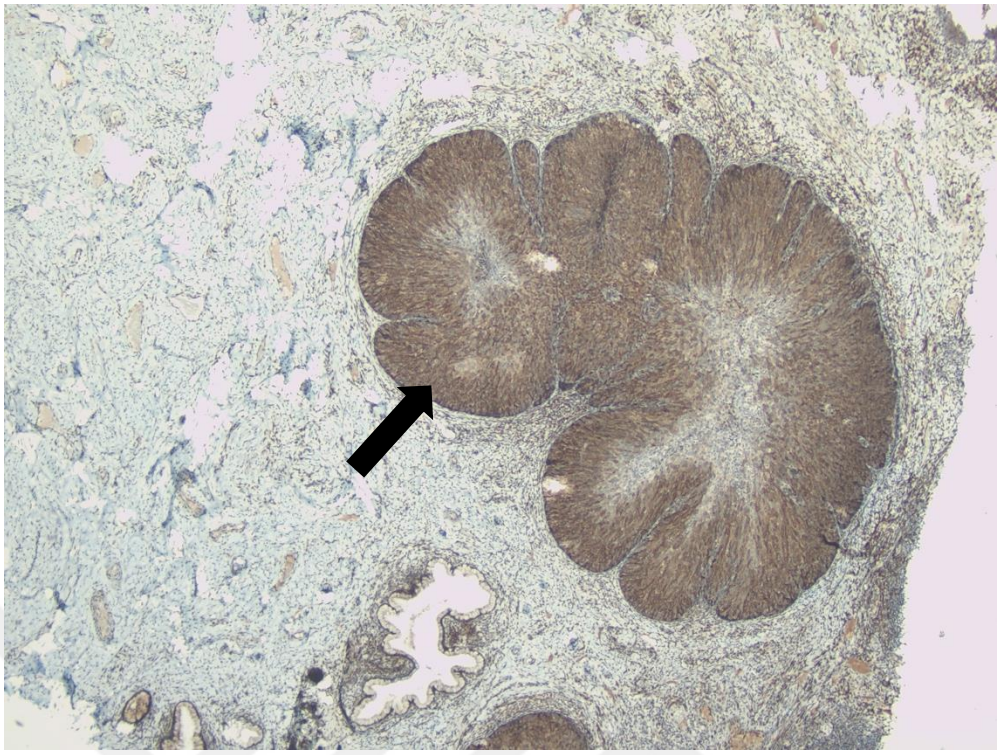
absolü alkolle 2 kez çalkalandı. Ve kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Işık mikroskobunda değerlendirilmeye hazır hale getirildi.

Kesitlerdeki immünhistokimyasal bulgular bir patolog tarafından Nikon, ECLIPSE Ci-L 718169 marka ışık mikroskobu ile kör olarak değerlendirildi. Her bir hastanın 4x, 10x ve 20x büyütmede lam görüntüleri Nikon, ECLIPSE Ci-L 716575 XFCAM kamera ile kaydedildi. Boyanma yüzdesi tüm mikroskobik alanlardaki pozitif boyanmış hücrelerin toplam hücre sayısına oranlanarak hesaplandı.

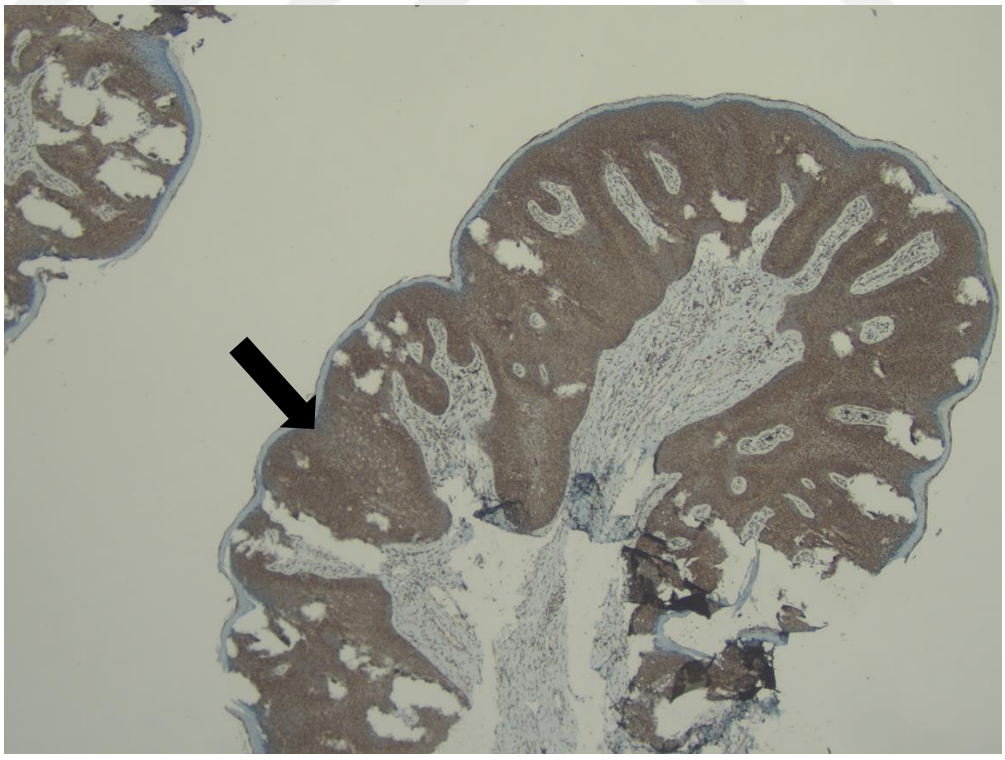
Boyanma yüzdesi; 0-2 arası bir skala ile derecelendirildi (0: boyanma yok, 1: <%50, 2: >%50). Boyanma yoğunluğu; 0-2 arası skala ile derecelendirildi (0: boyanma yok, 1: zayıf, 2: kuvvetli).



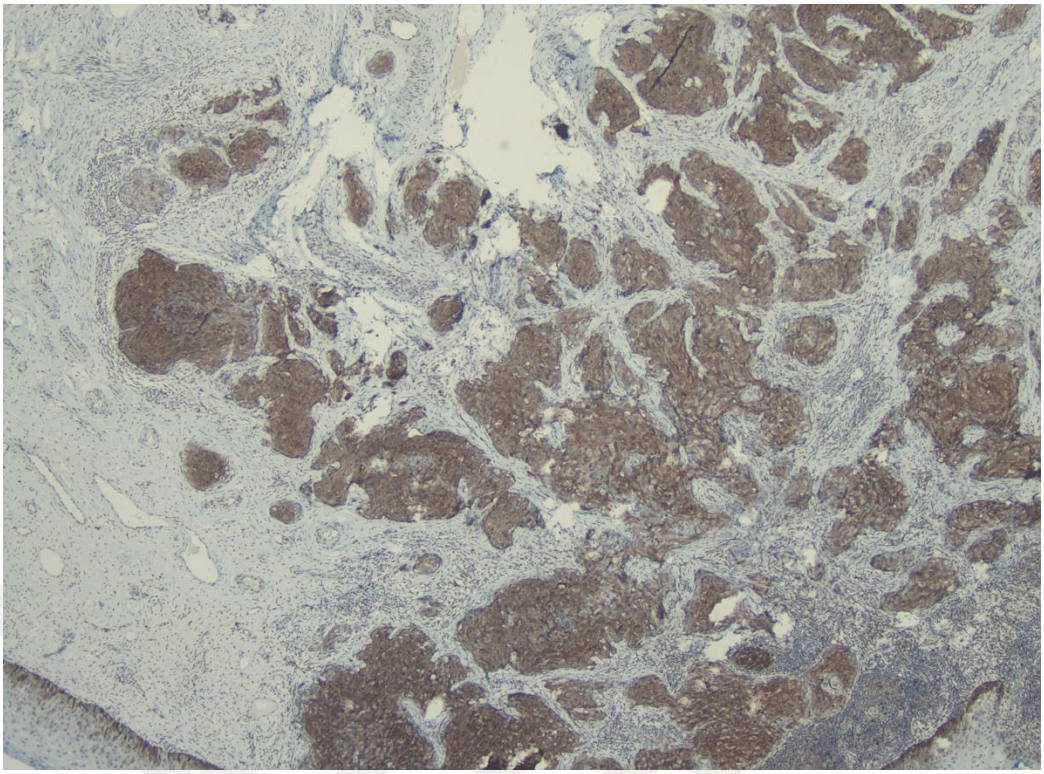
Şekil 8: Normal servikal doku örneğinin Stathmin negatif değerlendirmesi



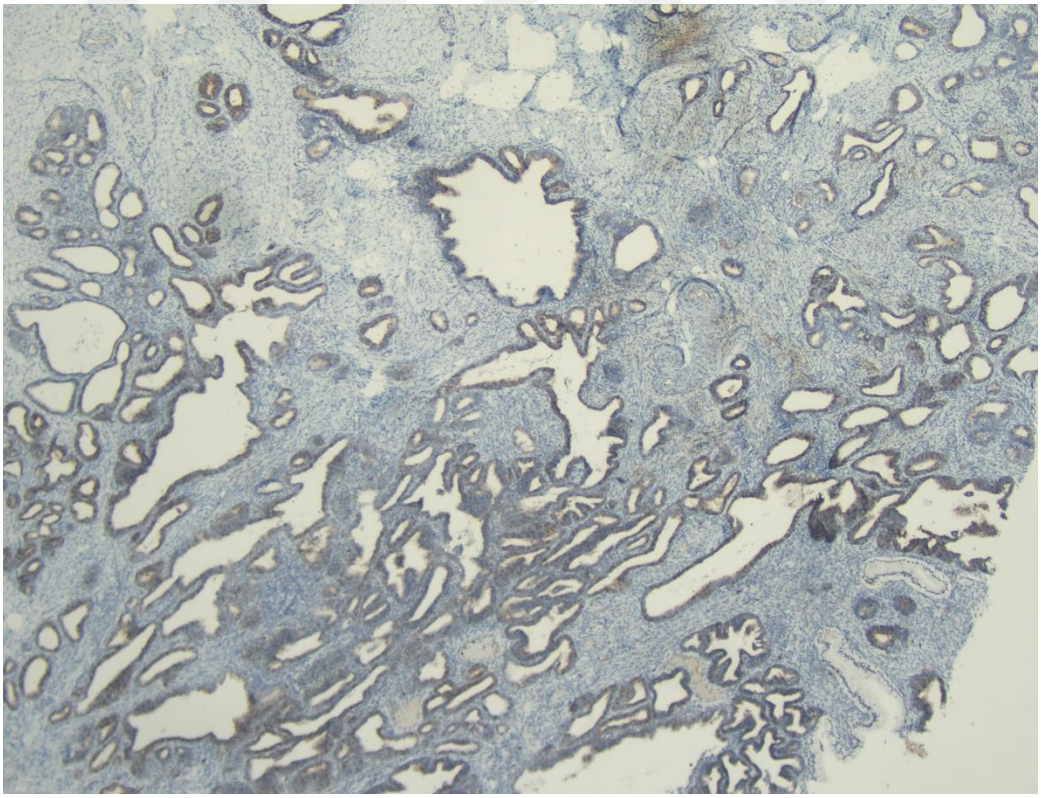
Şekil 9: CIN3 doku örneğinin Stathmin ile kuvvetli boyanması



Şekil 10: CIN3 doku örneğinin Stathmin boyanması



Şekil 11: SCC doku örneğinin Stathmin ile boyanması



Şekil 12: Adenokarsinom doku örneğinin Stathmin ile boyanması

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırma için gerekli örneklem sayısı ve güç analizi G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Etki büyüklüğü 0.5, alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.9 ve grup sayısı 4 olarak kabul edildiğinde çalışmanın minimum örneklem sayısı 70 olarak belirlendi. Gruplar içindeki anlamlılık ve hastalarla ilgili data kayıpları da göz önünde bulundurularak çalışmanın her grup için 18 hasta olmak üzere toplam 72 hasta ile gerçekleştirilmesine karar verildi.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Hastanemiz jinekoloji onkoloji kliniğinde tanı almış ve opere edilmiş; 18-70 yaş arası kadın hastalar, serviks kanseri (skuamöz hücreli kanser ve adenokanser) ve CIN3 tanılı hastalardan patoloji materyali yeterli ve çalışılmaya uygun hastalar, herhangi bir nedenle biyopsi yapılmış olup patoloji sonucu normal servikal doku olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Belirttiğimiz gruplar dışında patoloji sonucu olan hastalar, belirttiğimiz yaş aralığı dışında olan hastalar, patoloji materyali immünhistokimyasal olarak çalışılmaya uygun olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ

Çalışmamızın yürütülmesinde etik yönden bir engel olmadığına dair etik kurul onayı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 13.11.2024 tarihli 2024-280 karar numarası ile izin alınmıştır.

3.5. İSTATİSTİK VE YÖNTEM

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi, SPSS 24 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin analizinde, değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, normal dağılıma uygunlukları ve gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için çeşitli parametrik ve parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

Verilerin genel özelliklerini incelemek amacıyla tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Değişkenlerin minimum, maksimum, ortalama (X), standart sapma (ss), çarpıklık ve basıklık değerleri raporlanmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin -

3 ile +3 arasında olması, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için kullanılmıştır.

Parametrik testler; normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenler, gruplar arasında karşılaştırılmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. ANOVA sonuçları için F istatistiği ve p değerleri raporlanmıştır. Parametrik olmayan testler; normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ve sıralı ölçeklerdeki veriler, gruplar arasında karşılaştırılmak için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Test sonuçlarında ki-kare istatistiği (X^2) ve p değerleri raporlanmıştır. Post hoc analizler ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerde hangi gruplar arasında fark bulunduğu detaylandırılmıştır. Sonuçlarda p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Haziran 2020 - 10 Ekim 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekoloji Onkoloji kliniğine başvuran olgulardan 72'si dahil edilmiştir. Her grupta 18 hasta olmak üzere 4 grupta toplam 72 olgu mevcuttur. Grup 1 (n=18, %25) normal servikal dokuya sahip olan olgularından, Grup 2 (n=18, %25) CIN3 olgularından, Grup 3 (n=18, %25) SCC ve Grup 4 (n=18, %25) adenokarsinom olgularından oluşmaktadır.

Tablo 4: Olguların tanımlayıcı istatistikleri

	n	Min	Maks	X	ss	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	72	25	70	44,78	10,430	0,514	-0,074
VKİ	72	13	40	26,93	4,823	-0,107	0,590
Gravida	72	0	12	3,07	2,497	1,594	3,627
Parite	72	0	10	2,38	1,842	1,665	4,684
NSD	72	0	10	2,04	1,953	1,456	3,666

Tabloda çalışmaya dahil edilen olguların yaş, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), Gravida, Parite, NSD değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistiklerinin n (sayı), minimum, maksimum, X (ortalama) ve ss (standart sapma), çarpıklık ve basıklık değerleri sunulmuştur. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin -3 ile +3 arasında olması, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirilmiştir.

72 olgunun yaşları 25 ile 70 arasında değiştiği görülmektedir. Yaş ortalaması 44,78 (ss=10,43) olup, çarpıklık (0,514) ve basıklık (-0,074) değerleri -3 ile +3 aralığında olduğundan, yaş değişkeninin normal dağılıma uygun olduğu tespit edilmiştir. VKİ değerleri 13 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalaması 26,93 (ss=4,82) olarak hesaplanmıştır. Çarpıklık (-0,107) ve basıklık (0,590) değerlerinin normal sınırlarda olması, VKİ değişkeninin normal dağılıma uygun olduğunu göstermektedir. 72 olgunun gravida değişkeni değerleri 0 ile 12 arasında değişmektedir. Çarpıklık değeri (1,594) normal sınırlar içinde bulunurken, basıklık değeri (3,627) normal sınırların üstündedir. Bu nedenle gravida değişkeninin normal dağılımdan sapma gösterdiği belirlenmiştir. NSD sayıları 0 ile 10 arasında değişmektedir. Çarpıklık değeri (1,456) normal sınırlar içinde kalmasına rağmen, basıklık değeri (3,666) normal dağılımın üst sınırını aşmıştır. Bu, NSD değişkeninin de normal dağılımda olmadığını göstermektedir.

Tablo 5: Gruplar arası tanımlayıcı istatistikler

	GRUP												Karşılaştırma Testi	
	Grup 1			Grup 2			Grup 3			Grup 4				
	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	X	ss	M	İstatistik	p
YAŞ	43,00	10,49	42,50	40,83	9,00	39,00	49,50	10,97	49,50	45,78	9,93	43,50	2,460 [a]	0,070
VKİ	27,46	4,28	26,30	27,23	5,08	27,20	26,62	6,53	26,87	26,39	3,09	25,36	0,191 [a]	0,902
Gravida	2,06	1,06	2,00	3,44	2,09	3,50	3,72	3,20	3,00	3,06	2,94	2,50	6,292 [b]	0,043*
Parite	1,78	1,00	2,00	2,44	1,34	2,00	2,83	2,60	2,50	2,44	2,01	2,00	3,158 [b]	0,206
NSD	1,17	1,29	1,00	2,28	1,53	2,00	2,83	2,60	2,50	1,89	1,91	2,00	6,838 [b]	0,033*

Tabloda; Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında yaş, VKİ, gravida, parite, NSD değişkenleri açısından yapılan karşılaştırma testlerinin istatistiksel sonuçlarını göstermektedir. Değişkenlere ait ortalama (*X*), standart sapma (ss), medyan (M), kullanılan istatistiksel test ve p değerleri sunulmuştur.
a=ANOVA testi F istatistiği, b=Kruskal Wallis testi X^2 istatistiği
*p<0,05

Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup 1'in yaş ortalaması 43,00 (ss=10,49), Grup 2'nin 42,50 (ss=9,00), Grup 3'ün 49,50 (ss=10,97) ve Grup 4'ün 45,78 (ss=9,93) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında VKİ değişkenine ilişkin sonuçlarda p=0,902 olup dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Grup 1'in VKİ ortalaması 27,46 (ss=4,28), Grup 2'nin 27,23 (ss=5,08), Grup 3'ün 26,62 (ss=6,53) ve Grup 4'ün 26,39 (ss=3,09) olarak bulunmuştur.

Gravida değişkenine ilişkin test sonuçlarında p=0,043 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu göstermektedir. Parite değişkeni hesaplamasında p=0,206 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. NSD değişkenine ilişkin yapılan testte p=0,033 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu göstermektedir. Grup 1'in medyan değeri 1,00, Grup 2'nin 2,00, Grup 3'ün 2,50 ve Grup4'ün 2,00 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, NSD değerlerinin gruplar arasında farklılık gösterdiğini ifade etmektedir.

Tablo 5'te yer alan istatistiksel analizler sonucunda, gravida ve NSD değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,05). Bu bulgular, gravida ve NSD değişkenlerinin hastalık gruplarına göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 6: Gruplar arası sigara kullanımı ve HPV pozitifliği istatistiği

		GRUP										Ki Kare Testi	
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Toplam			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	X2	p
SİGARA	Yok	8	44,4	13	72,2	16	88,9	13	72,2	50	69,4	**8,640**	**,034***
	Var	10	55,6	5	27,8	2	11,1	5	27,8	22	30,6		
HPV 16	Yok	14	77,8	2	11,1	6	33,3	9	50,0	31	43,1	**17,391**	**,001***
	Var	4	22,2	16	88,9	12	66,7	9	50,0	41	56,9		
HPV 18	Yok	17	94,4	18	100,0	13	72,2	12	66,7	60	83,3	**10,400**	**,015***
	Var	1	5,6	0	0,0	5	27,8	6	33,3	12	16,7		
DİĞER HPV	Yok	13	72,2	9	50,0	14	77,8	13	72,2	49	68,1	**3,769**	**0,287**
	Var	5	27,8	9	50,0	4	22,2	5	27,8	23	31,9		

Tabloda; Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 arasında sigara kullanımı, HPV türlerinin varlığına ilişkin yapılan Ki Kare testi sonuçlarını göstermektedir. Değişkenlere ait frekans (n), yüzde (%), Ki Kare testi istatistik değeri (X^2) ve p değerleri sunulmuştur.

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında yapılan testte p=0,034 anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Sigara kullanan bireylerin oranı Grup 1'de %55,6, Grup 2'de %27,8, Grup 3'de %11,1 ve Grup 4'de %27,8'dir. Sigara kullanımının gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

HPV 16 pozitifliğinin gruplar arası karşılaştırmasında p=0,001 olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir. HPV 16, Grup 2'de %88,9 oranında pozitif, Grup 3'de %66,7 oranında pozitif, Grup 4'de %50,0 oranında pozitif ve Grup 1'de %22,2 oranında pozitif olarak hesaplanmıştır. Bu durum, HPV 16 pozitifliğinin özellikle CIN3 ve SCC tanılı gruplarda daha yaygın olduğunu göstermektedir.

HPV 18 pozitifliğinin gruplar arası karşılaştırmasında p=0,015 olup istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya koymuştur. HPV 18, SCC tanılı olgularda %27,8, adenokarsinom tanılı olgularda %33,3 oranında pozitif bulunmuştur.

Diğer HPV pozitifliğinin gruplar arası karşılaştırmasında p=0,287 gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Diğer HPV türlerinin pozitifliği Grup 1'de %27,8, Grup 2'de %50,0, Grup 3'de %22,2 ve Grup 4'de %27,8 olarak bulunmuştur.

Tablo 6'de yer alan analizler sonucunda sigara kullanımı, HPV 16, HPV 18 pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p<0,05). Diğer HPV pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 7: Grup 3 ve Grup 4'ün kötü prognoz göstergelerinin karşılaştırılması

		GRUP						Ki Kare Testi	
		Grup 3		Grup 4		Toplam			
		n	%	n	%	n	%	X2	p
PARAMETRİUM TUTULUMU	Yok	12	66,7	16	88,9	28	77,8	**2,571**	**0,109**
	Var	6	33,3	2	11,1	8	22,2		
LVSI POZİTİFLİĞİ	Yok	4	22,2	10	55,6	14	38,9	**4,208**	**,040***
	Var	14	77,8	8	44,4	22	61,1		
PERİNÖRAL İNVAZYON	Yok	9	50,0	14	77,8	23	63,9	**3,010**	**0,083**
	Var	9	50,0	4	22,2	13	36,1		
LENF NODU TUTULUMU	Yok	11	61,1	15	83,3	26	72,2	**2,215**	**0,137**
	Var	7	38,9	3	16,7	10	27,8		
METASTAZ	Yok	11	61,1	15	83,3	26	72,2	**2,215**	**0,137**
	Var	7	38,9	3	16,7	10	27,8		
NÜKS	Yok	13	72,2	17	94,4	30	83,3	**3,200**	**0,074**
	Var	5	27,8	1	5,6	6	16,7		

Tabloda, SCC ve adenokarsinom tanılı olguların grupları arasında parametrium tutulumu, lenfovasküler invazyon (LVSI), perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, metastaz ve nüks durumlarına ilişkin yapılan Ki Kare testi sonuçlarını göstermektedir. Değişkenlere ait frekans (n), yüzde (%), Ki Kare testi istatistik değeri (X^2) ve p değerleri sunulmuştur.

Grup 3 ve grup 4 arasında LVSI pozitifliğinin karşılaştırılmasında X^2=4,208, p=0,040 anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. LVSI varlığı SCC tanılı grupta %77,8, adenokarsinom tanılı grupta %44,4 olarak belirlenmiştir. LVSI, SCC grubunda daha yüksek oranda görülmüştür. Perinöral invazyon karşılaştırmasında p=0,083 olup anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Perinöral invazyon varlığı SCC grubunda %50,0, adenokarsinom grubunda %22,2 olarak belirlenmiştir.

Lenf nodu tutulumu açısından bakıldığında p=0,137 olup anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Lenf nodu tutulumu SCC grubunda %38,9, adenokarsinom grubunda %16,7 olarak hesaplanmıştır.

Metastaz gösterme oranı SCC grubunda %38,9, adenokarsinom grubunda %16,7 olarak belirlenmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmada p=0,137 olup anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

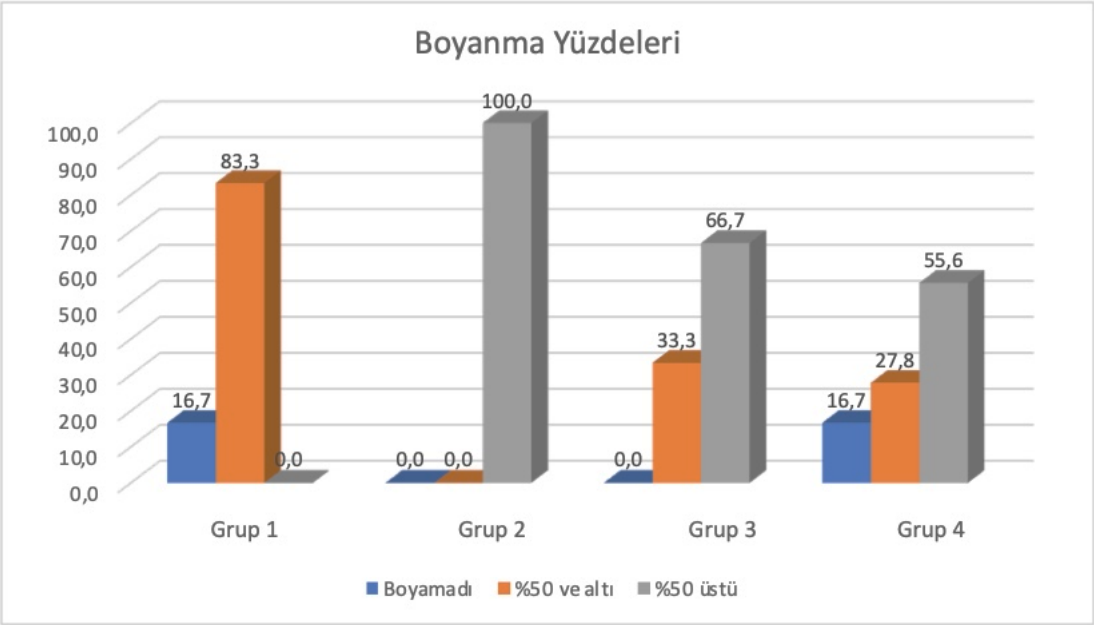
Nüks oranı SCC grubunda %27,8, adenokarsinom grubunda %5,6 olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırmalarında p=0,074 olup gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Tablo 7'de yer alan analizler sonucunda LVSI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p<0,05). Diğer değişkenler perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, metastaz ve nüks açısından anlamlı farklar tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 8: Gruplar arası Stathmin'in boyanma karşılaştırılmaları

		GRUP										Ki Kare Testi		
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Toplam				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	X2	p	Post Hoc
BOYANMA YÜZDELERİ	Boyanmadı	3	16,7	0	0,0	0	0,0	3	16,7	6	8,3	**40,800**	**,000***	**1-2** **1-3** **1-4** **2-3** **2-4**
	%50 altı	15	83,3	0	0,0	6	33,3	5	27,8	26	36,1			
	%50 üstü	0	0,0	18	100,0	12	66,7	10	55,6	40	55,6			
BOYANMA YOĞUNLUĞU	Boyanmadı	3	16,7	0	0,0	0	0,0	3	16,7	6	8,3	**41,215**	**,000***	**1-2** **1-3** **1-4** **2-3**
	Zayıf	15	83,3	0	0,0	7	38,9	4	22,2	26	36,1			
	Kuvvetli	0	0,0	18	100,0	11	61,1	11	61,1	40	55,6			

Tabloda, Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğu değişkenlerine ilişkin yapılan Ki Kare testi sonuçlarını göstermektedir. Her iki değişkene ait frekans (n), yüzde (%), Ki Kare testi istatistik değeri (X^2), p değerleri ve post hoc analiz sonuçları sunulmuştur. Post hoc analizlerinde gruplar arasındaki çift yönlü karşılaştırmalar detaylandırılmıştır.



Şekil 13: Stathminin immünhistokimyasal boyanma yüzdelerinin dağılım grafiği

Boyanma yüzdesi değişkenine ilişkin Ki Kare testi sonuçları (X^2=40,800, p=0,000) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Post hoc analiz sonuçlarına göre çift yönlü karşılaştırmalar aşağıdaki gibidir:

Grup 1 ve Grup 2: Grup 1'de boyanmayanların oranı %16,7 iken, Grup 2'de boyanmama durumu gözlenmemiştir (%0,0). %50 üstü boyanma Grup 2'de %100,0, Grup 1'de ise hiç gözlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

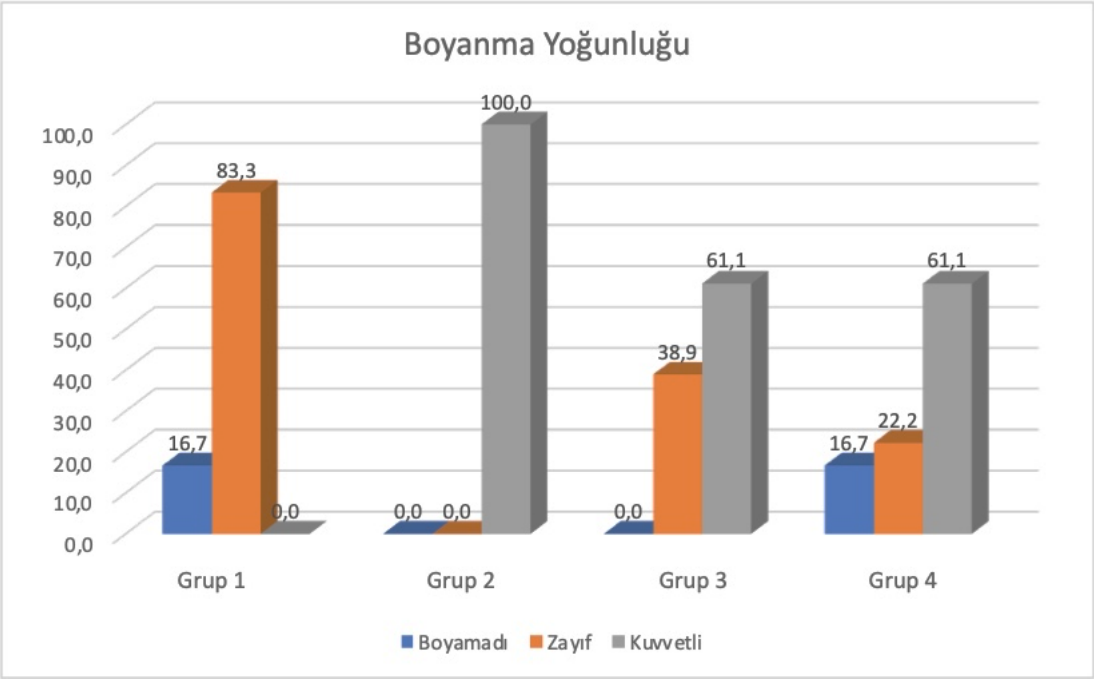
Grup 1 ve Grup 3: Grup 3'de %50 üstü boyanma oranı %66,7, Grup 1'de ise %0,0 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup 1 ve Grup 4: Grup 4'te %50 üstü boyanma oranı %55,6, Grup 1'de %0,0'dır. Bu fark anlamlıdır.

Grup 2 ve Grup 3: Grup 2'de %50 üstü boyanma oranı %100,0, Grup 3'te ise %66,7'dir.

Grup 2 ve Grup 4: Grup 2'de %50 üstü boyanma oranı %100,0 iken, Grup 4'te %55,6 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak, CIN3 tanılı olgularda %50 üstü boyanma açısından diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ve en yüksek boyanma yüzdesine sahiptir.



Şekil 14: Stathminin immünhistokimyasal boyanma yoğunluğunun dağılım grafiği

Boyanma yoğunluğu değişkenine ilişkin Ki Kare testi sonuçları (X^2=41,215, p=0,000) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir. Post hoc analiz sonuçlarına göre çift yönlü karşılaştırmalar şu şekildedir:

Grup 1 ve Grup 2: Kuvvetli boyanma CIN3 tanılı olgular grubunda %100,0, Grup 1'de ise hiç gözlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup 1 ve Grup 3: Grup 3'te kuvvetli boyanma oranı %61,1, Grup 1'de ise %0,0'dır.

Grup 1 ve Grup 4: Adenokarsinom tanılı olgu grubunda kuvvetli boyanma oranı %61,1, Grup 1'de ise %0,0 olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup 2 ve Grup 3: CIN3 tanılı olgu grubunda kuvvetli boyanma oranı %100 iken, SCC tanılı olgu grubunda bu oran %61,1'dir. Grup 2 ve Grup 4; CIN3 tanılı olgu grubunda kuvvetli boyanma oranı %100 adenokarsinom tanılı olgu grubunda ise

%61,1 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, CIN3 tanılı olgu grubunun kuvvetli boyanma açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kuvvetli boyanma gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 9: Grup 3'te Stathmin boyanma yüzdeleri ve değişkenler arası karşılaştırma

GRUP 3		**BOYANMA YÜZDELERİ**				**Ki Kare Testi**	
		%50 altı		**%50 üstü**			
		n	%	n	%	X2	p
HPV 16	Yok	4	66,7	2	33,3	4,500	,034*
	Var	2	16,7	10	83,3		
HPV 18	Yok	5	38,5	8	61,5	0,554	0,457
	Var	1	20,0	4	80,0		
DİĞER HPV	Yok	6	42,9	8	57,1	2,571	0,109
	Var	0	0,0	4	100,0		
PARAMETRİUM TUTULUMU	Yok	5	41,7	7	58,3	1,125	0,289
	Var	1	16,7	5	83,3		
LVSI POZİTİFLİĞİ	Yok	2	50,0	2	50,0	0,643	0,423
	Var	4	28,6	10	71,4		
PERİNÖRAL İNVAZYON	Yok	3	33,3	6	66,7	0,000	1,000
	Var	3	33,3	6	66,7		
LENF NODU TUTULUMU	Yok	5	45,5	6	54,5	1,870	0,171
	Var	1	14,3	6	85,7		
METASTAZ	Yok	5	45,5	6	54,5	1,870	0,171
	Var	1	14,3	6	85,7		
NÜKS	Yok	3	23,1	10	76,9	2,215	0,137
	Var	3	60,0	2	40,0		

Tabloda, SCC (Skuamöz Hücreli Karsinom) grubunda %50 altı ile %50 üstü boyanma yüzdesine sahip hastalar arasındaki değişkenlere göre dağılım ve Ki Kare testi sonuçları gösterilmektedir.

HPV 16 pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (X^2=4,500, p=0,034). HPV 16 negatif hastalarda %50 üstü boyanma oranı %33,3 iken, HPV 16 pozitif hastalarda bu oran %83,3 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, HPV 16 pozitifliği ile yüksek boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

HPV 18 pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,554, p=0,457). HPV 18 negatif hastalarda %50 üstü boyanma oranı %61,5, HPV 18 pozitif hastalarda ise %80,0 olarak hesaplanmıştır.

Diğer HPV türlerinin pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=2,571, p=0,109). Diğer HPV türleri pozitif olan hastaların tamamında (%100,0) %50 üstü boyanma gözlenmiştir.

Parametrium tutulumu ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=1,125, p=0,289). Parametrium tutulumu olmayan hastaların %58,3'ünde %50 üstü boyanma görülürken, parametrium tutulumu olan hastalarda bu oran %83,3'tür.

LVSI pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,643, p=0,423). LVSI pozitifliği bulunmayan hastalarda %50 üstü boyanma oranı %50,0 iken, LVSI pozitifliği bulunan hastalarda bu oran %71,4 olarak hesaplanmıştır.

Perinöral invazyon ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,000, p=1,000). Hem perinöral invazyon bulunan hem de bulunmayan hastalarda %50 üstü boyanma oranı %66,7 olarak hesaplanmıştır.

Lenf nodu tutulumu ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=1,870, p=0,171). Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda %50 üstü boyanma oranı %54,5 iken, lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda bu oran %85,7 olarak hesaplanmıştır.

Metastaz varlığı ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=1,870, p=0,171). Metastaz bulunmayan hastalarda %50 üstü boyanma oranı %54,5, metastaz bulunan hastalarda ise %85,7 olarak hesaplanmıştır.

Nüks varlığı ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=2,215, p=0,137). Nüks olmayan hastalarda %50 üstü boyanma oranı %76,9 iken, nüks bulunan hastalarda bu oran %40,0 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10: Grup 3'te Stathmin boyanma yoğunluğu ve değişkenler arası karşılaştırma

GRUP 3		BOYANMA YOĞUNLUĞU				Ki Kare Testi	
		Zayıf		Kuvvetli			
		n	%	n	%	X2	p
HPV 16	Yok	4	66,7	2	33,3	2,922	0,087
	Var	3	25,0	9	75,0		
HPV 18	Yok	6	46,2	7	53,8	1,039	0,308
	Var	1	20,0	4	80,0		
DİĞER HPV	Yok	7	50,0	7	50,0	3,273	0,070
	Var	0	0,0	4	100,0		
PARAMETRİUM TUTULUM	Yok	6	50,0	6	50,0	1,870	0,171
	Var	1	16,7	5	83,3		
LVSI POZİTİFLİĞİ	Yok	3	75,0	1	25,0	2,822	0,093
	Var	4	28,6	10	71,4		
PERİNÖRAL İNVAZYON	Yok	4	44,4	5	55,6	0,234	0,629
	Var	3	33,3	6	66,7		
LENF NODU TUTULUMU	Yok	6	54,5	5	45,5	2,918	0,088
	Var	1	14,3	6	85,7		
METASTAZ	Yok	6	54,5	5	45,5	2,918	0,088
	Var	1	14,3	6	85,7		
NÜKS	Yok	4	30,8	9	69,2	1,298	0,255
	Var	3	60,0	2	40,0		

Tabloda, SCC (Skuamöz Hücreli Karsinom) grubunda zayıf ve kuvvetli boyanma yoğunluğuna sahip hastalar arasındaki değişkenlere göre dağılım ve Ki Kare testi sonuçları gösterilmektedir.

HPV 16 pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=2,922, p=0,087). HPV 16 negatif hastalarda kuvvetli boyanma oranı %33,3, HPV 16 pozitif hastalarda ise %75,0 olarak hesaplanmıştır.

HPV 18 pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=1,039, p=0,308). HPV 18 negatif hastalarda kuvvetli boyanma oranı %53,8, HPV 18 pozitif hastalarda ise %80,0 olarak hesaplanmıştır.

Diğer HPV türlerinin pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=3,273, p=0,070). Diğer HPV türleri negatif olan hastaların %50,0'inde kuvvetli boyanma gözlenirken, HPV pozitif olan hastaların tamamında (%100,0) kuvvetli boyanma gözlenmiştir.

Parametrium tutulumu ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=1,870, p=0,171). Parametrium tutulumu olmayan hastaların %50,0'sinde kuvvetli boyanma gözlenirken, parametrium tutulumu olan hastalarda bu oran %83,3'tür.

LVSI pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=2,822, p=0,093). LVSI pozitifliği bulunmayan hastaların %25,0'inde kuvvetli boyanma gözlenirken, LVSI pozitifliği bulunan hastalarda bu oran %71,4 olarak hesaplanmıştır.

Perinöral invazyon ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,234, p=0,629). Perinöral invazyon bulunmayan hastaların %55,6'sında kuvvetli boyanma görülürken, perinöral invazyon bulunan hastalarda bu oran %66,7 olarak hesaplanmıştır.

Lenf nodu tutulumu ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=2,918, p=0,088). Lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %45,5'inde kuvvetli boyanma görülürken, lenf nodu tutulumu olan hastalarda bu oran %85,7'dir.

Metastaz varlığı ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=2,918, p=0,088). Metastaz bulunmayan hastaların %45,5'inde kuvvetli boyanma gözlenirken, metastaz bulunan hastalarda bu oran %85,7 olarak hesaplanmıştır.

Nüks varlığı ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=1,298, p=0,255). Nüks olmayan hastaların %69,2'sinde kuvvetli boyanma görülürken, nüks bulunan hastalarda bu oran %40,0 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11: Grup 4'te Stathmin boyanma yüzdeleri ve değişkenler arası karşılaştırma

GRUP 4		BOYANMA YÜZDELERİ						Ki Kare Testi	
		Boyamadı		%50 altı		%50 üstü			
		n	%	n	%	n	%	X2	p
HPV 16	Yok	2	22,2	2	22,2	5	55,6	0,533	0,766
	Var	1	11,1	3	33,3	5	55,6		
HPV 18	Yok	2	16,7	3	25,0	7	58,3	0,150	0,928
	Var	1	16,7	2	33,3	3	50,0		
DİĞER HPV	Yok	2	15,4	4	30,8	7	53,8	0,222	0,895
	Var	1	20,0	1	20,0	3	60,0		
PARAMETRİUM TUTULUMU	Yok	2	12,5	4	25,0	10	62,5	3,150	0,207
	Var	1	50,0	1	50,0	0	0,0		
LVSI POZİTİFLİĞİ	Yok	0	0,0	3	30,0	7	70,0	4,635	0,099
	Var	3	37,5	2	25,0	3	37,5		
PERİNÖRAL İNVAZYON	Yok	1	7,1	4	28,6	9	64,3	4,307	0,116
	Var	2	50,0	1	25,0	1	25,0		
LENF NODU TUTULUMU	Yok	2	13,3	4	26,7	9	60,0	0,960	0,619
	Var	1	33,3	1	33,3	1	33,3		
METASTAZ	Yok	2	13,3	4	26,7	9	60,0	0,960	0,619
	Var	1	33,3	1	33,3	1	33,3		
NÜKS	Yok	3	17,6	5	29,4	9	52,9	0,847	0,655
	Var	0	0,0	0	0,0	1	100,0		

Tabloda, adenokarsinom tanılı olgular grubunda boyanmayan**,** %50 altı ve %50 üstü boyanma yüzdesine sahip hastalar arasındaki değişkenlere göre dağılım ve Ki Kare testi sonuçları gösterilmektedir.

HPV 16 pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,533, p=0,766). HPV 16 negatif hastalarda %50 üstü boyanma oranı %55,6, HPV 16 pozitif hastalarda ise %55,6 olarak hesaplanmıştır.

HPV 18 pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,150, p=0,928). HPV 18 negatif hastalarda %50 üstü boyanma oranı %58,3, HPV 18 pozitif hastalarda ise %50,0 olarak hesaplanmıştır.

Diğer HPV türleri pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,222, p=0,895). Diğer HPV türleri negatif olan hastaların %53,8'inde %50 üstü boyanma gözlenirken, diğer HPV pozitif olan hastalarda bu oran %60,0 olarak hesaplanmıştır.

Parametrium tutulumu ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=3,150, p=0,207). Parametrium tutulumu olmayan hastaların %62,5'inde %50 üstü boyanma gözlenirken, parametrium tutulumu olan hastalarda bu oran %0,0 olarak hesaplanmıştır.

LVSI pozitifliği ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=4,635, p=0,099). LVSI pozitifliği bulunmayan hastaların %70,0'ında %50 üstü boyanma gözlenirken, LVSI pozitifliği bulunan hastalarda bu oran %37,5 olarak hesaplanmıştır.

Perinöral invazyon ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=4,307, p=0,116). Perinöral invazyon bulunmayan hastaların %64,3'ünde %50 üstü boyanma görülürken, perinöral invazyon bulunan hastalarda bu oran %25,0 olarak hesaplanmıştır.

Lenf nodu tutulumu ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,960, p=0,619). Lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %60,0'ında %50 üstü boyanma görülürken, lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda bu oran %33,3'tür.

Metastaz varlığı ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,960, p=0,619). Metastaz bulunmayan hastaların %60,0'ında %50 üstü boyanma gözlenirken, metastaz bulunan hastalarda bu oran %33,3 olarak hesaplanmıştır.

Nüks varlığı ile boyanma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,847, p=0,655). Nüks olmayan hastaların %52,9'unda %50 üstü boyanma görülürken, nüks bulunan hastalarda bu oran %100,0 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12: Grup 4'te Stathmin boyanma yoğunluğu ve değişkenler arası karşılaştırma

GRUP 4		BOYANMA YOĞUNLUĞU						Ki Kare Testi	
		Boyanmadı		Zayıf		Kuvvetli			
		n	%	n	%	n	%	X2	p
HPV 16	Yok	2	22,2	2	22,2	5	55,6	0,424	0,809
	Var	1	11,1	2	22,2	6	66,7		
HPV 18	Yok	2	16,7	2	16,7	8	66,7	0,682	0,711
	Var	1	16,7	2	33,3	3	50,0		
DİĞER HPV	Yok	2	15,4	3	23,1	8	61,5	0,063	0,969
	Var	1	20,0	1	20,0	3	60,0		
PARAMETRİUM TUTULUMU	Yok	2	12,5	3	18,8	11	68,8	3,656	0,161
	Var	1	50,0	1	50,0	0	0,0		
LVSI POZİTİFLİĞİ	Yok	0	0,0	3	30,0	7	70,0	4,653	0,098
	Var	3	37,5	1	12,5	4	50,0		
PERİNÖRAL İNVAZYON	Yok	1	7,1	2	14,3	11	78,6	8,357	,015*
	Var	2	50,0	2	50,0	0	0,0		
LENF NODU TUTULUMU	Yok	2	13,3	3	20,0	10	66,7	1,255	0,534
	Var	1	33,3	1	33,3	1	33,3		
METASTAZ	Yok	2	13,3	3	20,0	10	66,7	1,255	0,534
	Var	1	33,3	1	33,3	1	33,3		
NÜKS	Yok	3	17,6	4	23,5	10	58,8	0,674	0,714
	Var	0	0,0	0	0,0	1	100,0		

Tabloda, adenokarsinom tanılı olgular grubunda boyanmayan, zayıf ve kuvvetli boyanma yoğunluğuna sahip hastalar arasındaki değişkenlere göre dağılım ve Ki Kare testi sonuçları gösterilmektedir. Değişkenlere ait satır yüzdelik değerleri ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri sunulmuştur.

HPV 16 pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,424, p=0,809). HPV 16 negatif hastalarda %55,6'sında kuvvetli boyanma gözlenirken, HPV 16 pozitif hastalarda bu oran %66,7 olarak hesaplanmıştır.

HPV 18 pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,682, p=0,711). HPV 18 negatif hastalarda kuvvetli boyanma oranı %66,7, HPV 18 pozitif hastalarda ise %50,0 olarak hesaplanmıştır.

Diğer HPV türlerinin pozitifliği ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=0,063, p=0,969). Diğer HPV türleri negatif olan hastaların %61,5'inde kuvvetli boyanma gözlenirken, HPV pozitif olan hastalarda bu oran %60,0 olarak hesaplanmıştır.

Parametrium tutulumu ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=3,656, p=0,161). Parametrium tutulumu olmayan hastaların %68,8'inde kuvvetli boyanma gözlenirken, parametrium tutulumu olan hastalarda bu oran %0,0 olarak hesaplanmıştır.

LVSI varlığı ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=4,653, p=0,098). LVSI bulunmayan hastaların %70,0'ında kuvvetli boyanma gözlenirken, LVSI pozitif hastalarda bu oran %50,0 olarak hesaplanmıştır.

Perinöral invazyon ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (X^2=8,357, p=0,015). Perinöral invazyonu bulunmayan hastaların %78,6'sında kuvvetli boyanma görülürken, perinöral invazyon bulunan hastaların hiçbirinde (%0,0) kuvvetli boyanma gözlenmemiştir.

Lenf nodu tutulumu ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=1,255, p=0,534). Lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %66,7'sinde kuvvetli boyanma gözlenirken, lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda bu oran %33,3'tür.

Metastaz varlığı ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (X^2=1,255, p=0,534). Metastaz bulunmayan hastaların %66,7'sinde kuvvetli boyanma gözlenirken, metastaz bulunan hastalarda bu oran %33,3 olarak hesaplanmıştır.

Nüks varlığı ile boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (X^2=0,674, p=0,714). Nüks olmayan hastaların %58,8'inde kuvvetli boyanma görülürken, nüks bulunan hastaların tamamında kuvvetli boyanma gözlenmiştir (%100,0).

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserdir. Tüm dünyada kadın kanserleri arasında ise 4. sırada yer almaktadır. Ancak serviks kanseri eradike edilebilir bir kanserdir ve bu nedenle tanısına, takip ve tedavisine yön verebilecek birçok çalışma yapılmaktadır.

Çalışmamızda Stathminin immünhistokimyasal boyanmasıyla servikal displazi ve servikal kanserlerin ilişkisini inceledik. Stathmin, birçok malignitede çalışılmış ve bu malignitelerin prognozunda öncü bir gösterge olabileceği bulunmuştur. Bu gibi çalışmalar aynı zamanda yeni tedavi modaliteleri oluşturulabilir mi sorusunu da beraberinde getirmiştir.

Çalışmamızda her gruptan 18 hasta olmak üzere toplam 72 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların ilk olarak risk faktörleri incelenmiş olup bunlar; yaş, gravida, parite, normal vajinal doğum sayısı, vücut kitle indeksleri, sigara kullanımları ve serviks kanseri için en önemli risk faktörü olan HPV pozitifliğidir.

Çalışmamızdaki olguların yaş aralığı tüm gruplar dahil edildiğinde minimum 25, maksimum 70 olmak üzere yaşların ortalaması ise 44,78 olarak bulunmuştur. Literatürde serviks kanseri için diğer risk faktörleri sigara, obezite, multiparite ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı şeklindedir (26,27). Çalışmamızdaki hasta gruplarının gravida ve NSD sayıları karşılaştırıldığında CIN3, SCC ve adenokarsinom tanılı olguların gruplarında gravida, parite ve normal doğum sayılarını daha fazla bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Bu durum gebelik sayısının ve normal doğum sayısının fazla olduğu kişilerde servikal değişiklerin daha fazla görüldüğünü destekler şekilde sonuçlandı.

Çalışmamızda en önemli risk faktörü olan HPV pozitifliğini karşılaştırdık ve sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu. Literatürde serviks kanserlerinin %90-99,7'sinde HPV tespit edildiği gösterilmiştir (21-23).

CIN3 tanılı hastaların grubunda HPV 16 pozitifliği %88,9, SCC tanılı hastaların grubunda %66,7, adenokarsinom tanılı hastaların grubunda %50 olarak bulundu. HPV 18 pozitifliği oranları ise SCC tanılı hastaların grubunda %27,8,

adenokarsinom tanılı hastaların grubunda %33,3 olarak izlendi. Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skuamöz hücreli kanserlerin %95'inin, adenokarsinomların da %90'ının HPV pozitif olduğu gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar daha çok HPV 16, adenokarsinomların ise daha çok HPV 18 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da SCC tanılı hastalarda HPV 16 pozitifliğinin, adenokarsinomlarda ise HPV 18 pozitifliğinin oranı daha yüksek bulundu.

SCC tanılı olgu grubunda ve adenokarsinom tanılı olgu grubundaki kötü prognoz göstergesi olabilecek değişkenleri; parametrium tutulumu, LVSI pozitifliği, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulumunu inceledik. SCC tanılı olgularda her değişkenin varlığı daha yüksek oranda izlendi. Parametrium tutulumu %33,3, LVSI pozitifliği %77,8, perinöral invazyon %50, lenf nodu tutulumu %38,9 idi. SCC tanılı olup metastazı olan hasta sayısı 7, nüks olan hasta sayısı 5 idi. Adenokarsinom tanısı olup metastazı olan hasta sayısı 3, nüks görülen hasta sayısı 1 idi.

Çalışmamızın asıl amacı olan stathminin immnhistokimyasal olarak boyanmasını gruplar arasında karşılaştırdık. Amacımız, stathmin boyanmasının servikal displazi ve kanserlerde değişkenlere bağlı olarak boyanma farklılığını sunmaktır. Yapılan çalışmalarda STMN1'in aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30,41). Biz de çalışmamızda bunları göstermeyi hedefledik.

Çalışmamızda, kolposkopi sonuçları normal servikal doku olan hastalardan hiçbiri %50 üstünde ve kuvvetli boyanma özelliği göstermedi. CIN3 tanılı olgu grubunda önemli bir detay olarak tüm hastaların patoloji preparatları %50 üstü ve kuvvetli olarak boyandı. SCC tanılı olgu grubunun %66,7 si %50 üstü ve %61,1'i, kuvvetli boyanma gösterdi. Bu sonuç boyanma fazlalığı ve kuvvetinin yüksek olmasıyla literatürdeki kanserlerde izlenen yüksek boyanma oranı ile uyumluluk göstermiştir. Adenokarsinom tanılı olgu grubunun %55,6'sı %50 üstü ve %61,1'i kuvvetli boyanma gösterdi. Bu sonuç da literatürdeki çalışmalarla korelasyon gösterdi. Gruplarımızdan CIN3 ve SCC tanılı olguların daha yüksek derecede boyanma göstermesi dikkat çekti.

CIN3 tanılı olgularının hepsinin %50 üstü ve kuvvetli boyanma izlendi. Bu nedenle bu hastaların süreç içindeki prognozlarını inceledik. Bu hastalardan 5'i RELEEP, 2'si histerektomi + bilateral salpenjektomi olmuştu. Çalışmamızın kısa süreli bir dönemi kapsaması nedeniyle hastaların prognozlarının nasıl seyredeceği hakkında bilgi sahibi olmamız kısıtlanmıştır. Süre ilerledikçe bu hastalarda karsinoma in situ ve serviks kanseri gelişme riskinin daha fazla olacağı speküle edilebilir.

Yapılan çalışmalarla STMN1'in yüksek ekspresyonu birçok kanser türünde doğrulandı. Ayrıca toplam 25 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde stathminin ekspresyon artışının daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (42).

SCC tanılı olgu grubunda HPV pozitifliği, kötü prognoz varlığı, metastaz ve nüks değişkenlerinin stathmin ile boyanmayı etkileyip etkilemediğini inceledik.

HPV 16 pozitifliği gösteren olguların %83,3'ü %50 üstü ve %75'i kuvvetli boyandı. HPV 18 pozitifliği gösteren olguların %80'i %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Diğer HPV türlerinden pozitifliği olan olguların %100'ü %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Parametrium tutulumu olan olguların %83'ü %50 üstü ve %83,3'ü kuvvetli boyandı. LVSI pozitifliği olan olguların %71,4'ü %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Perinöral invazyon gösteren olguların %66,7'si %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Lenf nodu tutulumu olan olguların %85,7'si %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Metastaz gösteren olguların %85,7'si %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Nüks gösteren olguların %40'ı %50 üstü ve kuvvetli boyandı.

Ancak grup genelindeki istatistiğe bakıldığında sadece HPV 16 ve boyanma yüzdesi arasında anlamlı bir fark izlendi.

Bu gruptaki hastalardan 4'ü inoperatifti. Yani ileri dönem serviks kanseri idi. Bu hastaların boyanmasına baktığımızda hepsi %50 üstü ve kuvvetli boyanma gösterdi.

Bu sonuçlar literatürle korelasyon göstermesi açısından önemlidir. SCC tanılı olgularda kötü prognoz göstergesi değişken ve metastaz varlığında boyanma yüzdelerinin ve yoğunluğunun arttığını saptadık. Daha önce yapılan çalışmalarda

hepatosellüler karsinomda, kolorektal kanserde, akciğerin skuamöz hücreli kanserinde de stathmin ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (44,47,48).

Adenokarsinom tanılı olgu grubunda HPV pozitifliği, kötü prognoz varlığı, metastaz ve nüks değişkenlerinin stathmin ile boyanmayı etkileyip etkilemediğini inceledik.

HPV 16 pozitifliği gösteren olguların %55,6'sı %50 üstü ve %66,7'si kuvvetli boyandı. HPV 18 pozitifliği gösteren olguların %50'si %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Diğer HPV türlerinden pozitifliği olan olguların %60'ı %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Parametrium tutulumu olan olguların hiçbiri %50 üstü ve kuvvetli boyanmadı. LVSI pozitifliği olan olguların %37,5'i %50 üstü ve %50'si kuvvetli boyandı. Perinöral invazyon gösteren olguların %25'i %50 üstü boyandı ancak hiçbiri kuvvetli boyanmadı. Lenf nodu tutulumu olan olguların %33,3'ü %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Metastaz gösteren olguların %33,3'ü %50 üstü ve kuvvetli boyandı. Nüks gösteren olguların hepsi %50 üstü ve kuvvetli boyanma gösterdi.

Ancak grup genelindeki istatistiğe bakıldığında perinöral invazyon ve boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark saptandı.

Bu gruptaki hastalardan 2'si inoperatif idi. Bu hastaların boyanmalarına bakıldığında SCC tanılı gruptaki inoperatif yani ileri evre serviks kanseri hastalarından farklı olarak bir olgununun %50 üstü ve kuvvetli boyandığı, diğer olgunun ise %50 altı ve zayıf boyandığı görüldü.

Adenokarsinom tanılı olgu grubunda sonuçlar beklediğimizden farklı bulundu. Literatürde daha çok çalışılan maligniteler skuamöz hücreli kanserlerdir. Bu sonuç da stathmin ekspresyonunun skuamöz hücreli kanserlerde daha fazla artıp artmadığı sorusunu beraberinde getirmektedir.

2016 yılında He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada jinekolojik malignitelerden over kanseri ve endometrium kanseri çalışılmıştır. Çalışma sonucundaki veriler endometrial karsinomda yüksek STMN1 ekspresyonunun tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (50).

2022’deki bir çalışmada ise over kanseri dokularında stathmin ekspresyonu immünhistokimyasal boyama ile ölçülüp yüksek ekspresyon düzeylerinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

6. SONUÇ

Çalışmamızda gruplar arası boyanma farklılığı önemlidir çünkü CIN3 ve SCC tanılı olgularda boyanma yüzdeleri ve yoğunlukları daha yüksek orandadır. Aynı zamanda SCC tanılı hasta grubunda kötü prognoz göstergesi olan olguların patoloji materyalleri daha yüksek oranda ve kuvvetli boyanmıştır.

Bizim sonuçlarımız SCC için literatür ile korelasyon göstermiştir ancak CIN3 vakalarındaki boyanmalar dikkat çekici bulunmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı çıkmayan istatistik sonuçlarının gruplar içinde de alt kırılımlar yaparak daha küçük evrende değerlendirmemizle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Daha fazla hasta sayısıyla, daha geniş evren ve örneklemle yapılabilecek bir çalışmada istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ve bu çalışmaların sonuçlarının serviks displazi ve kanserinin takibinde, tedavisinde öncü olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890–907.

2. Burja IT, Thompson SK, Sawyer WL, Shurbaji MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smears. A study with cytohistologic correlation. Acta Cytol. 1999;43(3):351–6.

3. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, Wentzensen N, Torrez-Martinez NE, Torres SM, et al. Relationships of p16 Immunohistochemistry and Other Biomarkers With Diagnoses of Cervical Abnormalities: Implications for LAST Terminology. Arch Pathol Lab Med. 2020 Jun 1;144(6):725–34.

4. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions. International Journal of Gynecological Pathology. 2013 Jan;32(1):76–115.

5. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. Br J Cancer. 2004 May 4;90(9):1803–8.

6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114–9.

7. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Sep;106(3):206–9.

8. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.

9. Robertson JH, Woodend B, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. J Clin Pathol. 1994 Mar;47(3):278–9.

10. Harlan LC, Bernstein AB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screened and why? Am J Public Health. 1991 Jul;81(7):885–90.

11. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):102–31.

12. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):132–43.

13. Krog L, Lycke KD, Kahlert J, Randrup TH, Jensen PT, Rositch AF, et al. Risk of progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in human papillomavirus-vaccinated and unvaccinated women: a population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2024 Apr;230(4):430.e1-430.e11.

14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan 4;68(1):7–30.

15. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63.

16. Pontén J, Adami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, et al. Strategies for global control of cervical cancer. Int J Cancer. 1995 Jan 3;60(1):1–26.

17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7–30.

18. Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. Pharmacoeconomics. 2008;26(3):191–215.

19. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. J Infect Dis. 2010 Dec 15;202(12):1789–99.

20. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007 Jul;7(7):453–9.

21. Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12–9.

22. 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 Nov;68(6):394–424.

23. Smith JHF. Bethesda 2001. Cytopathology. 2002 Feb;13(1):4–10.

24. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:2–13.

25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. 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 Feb 15;120(4):885–91.

26. 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 Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Nov;22(11):1931–43.

27. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. Cancer J. 2003;9(5):348–59.

28. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. Ann Oncol. 2010 Mar;21(3):448–58.

29. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):489–90.

30. Wang K, Zhou B, Zhang J, Xin Y, Lai T, Wang Y, et al. Association of signal transducer and activator of transcription 3 gene polymorphisms with cervical cancer in Chinese women. DNA Cell Biol. 2011 Nov;30(11):931–6.

31. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case–Control Study of Cervical Cancer. Br J Cancer. 2003 Dec 25;89(11):2078–86.

32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, 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. Int J Cancer. 2006 Mar 15;118(6):1481–95.

33. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018 May;28(4):641–55.

34. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2017 Apr;145(1):96–101.

35. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1686–91.

36. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.

37. Sobel A, Boutterin MC, Beretta L, Chneiweiss H, Doye V, Peyro-Saint-Paul H. Intracellular substrates for extracellular signaling. Characterization of a ubiquitous, neuron-enriched phosphoprotein (stathmin). J Biol Chem. 1989 Mar 5;264(7):3765–72.

38. Whitehouse A, Macdonald A. Stathmin drives virus-induced metastasis. Oncotarget. 2015 Oct 20;6(32):32289–90.

39. Watanabe A, Araki K, Yokobori T, Altan B, Ishii N, Tsukagoshi M, et al. Stathmin 1 promotes the proliferation and malignant transformation of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. Oncol Lett. 2017 Mar;13(3):1783–8.

40. Rubin CI, Atweh GF. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle. J Cell Biochem. 2004 Oct 11;93(2):242–50.

41. Mao Q, Chen Z, Wang K, Xu R, Lu H, He X. Prognostic Role of High Stathmin 1 Expression in Patients with Solid Tumors: Evidence from a Meta-Analysis. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018;50(1):66–78.

42. Zhang D, Dai L, Yang Z, Wang X, LanNing Y. Association of STMN1 with survival in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Int J Biol Markers. 2019 Jun 9;34(2):108–16.

43. Liu YP, Pan LL, Kong CC. Stathmin 1 promotes the progression of liver cancer through interacting with YAP1. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Jul;24(13):7335–44.

44. Bao P, Yokobori T, Altan B, Iijima M, Azuma Y, Onozato R, et al. High STMN1 Expression is Associated with Cancer Progression and Chemo-Resistance in Lung Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2017 Dec 20;24(13):4017–24.

45. Leiphrakpam PD, Lazenby AJ, Smith LM, Brattain MG, Are C. Stathmin expression in metastatic colorectal cancer. J Surg Oncol. 2021 May;123(8):1764–72.

46. Kuang XY, Jiang HS, Li K, Zheng YZ, Liu YR, Qiao F, et al. The phosphorylation-specific association of STMN1 with GRP78 promotes breast cancer metastasis. Cancer Lett. 2016 Jul 10;377(1):87–96.

47. Cai Y, Fu Y, Liu C, Wang X, You P, Li X, et al. Stathmin 1 is a biomarker for diagnosis of microvascular invasion to predict prognosis of early hepatocellular carcinoma. Cell Death Dis. 2022 Feb 24;13(2):176.

48. Tan HT, Wu W, Ng YZ, Zhang X, Yan B, Ong CW, et al. Proteomic Analysis of Colorectal Cancer Metastasis: Stathmin-1 Revealed as a Player in Cancer Cell Migration and Prognostic Marker. J Proteome Res. 2012 Feb 3;11(2):1433–45.

49. Chen J, Abi-Daoud M, Wang A, Yang X, Zhang X, Feilotter HE, et al. Stathmin 1 is a potential novel oncogene in melanoma. Oncogene. 2013 Mar 7;32(10):1330–7.

50. He X, Liao Y, Lu W, Xu G, Tong H, Ke J, et al. Elevated STMN1 promotes tumor growth and invasion in endometrial carcinoma. Tumor Biology. 2016 Jul 27;37(7):9951–8.

51. Nie L, Zhang C, Song H, Zhao Q, Cheng L, Zhang P, et al. Overexpression of Stathmin 1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Cancer Cell Proliferation and Migration in Ovarian Cancer. Dis Markers. 2022 Feb 9;2022:1–15.

52. Liu R, Liang X, Guo H, Li S, Yao W, Dong C, et al. STNM1 in human cancers: role, function and potential therapy sensitizer. Cell Signal. 2023 Sep;109:110775.