T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUCUNDA CIN1, CIN2, CIN3 VEYA İNVAZİV KANSER SAPTANAN OLGULARDA ANAL SIVI BAZLI SİTOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuba ALPTEKİN KARAPOLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUCUNDA CIN1, CIN2, CIN3 VEYA İNVAZİV KANSER SAPTANAN OLGULARDA ANAL SIVI BAZLI SİTOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuba ALPTEKİN KARAPOLAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İİ**
TABLO LİSTESİ ..... **İİİ**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **İV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **Vİİ**
KISALTMALAR ..... **İX**
GİRİŞ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
1. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ 3
2. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV) 3
3. SERVİKAL SİTOLOJİ 6
4. KOLPOSKOPİ 7
5. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE SERVİKS KANSERİ 8
6. HPV AŞILARI 11
7. ANÜS VE ANAL KANAL ANATOMİSİ 12
8. ANAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE ANAL KANSER 12

GEREÇ VE YÖNTEM **15**
BULGULAR **17**
TARTIŞMA **23**
SONUÇ VE ÖNERİLER **26**
KAYNAKÇA **27**
ÖZGEÇMİŞ **32**
EKLER **33**
Ek 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU ÖRNEĞİ *33*
Ek 2. HASTA TAKİP FORMU *35*
Ek 4. TEZ KONUSU ONAY FORMU *36*
Ek 5. ETİK KURUL ONAYI *39*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN'a

Tez çalışmam süresince hem patoloji bölümündeki yardımı ile hem pozitif enerjisi ile beni destekleyen kıymetli hocam Doç. Dr. Ceren Canbey'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini esirgemeyen, ufkumu açan tüm uzmanlarıma; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan hekim arkadaşlarımla, hemşire, ebe, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Benimle ağlayıp benimle gülen canım anneme, her koşulda arkamda olan, bana güç ve cesaret veren canım babama, varlıklarına şükrettiğim neşe kaynağım kardeşlerime;

Beni hep gülümsetmeyi başaran, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen en yakın arkadaşım, can yoldaşım sevgili eşim Mustafa'ya,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hasta özellikleri 17
Tablo 2: Hastalık özellikleri 19
Tablo 3: Partner sayısı ile HPV sonucu karşılaştırması 20
Tablo 4: Sigara içiciliği ile HPV sonucu karşılaştırması 21
Tablo 5: İlk cinsel ilişki yaşı ile HPV sonucu karşılaştırması 21
Tablo 6: HPV bilgisi olmayan hastalarla HPV ile ilgili bilgisi olan hastaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması 22

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HPV'nin anal kanser gelişimindeki etkisi 13
Şekil 2: Smear fırçası..... 15
Şekil 3: Alıcı anal ilişki oranına ait grafik..... 19
Şekil 5: Anal sıvı bazlı sitolojiye ait yaymalarda bazıları normal sitolojik özelliklere sahip skuamöz epitel hücreleri (PAP EA 50 x 200)..... 21
Şekil 4: ASC-US tanısı alan anal sıvı bazlı sitolojiye ait yaymalarda yanındaki normal skuamöz epitelle karşılaştırıldığında 3-4 kat iri ve hiperkromatik nükleusa sahip atipik skuamöz hücreler (PAP EA 50 x 200)..... 21

ÖZET

Amaç: Anal kanserlerin çoğu HPV ile kalıcı enfeksiyonlar tarafından indüklenir. İnsidansı yüksek gelirli ülkelerde artmaktadır ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir. HPV'nin neden olduğu servikal, vajinal veya vulvar kanser öyküsü olan kadınlar anal kanser için de artmış risk grubundadır. Biz bu çalışmamızda HPV ilişkili servikal patolojisi olan kadınların anal kanser geliştirme açısından daha yüksek riskli olması nedeniyle taranması gerekliliğini araştırıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.03.2021-01.03.2023 yılları arasında kolposkopi sonucunda CIN veya serviks kanseri tanısı almış 18 yaş üstü kadınlar dahil edildi. Tıbbi geçmişle ilgili sorular sigara kullanımı, obstetrik geçmiş, kronik hastalıklar ve genital kondilom öyküsüne odaklandı. Cinsel davranış bölümünde ise cinsel partner sayısı, anal ilişkiye girme ve bariyer yöntemlerinin kullanımı araştırıldı. Seroloji sonuçları ile HPV testi sonuçları hasta görüşmeleri ve tıbbi kayıtların incelenmesi ile edinildi. Katılımcılardan anal sitoloji testi alındı. Sitolojik sonuçlar en son 2014 Bethesda Sistem sınıflandırmasına göre raporlandı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 295 hastanın yaklaşık %20'sinde kolposkopik biyopside CIN 2 ve üstü bir lezyonu vardı. Üç hasta serviks kanseri tanılıydı. Hastaların sadece birinde anal sitoloji sonucu "ASCUS" olarak görüldü, kalan 294 hastanın tamamının anal sitolojileri neoplazi açısından negatifti. Hastaların yaş ortalaması 44±9'du. Seroloji sonucuna ulaşılabilen 181 hastadan yalnızca bir hasta HIV seropozitif bulundu. Aktif sigara içicisi olan hasta oranı %39.2 ve hastaların ilk cinsel ilişki yaşı ortalaması 19±3'tü. Hastaların %82.7'si tek partner sayısı olduğunu belirtirken 5 ve 5'ten fazla partneri olduğunu belirten 5 hasta vardı. Hastaların %21.7'si hayatında en az bir kez alıcı anal ilişkide bulunduğunu belirtti. Servikal HPV sonucu yüksek riskli

olan hastaların partner sayıları hem diğer hem de negatif olanlara göre daha fazla bulundu. Sigara içenlerle içmeyenlerin HPV sonuçları arasında fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda anal sitolojide anormallik oranı çok düşük çıkmıştır. Bu popülasyonda taramanın etkin ve gerekli olmadığını düşündürmekle birlikte literatürdeki heterojen sonuçlar da göz önüne alındığında genelleme yapmak mümkün değildir. Hasta seçiminin uygun şekilde sınırlandırılması, risk bazlı taramanın öne çıkarılması faydalı olabilir. Sınırlandırılmış risk bazlı tarama ile eksik veya gereksiz tanı ve tedavi önlenebilir. Daha yüksek risk altındaki hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, anal kanser taramasından kimlerin faydalanabileceğini belirlemede anahtar rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: HPV, anal kanser, servikal intraepitelyal neoplazi

ABSTRACT

Aim: Persistent HPV infections cause the majority of anal cancers. The incidence is increasing in high-income countries and is higher in women than in men. Women with a history of HPV-associated cervical, vaginal, or vulvar cancer are at increased risk for anal cancer. In this study, we investigate the necessity of screening women with HPV-associated cervical pathology because they are at higher risk for developing anal cancer.

Materials and Methods: Women over the age of 18 who were diagnosed with CIN or cervical cancer after colposcopy at Bağcılar Training and Research Hospital between 01.03.2021-01.03.2023 were included in the study. Questions on medical history focused on smoking, obstetric history, chronic diseases, and the history of genital condyloma. In the sexual behavior section, the number of sexual partners, anal intercourse, and use of barrier methods were investigated. Serology results and HPV test results were obtained through patient interviews and a review of medical records. Anal cytology tests were obtained from the participants. Cytologic results were reported according to the latest 2014 Bethesda System classification. Mean standard deviation, median, minimum and maximum values were given in descriptive statistics for continuous data, and number and percentage values were given in discrete data. Chi-Square and Fisher's exact test were used for group comparisons of nominal variables (cross tables). The IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) program was used in the evaluations, and $p<0.05$ was accepted as the limit of statistical significance.

Results: Approximately 20% of the 295 patients in the study had a lesion of CIN 2 or higher on colposcopic biopsy. Three patients were diagnosed with cervical cancer. Only one of the patients had an anal cytology result of "ASCUS"; the anal cytology of the remaining 294 patients was negative for neoplasia. The mean age of the patients was 44 ± 9 years. Of the 181 patients for whom serology results were available, only one patient was HIV seropositive. The ratio of patients who were active smokers was 39.2%, and the mean age at first sexual intercourse was 19±3 years. While 82.7% of the patients reported having only one partner, there were 5 patients who reported having five or more partners. 21.7% of patients reported having had receptive anal intercourse at least once in their lives. Patients with high-risk cervical HPV results had

a higher number of partners than those with negative results. There was no difference between the HPV results of smokers and non-smokers.

Conclusion: As a result of our study, the rate of abnormality in anal cytology was very low. Although this suggests that screening is not effective and necessary in this population, it is not possible to generalize considering the heterogeneous results in the literature. Appropriately limiting patient selection and emphasizing risk-based screening may be beneficial. With limited risk-based screening, missed or unnecessary diagnosis and treatment can be avoided. Accurately identifying patients at higher risk will be key in determining who can benefit from anal cancer screening.

Keywords: HPV, anal cancer, cervical intraepithelial neoplasia

KISALTMALAR

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC-H: Yüksek dereceli SIL'i ekarte ettirmeyen atipik skuamöz hücreler

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

ASCRS: Amerikan Kolon ve Rektal Cerrahlar Derneği

ATZ: Anal transformasyon zonu

CAP: College of American Pathologists

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

HPV: human papilloma virüs

HRA: Yüksek çözünürlüklü anoskopi

HSIL: Yüksek riskli servikal intraepitelyal lezyon

LSIL: Düşük riskli servikal intraepitelyal lezyon

MSM: Erkeklerle seks yapan erkekler

NNK: Nitrozamin 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon

PAP: Papanicolaou

SCJ: Skuamokolumnar bileşke

SIL: Servikal intraepitelyal lezyon

SLE: Sistemik lupus eritomatosus

GİRİŞ

Anal kanser genel popülasyon içerisinde nadir görülen insan papilloma virüsü (HPV) ilişkili bir malignitedir(1). Tarama ve önleme politikaları HPV ile ilişkili malignitelerden serviks kanseri üzerine yoğunlaşmış, anal kanser için daha kısıtlı kalmıştır. Ancak anal kanser giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmektedir. 2008 yılında dünyada kadınlarda yaklaşık 14.500, erkeklerde ise 12.500 anal kanser vakası görüldüğü tahmin edilmektedir(2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) anal kanser görülme sıklığı son on beş yılda yüzde 50 artmıştır ve bu artış kadınlarda daha belirgin gözlenmektedir(3).

Anüs içerisinde ortaya çıkan malignitelerin histolojik tipleri; anal skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerdir. Anal SCC'ler en yaygın histolojik tiptir(4). Bu nedenle 'anal kanser' ifadesi çoğunlukla anal SCC'yi karşılamaktadır. Anal kanser risk faktörleri arasında HPV enfeksiyonu, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, yaşam boyu cinsel partner sayısı, anal ilişki, genital kondilomlar ve sigara yer almaktadır.

Anal kanal ve alt genital sistem özellikle de serviks embriyolojik ve histolojik açıdan benzerlik taşıdığı gibi displazi ve kanser etyopatogenezinde de benzer özellikler taşımaktadır. Her iki bölge de endodermal ve ektodermal dokunun birleşim yerinden oluşan skuamokolumnar bileşkeyi ve mitotik indeksin yüksek olduğu transformasyon zonunu içermektedir. Skuamokolumnar bileşkedeki bir grup hücrenin onkojenik HPV tiplerine karşı özellikle duyarlı ve hedef olduğunu gösteren kanıtlar vardır(5).

Kadınlarda servikal ve anal HPV enfeksiyonu arasında, özellikle HPV tipine özgü düzeyde anlamlı bir uyum vardır(6). Eşleştirilmiş servikal ve anal numunelerle yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesinde, servikal HPV 16 enfeksiyonu olan 45 yaş üstü kadınlar için HPV 16 pozitif saptanan anal HSIL prevalansı yüzde 25 kadar yüksekti(7). Bu, farklı anatomik alanların birbirleri için potansiyel enfeksiyon kaynağı olabileceğini göstermektedir.

HIV ile yaşayan kişiler (PLWH), erkeklerle seks yapan erkekler (MSM), HPV ile ilişkili jinekolojik preinvaziv lezyon veya kanser tanısı alan kadınlar ve kronik bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler anal kanser açısından ortalamanın üzerinde risk altındadır. Serviks kanseri tarama programları sonucunda serviks kanseri görülme sıklığında belirgin azalma saptanmıştır. Serviks kanseri taramasının başarısından

dolayı ABD ve Brezilya'daki bazı dernekler tarafından anal kanser taraması yapılması önerilmektedir(8). Ancak anal kanser tarama programları standardize edilmemiştir. Yüksek çözünürlüklü anoskopi (HRA) ve anal sitoloji (Papanicolaou (Pap) testi) ve/veya HPV-DNA testi kullanımı gibi maliyet, erişilebilirlik, duyarlılık ve özgüllük açısından değişkenlikleri bulunan tarama teknikleri mevcuttur.

Palefsky ve arkadaşları tarama için anal sitolojiyi ilk kullanan gruptur(9). Serviks kanseri tarama programına benzer bir algoritma önermişlerdir. Çalışmalar çoğunlukla MSM ve HIV seropozitif gruplar üzerine yoğunlaşmış, halihazırda HPV enfeksiyonu olan ve buna bağlı servikal displazisi olan hastalar üzerinde çalışma sayısı sınırlı kalmıştır(10). HIV seronegatif ve immunkompetan kadınlarda anal kanserin öncül lezyonlarını araştıran çalışma sayısı çok sınırlı olsa da erkeklerle kıyaslandığında özellikle HPV ile enfekte veya servikal ve/veya vulvar neoplazi öyküsü olan kadınlarda anal kanser ve öncül lezyonların görülme insidansının daha yüksek olduğu öne sürülmektedir(11).

Servikal HPV enfeksiyonu tespit edilen kadınlarda eşlik eden anal enfeksiyon riski 3 kat artmıştır(12). Çalışmalar göstermektedir ki 45 yaşın üzerindeki servikal HPV16 enfeksiyonu olan HIV negatif kadınlar, HIV pozitif kadınlarınkine benzer bir anal kanser risk profiline sahiptir (7).

Servikal neoplazisi olan kadınların büyük bir yüzdesi HPV kaynaklı anal lezyonlara sahiptir ve anal sitolojinin bu lezyonları tanımlamak için etkili bir araç olduğu gösterilmiştir(13). Biz bu çalışmamızda anal kanser açısından riskli bir popülasyon olan servikal intraepitelyal lezyonu (CIN) veya serviks kanseri olan hastaları anal preinvaziv ve invaziv lezyonlar açısından anal sitoloji ile inceledik.

GENEL BİLGİLER

1. SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Serviks, uterusun en alt kısmıdır ve endometriyal kavite ile vajina arasında kanal görevi görmektedir. İnternal os ile endometriyal kaviteye, eksternal os ile vajinaya açılan tübüler bir yapı şeklindedir. Ektoserviks serviksin vajinaya doğru çıkıntı yapmış olan yüzeyidir ve non-keratinize skuamöz epitel ile kaplıdır. Endoservikal kanal ise glandüler epitel ile kaplıdır. Endoserviks ve ektoserviks sınırına skuamokolumnar bileşke (SCJ) denir. İntrauterin dönemde ve yenidoğanda yani henüz metaplazi gelişmemiş olan dönemdeki çizgiye orijinal SCJ denir. Menarştan sonra orijinal SCJ vajinadaki asidik ortama maruz kalması nedeniyle ektoserviks üzerinde çok katlı skuamöz epitele dönüşür ve bu sınır eksternal osa doğru ilerleyerek yeni bir sınır oluşturur. Buna da fizyolojik SCJ denir. İkisi arasında kalan, epitelin glandüler epitelden skuamöz epitele dönüştüğü bölge de transformasyon zonu olarak isimlendirilmektedir. Transformasyon zonu, mitotik indeksin de yüksek olması nedeniyle displazi ve malignite gelişimi için duyarlı bir bölgedir. Yine de onkojenik HPV tarafından enfekte olması için transformasyon zonunun varlığı şart değildir. Histerektomi geçirmiş kadınlar ile geçirmemiş kadınlar arasında vajinadaki onkojenik HPV alt tiplerinin prevalansı benzer bulunmuştur(14).

2. HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV)

Papillomavirüsler, çoğunlukla iyi huylu papillomlara neden olan, malignitelerle bağlantısı bulunan büyük bir DNA virüsü grubudur. ABD'nde cinsel yolla bulaşan en yaygın viral enfeksiyondur. Cinsel açıdan aktif kadınların %80 kadarı HPV'yle enfekte olması beklenmektedir ve çoğunluğu ilk enfeksiyonu cinsel ilişkiye başladıktan sonraki 3 yıl içinde geçirir. Dolayısıyla HPV daha çok gençleri orantısız bir şekilde etkilemekte; yeni enfeksiyonların yaklaşık dörtte üçü 15 ila 24 yaş arası kişilerde görülmektedir(15).

Cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların aksine, kadından erkeğe bulaş, erkekten kadına bulaştan daha sık görülmektedir(16). Bunun nedeni erkeklerin genel olarak yüzeysel geçici enfeksiyonlara veya birikime sahip olmaları olabilir. Buna karşılık, erkekler yeterli bir bağışıklık tepkisi geliştirmezler, bu nedenle yeniden enfeksiyonlar oldukça yaygındır. Kadınlarda HPV prevalansı zamanla azalır, bu da

bağışıklık korumasını düşündürürken erkeklerde HPV prevalansı her yaşta yüksek kalır(17,18).

Yenidoğanlara perinatal geçiş diğer birçok genital patojende olduğu gibi HPV'de de meydana gelebilir(19). Erken çocukluk yıllarında bakıcıdan çocuğa bulaş da belgelenmiştir. Ancak hem perinatal hem de erken çocukluk çağı enfeksiyonlarının geçici olduğu görünmektedir. Ergenlik öncesi daha büyük çocuklarda HPV DNA'nın saptanması nadirdir. 3 yaşından büyük bir çocukta lezyonlar tespit edilirse cinsel yolla bulaşma olasılığı düşünülmelidir(20).

Kutanöz veya mukozal olarak doku tropizmine göre ayrılmış 200'den fazla HPV türü tanımlanmıştır. Ciltteki HPV enfeksiyonları yaygındır ve çoğu kişi muhtemelen zaman zaman bir veya daha fazla HPV tipiyle enfekte olur. HPV için hayvan rezervuarı yoktur; tüm bulaş muhtemelen kişiden kişiye gerçekleşir. HPV'nin fomitler tarafından bulaştığını gösteren çok az kanıt vardır(21).

HPV'nin genetik olarak da farklı çok sayıda türü tanımlanmıştır. Bazı türleri (örneğin; 1, 2, 4 ve 7) insanlarda iyi huylu skuamöz papilloma neden olur. Genital kondilomlar ağırlıklı olarak HPV 6 ve 11 olmak üzere düşük riskli HPV'lerle ilişkilidir ve minimal malignite potansiyeline sahiptir. Buna karşılık, yüksek riskli HPV'ler (örneğin; tip 16 ve 18) serviks, anogenital bölge ve orofarinkste özellikle skuamöz hücreli karsinom olmak üzere çeşitli malignitelere neden olur. Malign hastalıkların patogenezinde iki HPV proteini olan E6 ve E7 önemli rol oynamaktadır. HPV ilişkili anogenital malign tümörlerde eksprese edilir ve epitel hücrelerini ölümsüzleştirmek için beraber hareket ederler(22).

Yüksek riskli HPV'ler; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68

Düşük riskli HPV'ler; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81

HPV'nin anogenital sistemi ve baş ve boynu kapsayan kanserler başta olmak üzere malignitelerle ilişkisi bulunmaktadır. Anogenital keratinize cilt ve mukozaya yatkınlığı olan 40'tan fazla HPV tipi belirlenmiştir. Kadınlarda başlıca servikal, vulvar ve vaginal preinvaziv lezyonlara ve kanserlere, erkeklerde de penil kanser ve bunun prekürsör lezyonlarına sebep olmaktadır. Aynı zamanda her iki cinsiyette de kondilomlara, anal kansere, orofaringeal kansere, rekürren respiratuvar papillomatozise ve diğer bazı kutanöz lezyonlara sebep olur.

Cinsel açıdan aktif birçok genç kadın, HPV'nin farklı onkogenik tipleriyle enfekte olmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle geçicidir, ancak geri dönüşümlü sitolojik değişikliklere sıklıkla neden olabilirler. Servikal HPV enfeksiyonunun prevalansı kadınlarda 25 yaşından sonra belirgin bir şekilde azalır. Menopoz sonrası bazı popülasyonlarda HPV prevalansında ikinci bir yükseliş gözlenmiştir(23). Yaşlı kadınlar arasında HPV tespitinin yaygın görülmesi, yeni edinilmiş bir enfeksiyondan ziyade önceki enfeksiyonun persiste etmesi veya yeniden aktivasyonuyla ilişkili olabilir. 35-60 yaşları arasındaki 800'den fazla kadınla yapılmış bir kohort çalışmasında yüksek riskli HPV tespiti için atfedilebilir risk, yaşam boyu beşten fazla cinsel partner geçmişi olan kadınlarda %87 iken, 50 yaş üstü yeni bir cinsel partneri olan kadınlarda %8 bulunmuştur(24). Persiste eden enfeksiyonun önemli preinvaziv lezyonların ve serviks kanserinin gelişimi için ön koşul olduğu bilinmektedir(12).

Onkojenik HPV genotiplerine sahip olanlar da dahil olmak üzere HPV enfeksiyonlarının çoğu tipik olarak 12 ay içinde düzelir(25). 12 aydan uzun süren onkojenik HPV enfeksiyonları, prekanseröz veya kanseröz lezyon gelişme olasılığını artırır. Sitolojik olarak tespit edilen prekanseröz servikal lezyonlar, ilk cinsel birliktelikten yaklaşık 5 ila 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır(26).

Onkogenik HPV'nin kadın genital sistemini enfekte etmesi için servikal transformasyon bölgesinin varlığı şart değildir. Histerektomi olmuş ve olmamış kadınlarda vajinadaki onkojenik HPV alt tiplerinin prevalansı benzerdir(14). Benzer şekilde, HPV sadece anal transformasyon bölgesindeki anal kanalı değil, aynı zamanda anal sınırın keratinize cildi ve perianal bölge dahil olmak üzere daha distal bölgeleri de enfekte edebilir(27).

Kadınlarda anal HPV enfeksiyonuyla ilgili çalışmalar, bunun düşünülenden çok daha yaygın olduğunu göstermektedir. Özellikle seks işçileri, uyuşturucu kullanıcıları, HIV'li kadınlar gibi yüksek riskli kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda anal HPV enfeksiyonu servikal HPV enfeksiyonundan daha yaygın bulunmuştur(28). Düşük riskli kadınlarda yapılan çalışmalarda, anal HPV enfeksiyonunun prevalansı ve insidansı, servikal HPV enfeksiyonu ile benzer bulunmuştur. Vulvar veya servikal yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar veya kanser öyküsü olan kadınlar aynı zamanda anal HPV enfeksiyonu ve HPV ilişkili hastalık açısından da yüksek risk altındadır(7). Kadınlarda anal HPV enfeksiyonları sık olmasına rağmen, bunlar

genellikle geçicidir. Yarısında insidental anal HPV tespit edilmiş 431 seksüel aktif kadını içeren bir çalışmada, 15 aylık takipte %58'den fazlasının HPV-DNA testi negatifleşmiştir(12).

3. SERVİKAL SİTOLOJİ

Serviks kanseri taramasında Pap testi ve/veya HPV'nin onkogenik alt tipleri için HPV testi kullanılır. Bu testlerden elde edilen sonuçlar, eğer biliniyorsa hastanın geçmiş sonuçlarıyla birlikte, servikal sitolojinin tekrarlanması, servikal biyopsi ile kolposkopi yapılması veya eksizyonel bir prosedür uygulanması gibi daha ileri değerlendirmelere rehberlik etmek amacıyla kullanılır. Histolojik incelemeden elde edilen sonuçlara göre de tedavi planlanır.

Pap testinde skuamöz hücre anormallikleri, benzer terminolojiyi kullanan anal skuamöz intraepitelyal lezyonlardan (SIL) ayırmak için servikal SIL olarak belirtilir. Servikal SIL lezyonları şu şekilde raporlanabilir:

- Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS): Basit reaktif değişikliklere göre daha belirgin anormallikler gösteren, ancak skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerini tam olarak karşılamayan hücreler
- Yüksek dereceli SIL'i ekarte ettirmeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-H): Tek başına veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarla (LSIL) kombine bir şekilde yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (HSIL) sitolojik özelliklerini paylaşan hücreler.
- LSIL: HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar. Zamanla gerileyen geçici değişikliklerle ilişkili olma eğilimindedir.
- HSIL: Yüksek riskli HPV türleriyle ilişkilidir ve CIN 2,3 olma, persiste etme veya kansere ilerleme riski yüksek olan lezyonlar.
- Skuamöz hücreli karsinom

HPV testi sonucunda HPV 16 veya 18 pozitifliği olması en yüksek riskli klinik senaryodur ve derhal kolposkopiye sevk edilmesi gerekmektedir. HSIL ile birleştirilirse eksizyonel prosedürle hızlandırılmış tedavi endikasyonudur(29).

4. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi, serviks, vajina, vulva veya anüsün aydınlatılmış ve büyütülmüş bir görünümünü sağlamak için kolposkopun (çeşitli büyütme lenslerine sahip bir mikroskoptur) kullanıldığı bir tanı prosedürüdür(30). Kolposkopide ana amaç preinvaziv veya invaziv lezyonların tespit edilerek erken tedavi edilebilmesidir. Anormal servikal sitoloji veya HPV testi pozitifliği kolposkopinin temel endikasyonlarıdır. Bunun dışındaki yaygın endikasyonlar şunlardır;

- Gözlemde veya palpasyon ile serviks, vajina veya vulvada anormallik tespit edilmesi
- Kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda kullanılan asetik asit ve/veya lügol iyot ile gözlem, servikografi veya spekuloskopide anormallik görülmesi
- Servikal neoplazilerin tedavi sonrası izlemi

Kolposkopi için kontraendiksyon ise çok az sayıdadır.

- Servisit halinde inflamasyon ve enfeksiyon epitelyal patolojilerin tanınmasını zorlaştıracağı için kolposkopi öncesinde tedavi edilmesi önerilir.
- Antikoagülan kullanımı veya kanama diyatezi mutlak bir kontraendikasyon değildir, bu durumlarda bile kanama minimal düzeyde kalmaktadır.
- Hamilelikte servikste meydana gelen fizyolojik değişikliklerden dolayı invaziv ve preinvaziv lezyonların tanınması güçtür. Ayrıca gebelik sırasında konizasyon veya biyopsi ile ilgili morbiditeler de önemlidir. Bu nedenle biyopsi ancak invaziv hastalık düşünüldüğünde yapılmalıdır.
- Bağışıklığı ciddi şekilde baskılanmış hastalar (mutlak nötrofil sayısı <500 hücre/mikroL) spekulum muayenesi sonrasında oluşabilecek bakteriyel translokasyon ve bakteriyemi riski altında oldukları için bu hastalarda mümkün olduğunca kolposkopiden kaçınılmalıdır.

Solüsyonlar uygulanmadan önce parlak ışık altında serviks bakısı yapılmalıdır. Gözlemde tespit edilebilecek anormal bulgular; erozyon, ülserasyon, ektoserviks yüzeyinde düzensiz görünüm, lökoplaki, pigmente alanlar, egzofitik büyümedir.

Kolposkop rahim ağzının tüm yüzeyini incelemek için kullanılır, ancak en çok dikkat edilecek alan SCJ ve transformasyon zonudur. SCJ ve transformasyon zonu neoplazi açısından en büyük risk altında olan alandır. Asetik asit anormal alanların daha iyi görüntülenmesini sağlar. Serviks önce % 3 ila 5'lik asetik asit çözeltisi

olmadan, ardından bu çözeltiyle incelenir. Asetik asit uygulanması sonrasında atipik hücreler, örneğin metaplazi, displazi içeren veya HPV ile enfekte hücreler ışığı yansıtarak beyaz görünür ve aseto-white alanlar olarak isimlendirilir. Asetik asit uygulandıktan sonra herhangi bir lezyon görülmezse tespite yardımcı olmak için serviks ve vajinaya seyreltilmiş lugol veya schiller solüsyonu uygulanabilir.

Servikal kolposkopi sırasında dikkat edilmesi gereken anormallikler şunlardır;

- Aseto-white epitel: Keskin kenarlı lezyonların yüksek dereceli lezyonlar olma olasılığı daha yüksektir, diffüz sınırlar ise düşük dereceli hastalığı gösterir. Bununla birlikte, aseto-white alanlar HPV'nin neden olduğu lezyonlara özgü değildir. Candida vulviti, sedef hastalığı, liken planus ve ekzematöz dermatit gibi enfeksiyöz veya inflamatuar durumlarda da gözlenir.
- Damarlarda mozaizizim (transformasyon zonundaki aseto-white alanda görülen noktasal ve mozaik damarlar), punktuasyon (noktalı görünüm) ve atipik damarlar gibi anormallikler gözlenebilir.

Tüm bunlara rağmen kolposkopik bakı tanısal değildir ve histolojik sonuçlar için biyopsi yapılması gerekir. Hiçbir kolposkopik bulgu serviks kanseri için patognomonik değildir.

5. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE SERVİKS KANSERİ

Serviks kanseri 2020 yılında kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olmuştur(31). Görülme sıklığı ve ölüm oranları diğer jinekolojik kanserlere göre daha düşük olsa da serviks kanseri tarama ve önleme programlarına erişimi olmayan veya sınırlı olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. En yaygın görülen iki histolojik tipi skuamöz hücreli karsinom (yaklaşık %70'i) ve adenokarsinomdur (%25'i). Her iki tip için de risk faktörleri benzerdir. HPV servikal neoplazilerin çoğunda tespit edilmektedir ve serviks kanseri gelişiminde en önemli etkendir(32).

- HPV ile ilişkili risk faktörleri şunlardır(33):
    - Cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması: İlk cinsel ilişki 18 yaş altı olanlarda, 21 yaş ve üstü olanlarla kıyaslandığında 2 kat fazladır.

    - Çoklu cinsel partner: Tek partnere kıyasla 2 partnerde 2 katına, 6 ve üstü partnerde 3 katına çıkmaktadır.
    - Yüksek riskli cinsel partner (bilinen HPV enfeksiyonu veya cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan, çoklu partneri olan)
    - Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü
    - İlk doğumda genç yaşta olmak veya paritenin artması (cinsel ilişki ile HPV bulaşının artış riski nedeniyle)
    - Vulvar veya vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü
    - İmmunsupresyon (örneğin HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu)
- HPV ile ilişkili olmayan risk faktörleri ise:
    - Düşük sosyoekonomik düzey
    - Oral kontraseptifler: Kullanım süresi arttıkça risk artmış, kullanım kesildikten sonra risk azalarak 10 yıl sonunda normal popülasyonun risk düzeyine inmiştir(34).
    - Sigara içmek: Skuamöz hücreli karsinom riskinde artışla ilişki bulunmuştur(33).
    - Genetik

Serviks kanseri çoğunlukla asemptomatik ilerlemektedir ve bu da taramanın önemini vurgulamaktadır. Servikal pap testi ABD'de serviks kanseri taramasının temel yöntemidir. Avusturalya, Birleşik Krallık ve Hollanda gibi bazı ülkelerde tarama testi olarak HPV testi kullanılmakta, yüksek riskli HPV saptanması durumunda sitoloji bakılmaktadır. Tarama testlerinde anormallik saptanması halinde kolposkopi ve servikal biyopsi yapılmakta, bu da CIN veya kanser tanısı koyulmasıyla sonuçlanabilmektedir.

CIN, serviksin skuamöz anormalliklerini ifade eden premalign bir durumdur. Serviksin premalign skuamöz değişiklikleri hafif, orta veya şiddetli servikal displazi olarak tanımlanıyordu. 1988 yılında yeni bir terminoloji sistemi olan Bethesda sistemi tanıtıldı ve bu sistem güncel olarak 2015 yılında revize edildi(35). Bu sistemde sitolojik ve histolojik bulgular için farklı terminoloji kullanılır. Sitolojik bulgular

"SIL" terimiyle, histolojik değişiklikler ise "CIN" terimiyle tanımlanır. CIN teriminin hastalığın şiddetine göre 3 derecesi vardır:

- CIN 1 düşük dereceli bir lezyondur. Epitelin alt üçte birindeki hücrelerde hafif atipik değişiklikleri ifade eder. HPV'nin sitopatik etkisi olan koilositotik atipi sıklıkla mevcuttur.
- CIN 2 yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitel maturasyonunun korunmasıyla birlikte epitelin bazal üçte ikisinde (eski adıyla orta derecede displazi) sınırlı orta derecede atipik hücresel değişiklikleri ifade eder.
- CIN 3 yüksek dereceli bir lezyondur. Epitelin üçte ikisinden fazlasını kapsayan ciddi atipik hücresel değişiklikleri ifade eder ve tam kat lezyonları içerir (önceki terim; şiddetli displazi veya karsinoma in situ).

College of American Pathologists (CAP) ve American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) dernekleri tarafından desteklenen Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) projesi ile anogenital sistemin HPV ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınlanmıştır(36). Önceki terminolojide CIN 1 olarak tanımlanan lezyon LSIL, CIN 3 de HSIL olarak adlandırılmış olup CIN 2 ise p16 immün boyasına göre sınıflandırılmaktadır. P16 negatif örnekler LSIL, p16 pozitif örnekler HSIL sınıfında değerlendirilmektedir.

ABD'nde serviks kanseri taramasına tabi tutulan hastalar arasında tahmini yıllık CIN insidansı, CIN 1 için yüzde 4 ve CIN 2/3 için yüzde 5'tir(37). Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25 ila 35 yaş arası hastalarda teşhis edilirken, invaziv kanser daha yaygın olarak 40 yaşından sonra çoğunlukla da yüksek dereceli bir lezyon tanısından 8-13 yıl sonra teşhis edilir.

Persistan bir HPV enfeksiyonu, en az 6 ay olmak üzere 12 aya kadar değişen sürelerle devam eden enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. HPV servikste ne kadar uzun süre kalırsa, CIN gelişme riski de o kadar yüksek olur. HPV'nin persiste etmesi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Yaş ilerledikçe HPV persistansı artmaktadır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının neredeyse yarısı 55 yaşın üzerindeki hastalarda persiste etmekteyken 25 yaşın altındaki hastalarda bu oran %20'dir(38). HPV'ye maruz kalınan süre arttıkça tamamen geçmesi de o kadar uzun sürer. ASCUS-LSIL Triyaj Çalışmasında (ALTS), en az 18 ay boyunca gözlemlenen enfeksiyonların %65'i altı ay daha devam ederken, yeni tanı alan HPV enfeksiyonlarının %37'si altı ay boyunca

devam etmiştir(39). HPV alt tipi de persiste etmesinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek riskli HPV alt tiplerinin, düşük riskli tiplerle kıyaslandığında persistan enfeksiyona neden olma olasılığı daha yüksektir(40).

İmmunsupresyon da persistan enfeksiyon olma ihtimalini ve malignleşme riskini arttırmaktadır. Uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren kronik hastalıkları olan hastalarda CIN gelişme riski yüksektir(41). Bu ilişki özellikle transplant alıcılarında ve sistemik lupus eritomatosus (SLE) hastalarında belirgindir(42,43). HIV hastalarında da CIN insidansı HIV enfeksiyonu olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır(44). Hem HPV enfeksiyonu hem de CIN riski immünsüpresyonun artmasıyla (CD4 sayısının daha düşük olması, HIV RNA yükünün daha fazla olması) birlikte artar.

Sigara da CIN gelişme riskinin arttıran etkenlerdendir. Sigaranın ve HPV enfeksiyonunun CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjistik etkileri olduğu düşünülmektedir(45). Sigara içenlerin servikal mukusunda ölçülebilir miktarlarda güçlü bir kanserojen olan nitrozamin 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK) bulunmaktadır(46) ve bunun serviks epitelinde anormalliklere yol açarak lokal bağışıklığın azalmasına, bu sebeple de onkojenik virüsün persiste etmesine yol açabilir.

6. HPV AŞILARI

Hedefledikleri ve içerdikleri HPV tipinin sayısına göre 6 farklı aşı geliştirilmiştir, ancak hepsi her yerde mevcut değildir.

- İki değerlikli aşı; HPV tip 16 ve 18'i,
- Dört değerlikli aşı; HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedefler.
- Dokuz değerlikli aşı (Gardasil 9); HPV 6, 11, 16 ve 18'in yanında 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini de hedefler.

HPV aşılaması, CIN 2/3 ve adenokarsinom in situ dahil olmak üzere servikal neoplastik hastalığın önlenmesinde etkilidir(47). HPV aşısının anal SIL ve anal kanser üzerindeki etkisini bildiren veriler ise serviks lezyonlarına göre daha sınırlıdır. 26 yaşın altındaki 2000'den fazla kadın ve erkek katılımcıyı içeren meta-analizde HPV aşısının anal HPV enfeksiyonunu önlemede %84 etkinliği olduğu görülmektedir(48). Özel olarak kadınlarda anal SIL'in önlenmesinde HPV aşılarının doğrudan etkililik verileri

mevcut değildir. Ancak yapılan bir çalışmada iki değerlikli HPV ile aşılanmanın kadınlarda anal HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarının insidansını azalttığı gösterilmiştir(49).

7. ANÜS VE ANAL KANAL ANATOMİSİ

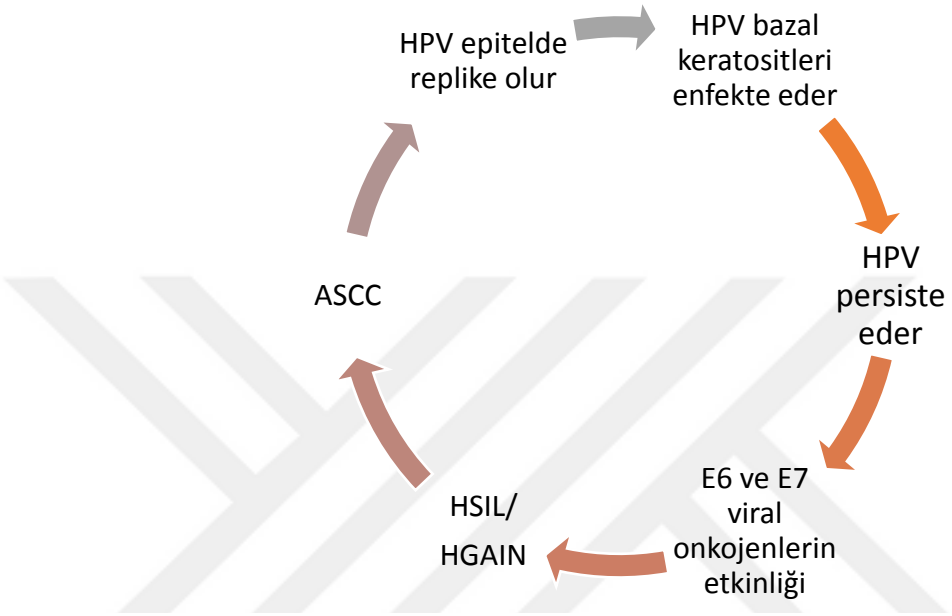
Anüs gastrointestinal sistemin distal açıklığıdır. Anal kanal kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 2,5-4 cm uzunluğundadır. Anal kanal iç ve dış anal sfinkter kasları ile çevrelenmiştir. Proksimalden distale doğru glandüler, transizyonel ve skuamöz epitel olmak üzere 3 farklı mukozadan oluşmaktadır. Anal kanalın içi, dentat (pektinat) çizgi adı verilen anal kapakçıkların oluşturduğu düzensiz bir çizgi ile proksimal ve distal kısımlara ayrılmaktadır. Anal kanalın dentat çizgisinin proksimal ve distal kısımları farklı arteriyel beslenme, sinir innervasyonu ve venöz lenfatik drenaja sahiptir. Anal transformasyon zonu (ATZ) proksimalde skuamokolumnar bileşke, distalde dentat çizgiye kadar uzanan ve skuamöz metaplazinin tüm yönleriyle görüldüğü veya oluştuğu alandır.

8. ANAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİLER VE ANAL KANSER

Anal kanal ve serviks embriyolojik, histolojik ve patolojik açıdan benzer özellikler taşımaktadır. İkisi de kloakal membrandan gelişmektedir. Endodermal ve ektodermal dokunun birleşim yerinden oluşan skuamokolumnar bileşke içermektedirler. Normal metaplastik değişikliklerle birlikte HPV enfeksiyonuyla ilişkili anormal değişiklikler de bu bölgede gözlenmektedir. HPV'nin neden olduğu anal neoplazi, anal SIL veya anal kanser olarak ortaya çıkabilir.

Anal HPV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Ancak kaşıntı, ekzofitik lezyonlar, kanama, ağrı, dışkı tutamama (anal sfinkter etkilenmişse), anal fissür, anal fistül veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gözlenebilir. Benign anorektal cerrahi sonrası (Örneğin; hemoroid cerrahisi) tesadüfen bulunabilir.

Sitolojik olarak da anal SIL, servikal SIL ile ortak özellikler taşımaktadır. Her ikisi de Bethesda sınıflandırma sistemi kullanılarak tanımlanır(35). Sitoloji; negatif, ASCUS, LSIL ASC-H veya HSIL olarak raporlanabilir(35). Anal SIL'in biyolojik sonuçları servikal SIL ile benzer. Anal HSIL premalign olarak kabul edilir ve invaziv anal kansere ilerleyebilir (Şekil 1).



Şekil 1: HPV'nin anal kanser gelişimindeki etkisi

Anal SIL gelişiminde bir dizi risk faktörü tanımlanmış olup en önemlileri HPV enfeksiyonu, cinsel davranış şekli ve CD4 hücre sayısıdır(50,51).

Anal kanser için yüksek risk taşıyan gruplar şunlardır;

- HIV ile yaşayan bireyler
- Erkeklerle seks yapan erkekler
- İatrojenik immunsupresyon (örneğin solid organ transplant alıcıları, uzun dönem kortikosteroid kullanıcıları)
- Servikal, vulvar veya vajinal SIL veya kanser öyküsü olan kadınlar
- Servikal HPV 16 öyküsü olan kadınlar
- Anogenital kondilom öyküsü olanlar

Anal HSIL taramasının bu gruplar arasında risk-yarar oranı henüz belirlenmemiştir. Ancak ANCHOR çalışmasından elde edilen veriler yüksek riskli bireylerde anal HSIL'in taranması ve erken tanımlanması için açık bir gerekçe sunmaktadır(52).

Anal kanser riski taşıyan bireyler arasından kimlerin nasıl ve ne sıklıkla taranması gerektiğine dair kılavuzlar bulunmamaktır. Anal HSIL palpabl değildir ve rutin dijital anorektal muayenede tespit edilmesi güçtür. Bu nedenle HSIL programları ilk tarama testi olarak sitolojiye ön planda tutmaktadırlar. Anal kanser için yüksek risk taşıyan kadınlarda yapılan çalışmalar da anal sitoloji ile taramanın maliyet etkin olduğunu göstermektedir(53,54).

HPV bazlı serviks kanseri tarama programları da anal kanser riskinin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. Servikal HPV 16 pozitif olan HIV negatif kadınlar (özellikle 45 yaş üstü), HIV pozitif kadınlarla benzer bir anal kanser risk profiline sahiptir(7).

Amerikan Kolon ve Rektal Cerrahlar Derneğinin (ASCRS) Anal Skuamöz Hücre Kanserleri için Klinik Uygulama Kılavuzları 2018'de yenilenmiştir(8). Bu bağlamda anal skuamöz neoplazi riski yüksek olan hastalar öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile belirlenmeli; PLWH, MSM ve servikal displazi öyküsü olan kadınlarda riskin daha yüksek olduğuna dikkat edilmelidir (Öneri Derecesi: Grade 1B) (8). HPV testi anal kanser taramasına yardımcı olarak kullanılabilir (Öneri Derecesi: Grade 2B)(8). Anal sitoloji (anal pap testleri) ile tarama ise yüksek riskli popülasyonlarda kapsamlı bir tarama programının parçası olabilir. Ancak testin duyarlılığı ve özgüllüğü, evrensel tarama için kullanımını desteklemez. (Öneri Derecesi: Grade 2B)(8).

Anormal bir anal sitoloji varlığında tanısal biyopsi amacıyla yüksek çözünürlüklü anoskopi (HRA) yapılır. Bu işlem, anal lezyonları tanımlamak için %5 asetik asit ve lugol iyot solüsyonlarının uygulanmasının ardından aydınlatma ve büyütme için bir kolposkop kullanılarak anal kanal ve anüs çevresinin incelenmesidir. Prosedür servikal kolposkopiye benzerdir.

HPV aşılarının anal kansere karşı koruyuculuğu literatürde tam olarak netleşmese de birincil korunma için 26 yaşın altındaki erkek ve kadınlara HPV aşısı yapılması genellikle tavsiye edilir. ASCRS'nin Anal Skuamöz Hücre Kanserleri için Klinik Uygulama Kılavuzuna göre anal displazili bireylerin ise displazi ve kanserden ikincil korunma amacıyla aşılanması önerilmemektedir(8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için etik kurul onayı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Kararlar Etik Kurulu'ndan alındı (18.03,2024 tarihli, 2024/05 oturum no, 04 karar no). Çalışmaya Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.03.2021-01.03.2023 yılları arasında kolposkopi sonucunda CIN veya serviks kanseri tanısı almış 18 yaş üstü kadınlar dahil edildi. Kolposkopide skuamokolumnar bileşke görülemeyen hastalar ve anal herhangi bir patoloji sebebiyle anal cerrahi geçirmiş hastalar çalışmaya alınmadı. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde CIN veya serviks kanseri nedeniyle kolposkopi tekrarı planlanan, yeni teşhis edilen displazi/kanser için takibe gelen, pelvik muayene için polikliniğe başvuran hastalar çalışma için değerlendirildi. Bilgilendirilmiş onam alındı. Katılımcılardan tıbbi geçmişleri ve cinsel alışkanlıklarıyla ilgili bir anketi tamamlamaları istendi. Tıbbi geçmişle ilgili sorular sigara kullanımı, obstetrik geçmiş, kronik hastalıklar ve genital kondilom öyküsüne odaklandı. Cinsel davranış bölümünde ise cinsel partner sayısı, anal ilişkiye girme ve bariyer yöntemlerinin kullanımı araştırıldı.

Seroloji sonuçları ve HPV test sonuçları hasta görüşmeleri ve tıbbi kayıtların incelenmesi ile edinildi. Katılımcılardan anal sitoloji testi alındı. Anal sitoloji örnekleri, litotomi pozisyonunda fırça (Şekil 2) ile alındı. Fırça anal kanal içine yaklaşık 4 cm kadar nazikçe ilerletildi, 360 derece döndürüldü ve hücre örneği almak için hafifçe cilde bastırıldı. Döndürmeye devam edilerek yavaşça geri çekildi. Sitolojik değerlendirme Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloj laboratuvarında yapıldı. Sitolojik sonuçlar en son 2014 Bethesda Sistem sınıflandırmasına göre raporlandı(35).



Şekil 2: Smear fırçası

İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 302 hasta katıldı. İki hasta anal smear alınmasını kabul etmedi. İki hastanın anal pap smear sonucu yetersiz geldi. Bir hastaya ulaşılarak smear tekrar alındı, bir hastaya ulaşılamadığı için çalışma dışında tutuldu. Dört hastanın demografik verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya 295 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde (Tablo 1) yaş ortalaması 44±9 yıl olup minimum hasta yaşı 18 maksimum hasta yaşı 78'di. Hastaların parite ortalaması 2 idi. Seroloji sonucuna ulaşılabilen 181 hasta oldu ve bu hastaların %93,4'ü HIV, HbsAg ve HCV açısından negatif bulundu. Bir hasta HIV seropozitif bulundu. Aktif sigara içicisi olan hasta oranı %39,2 idi. Hastaların %31,5'inin HPV ile ilgili bilgisi vardı ve %8,1 hasta HPV aşısının en az bir dozunu yaptırmıştı.

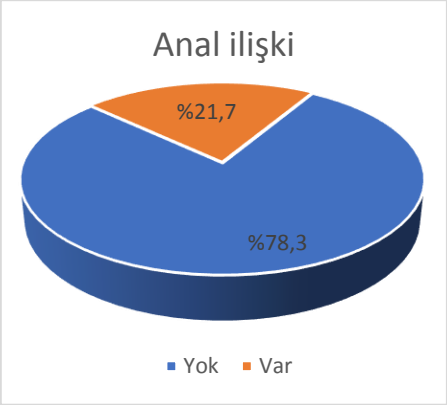
Tablo 1: Hasta özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Yaş	44.01±9.15 44 (18-78)	
Parite	2 (0-9)	
İlk cinsel ilişki yaşı	19.79±3.64 19 (14-39)	
	n	**%**
Eğitim		
Yok	11	3.7
Okur yazar	7	2.4
İlköğretim	155	52.5
Ortaöğretim	37	12.5
Lise	66	22.4
Ön lisans	1	0.3
Lisans	16	5.4
Üniversite	2	0.7
Kronik hastalık		
Yok	173	58.6
Var	122	41.4
Sigara		
Evet	115	39.2
Exsmoker	5	1.7
Hayır	173	58.6
Kondilom öyküsü		
Yok	219	74.2
Var	76	25.8

HPV bilgisi		
Yok	202	68.5
Var	93	31.5
HPV aşısı		
Yok	271	91.9
Var	24	8.1
Kondom kullanımı		
Evet	60	20.3
Arada	55	18.7
Hayır	180	61.0
Kontrasepsiyon		
Yok	103	34.9
BTL	23	7.8
Coitus interruptus	59	20.0
Kondom	45	15.6
Mirena	8	2.7
OKS	8	2.7
Ria	49	16.6
Partner sayısı		
1	244	82.7
2	29	9.8
3	10	3.4
4	7	2.4
5	4	1.4
6	1	0.3
Anal ilişki		
Yok	231	78.3
Var	64	21.7

Hastaların %41.4'ünde herhangi bir kronik hastalık mevcuttu ve %10.8'inde diyabetes mellitus saptandı. Tüberküloz öyküsü olan bir hasta vardı. Bir hastada çölyak, bir hastada ülseratif kolit, bir hastada ankilozan spondilit öyküsü vardı. Hastaların 3'ünde meme kanseri öyküsü ve bir hastada kolon kanseri öyküsü mevcuttu. Hastaların dörtte birinde genital kondilom öyküsü mevcuttu.

Hastaların ilk cinsel ilişki yaşı ortalaması 19±3 yaş olup minimum ilişki yaşı 14 maksimum ilişki yaşı 39 idi. Hastaların %61'inde hiçbir ilişkide kondom kullanımı olmadığı saptandı. Hastaların %34,6'sı herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmamakta, %2,7'si oral kontraseptif kullanmaktadır. Hastaların %82,7'si tek partner sayısı olduğunu belirtirken 5 ve 5'ten fazla partneri olduğunu belirten 5 hasta vardı. Hastaların %21,7'si hayatında en az bir kez alıcı anal ilişkide bulunduğunu belirtti. (Şekil 3, Tablo 1)



Şekil 3: Alıcı anal ilişki oranına ait grafik

Hastaların yaklaşık %20'si servikal biyopsi geçmişinde CIN 2 ve üstü bir lezyon tanısı almıştı. Üç hasta serviks kanseri tanılıydı. Hastalardan 47'sinin servikal pap smear sonucuna ulaşılamadı, bir hastanın servikal pap smear sonucunun yetersiz olduğu görüldü. Toplam 247 hastanın servikal pap smear sonucu değerlendirmeye alındı. Hastaların yarısından fazlasında servikal sitolojide anormallik tespit edilmedi. Servikal HPV sonucuna ulaşılabilen 151 hastanın %37,9'u yüksek riskli HPV açısından pozitifti ve bu hastaların yaklaşık yarısında HPV 16 bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Hastalık özellikleri

	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
	n	**%**
Anal smear sonucu		
Ascus	1	0.3
Negatif	294	99.7
Smear Geçmişi (n=247)		
asc-h	5	2.0
Ascus	71	28.7
Hsil	9	3.6
Isıl	22	8.9
Scc	1	0.4
Negatif	139	56.3
Seroloji (n=181)		
Negatif	169	93.4
Hbsag+	9	5.0
Hcv+	2	1.1
Hiv +	1	0.5

HPV sonucu (n=151)			
HPV 16		28	18.5
Yüksek risk		32	21.2
Diğer		30	19.9
Negatif		61	40.4
Kolposkopi geçmişi			
Cin1		235	79.9
Cin2		28	9.5
Cin3		16	5.4
Cin2-3		12	4.1
Serviks ca	3		1.0

HPV sonucu pozitif, yüksek riskli, diğer (tiplendirilmemiş) ve negatif olan hastaların partner sayıları arasında fark saptandı (Tablo 3). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma testi ile incelendiğinde;

Yüksek riskli HPV – Diğer p=0.027 p<0.05 fark var

Yüksek riskli HPV – Negatif p=0.016 p<0.05 fark var

HPV sonucu yüksek riskli olan hastaların partner sayıları hem diğer hem de negatif olanlara göre daha fazla bulundu.

Tablo 3: Partner sayısı ile HPV sonucu karşılaştırması

	Partner sayısı		Test	p
	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)	İstatistiğ	
HPV sonucu				
Pozitif	1.64±1.28	1 (1-5)	KW=13.116	**0.004**
Yüksek risk	1.56±0.94	1 (1-4)		
Diğer	1.10±0.40	1 (1-3)		
Negatif	1.10±0.30	1 (1-2)		

KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Sigara içiciliği ve ilk cinsel ilişki yaşıyla servikal HPV sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4,5).

Tablo 4: Sigara içiciliği ile HPV sonucu karşılaştırması

	Sigara Evet (n=63)		Sigara Hayır(n=86)		Test İstatistiği	p value
	n	**%**	**n**	**%**		
HPV sonucu						
Pozitif	14	22.2	14	16.3	χ^2 =1.304	0.728
Yüksek risk	14	22.2	17	19.8		
Diğer	11	17.5	19	22.1		
Negatif	24	38.1	36	41.9		

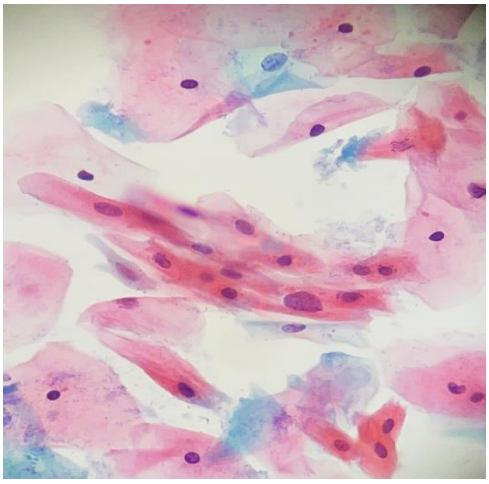
χ^2 : Ki-Kare test

Tablo 5: İlk cinsel ilişki yaşı ile HPV sonucu karşılaştırması

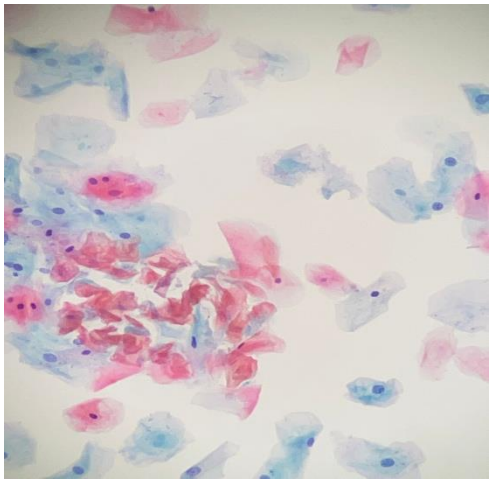
	İlk cinsel ilişki yaşı		Test İstatistiğ	p
	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)		
HPV sonucu				
Pozitif	21.29±4.98	21 (14-38)	KW=1.644	0.649
Yüksek risk	20.31±4.61	19 (15-39)		
Diğer	20.33±3.36	20 (15-32)		
Negatif	20.25±3.73	20 (14-32)		

KW: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Hastaların sadece birinde anormal anal sitoloji tespit edildi. Bu anormal sitoloji örneği ASCUS olarak değerlendirildi (Şekil 4). Diğer 294 hastanın tamamının anal sitolojileri neoplazi açısından negatifti (Şekil 5, Tablo 2).



Şekil 4: ASC-US tanısı alan anal sıvı bazlı sitolojiye ait yaymalarda yanındaki normal skuamöz epitelle karşılaştırıldığında 3-4 kat iri ve hiperkromatik nükleusa sahip atipik skuamöz hücreler (PAP EA 50 x 200)



Şekil 5: Anal sıvı bazlı sitolojiye ait yaymalarda bazıları normal sitolojik özelliklere sahip skuamöz epitel hücreleri (PAP EA 50 x 200)

Eğitim düzeyleri açısından değerlendirildiğinde HPV ile ilgili bilgisi olan hastalarda Lise ve üniversite mezunu olma oranının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: HPV bilgisi olmayan hastalarla HPV ile ilgili bilgisi olan hastaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	HPV aşı bilgisi YOK		Anal İlişki VAR		Test İstatistiği	p value
	n	**%**	**n**	**%**		
Eğitim						
Okur yazar	6	3.1	1	1.1	χ^2 =34.434	<0.001
İlköğretim	125	64.8	30	33.0		
Ortaöğretim	24	12.4	13	14.3		
Lise	31	16.1	35	38.5		
Üniversite	7	3.6	12	13.2		

χ^2 : Ki-Kare test

TARTIŞMA

Çalışmamızda kolposkopide CIN veya serviks kanseri tanısı almış 295 hastanın anal smear sonuçlarını değerlendirdik. Çalışmaya katılan hastalardan yalnızca 1 hastada anal sitolojide ASCUS tespit edildi. Kalan 294 hastanın anal sitoloji sonucunda anormallik bulunmadı. ASCUS tespit edilen hasta evre 4 serviks kanseri tanısı almış olup, hasta ve yakınları ileri incelemeyi reddetmeleri nedeniyle anoskopi ve histolojik tanı yapılamadı.

Literatürde konuyla ilgili yapılan çalışma sonuçları son derece heterojendir. Hasta gruplarının niteliklerindeki farklılıklar nedeniyle sonuçlar da farklılık gösteriyor olabilir. 2006 yılında HIV ile enfekte bireylerde anal kanser taramasının değerlendirildiği bir sistematik incelemede anormal anal sitoloji yüzdesinin %14 ile %97 arasında değiştiğini, aynı zamanda işlem için kullanılan teknikte kabul görmüş tek bir biçimin olmadığı ve sitoloji yönteminin duyarlılığının %42 ile %98 arasında, özgüllüğünün ise %32 ile %96 arasında değiştiğine dikkat çekilmiştir(55).

Monti ve arkadaşlarının 2023 yılında yapmış olduğu çalışma CIN2-3 tanılı 100 hasta ile yapılmış olup 3 hastada anormal sitoloji tespit edilmiştir(56). Monti ve arkadaşlarının hayatında en az bir kez anal ilişki yaptığını bildiren hastaların oranı %53'tür. Anormal anal sitoloji oranı %3 olmakla birlikte anal ilişki ile anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Moscicki ve arkadaşları 410 genç (ortalama yaşı 22,5 +/- 2,5) ve immunkompetan kadın üzerinde anal sitolojik anormallikleri inceledikleri çalışmada anormal anal sitoloji oranını Monti ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak %3,9 bulunmuştur. Ancak Moscicki ve arkadaşlarının çalışması anal ilişkinin anormal anal sitoloji ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir(50). Diaz del arco ve arkadaşlarının da 2019 yılında retrospektif olarak 158'i kadın olmak üzere 644 anal sitolojiyi inceledikleri çalışmada anal ilişkinin anal HPV pozitifliği ile anlamlı ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur(57). Bu çalışmada kadınların %56,7'si anal ilişkiye başvurmuş, %27,2'sinde anal sitolojide skuamöz lezyonlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların yalnızca %21,7'si hayatında en az bir kez anal ilişkide bulunduğunu bildirmiştir. Anormal anal sitoloji yüzdesi çalışmamızda %0,3 çıkmıştır. Yüzdenin bu kadar düşük olması anal ilişki oranının düşüklüğüyle açıklanabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların sadece %20'si kolposkopide servikste CIN 2 ve üstü bir patolojik tanı almıştı. Heraclio ve arkadaşlarının servikal neoplazili kadınlarda

HPV'nin neden olduğu anal lezyonların teşhisine yönelik yöntemleri incelediği 2011 yılındaki çalışmada %70'inde servikste CIN 2 ve üstü bir lezyonu olan toplamda 324 hastanın anal sitoloji sonucu içinde anormal anal sitoloji oranı %31.5 olarak tespit edilmiştir(13). Benzer şekilde Wohlmuth ve arkadaşları 2020 yılında yüksek dereceli servikal SIL ve serviks kanseri öyküsü olan 40 yaş ve üzeri kadınların anal sitoloji örneklerinde anormal anal sitoloji oranını %30,3 olarak bulmuşlardır(58). Bizim çalışmamızda daha düşük oranda anormal sitoloji görülmesi örneklem büyüklüğünün çoğunluğunun CIN 1 takipli hastalar olmasından kaynaklanmış olabilir.

Batman ve arkadaşları 2022 yılında yüksek dereceli genital (vulvar, vajinal, servikal) neoplazisi ve/veya kanseri olan kadınlar arasında anal displazinin yaygınlığına ilişkin kesitsel bir çalışma yapmıştır(59). PANDA çalışması olarak adlandırılan 324 kadın hasta üzerinde yapılan bu çalışmada %23 anormal anal sitoloji tespit edilmiştir. PANDA çalışmasında aşılanma oranı yalnızca %2 bulunmuştur. Çalışmamızda HPV aşısı yaptırmış hasta oranı %8,1 ve anormal sitoloji oranı %0,3'tür. HPV aşısının anal kanser açısından koruyuculuğu ile ilgili veriler yetersiz olsa da aşılanma oranın düşüklüğü bu farkı açıklayabilir.

Literatürde sigara içiciliği ile HPV sonuçları ve anal sitoloji sonuçları arasındaki ilişki net değildir. Çalışmamızda anal HPV bakılmamış olsa da servikal HPV sonuçları ulaşılabilen hastalar değerlendirildiğinde sigara içenlerle içmeyenlerin servikal HPV sonuçları arasında fark bulunmadı. Benzer şekilde Monti ve arkadaşlarının çalışmasında da anal HPV test sonuçlarında sigara içiciliği ile HPV seropozitifliği arasında ilişki tespit edilememiştir(56). Park ve arkadaşları da 2009 yılında genital neoplazisi olan 102 kadının anal sitoloji sonucu incelemiş ve anormal anal sitoloji oranı %9 bulunmuştur. Çalışmada sigara içiciliği ile anormal anal sitoloji arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daling ve arkadaşlarının anal preinaziv ve/veya invaziv kanser teşhisi almış kadın ve erkeklerde yapmış olduğu çalışmada sigara içiciliği ile anal kanser arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir(4). Ancak Daling ve arkadaşlarının çalışmasında 1 partneri olan kadın hastalarda sigara içiciliği anlamlı bir değişken değildir ve buna göre partner sayısının sigara içiciliğinden daha ön planda olduğu varsayılabilir.

İmmun sistemin baskılandığı çeşitli durumlarda HPV yatkınlığının ve kanserleşme ihtimalinin arttığı bilinmektedir(60). Moscicki ve arkadaşlarının

immunkompetan genç kadınlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada anormal anal sitoloji oranı %4 (50), Donaire ve arkadaşlarının 166 immunkompetan kadın hastada yapmış olduğu çalışmada da anormal anal sitoloji oranı %3,61'dir. Santoso ve arkadaşlarının çoğunluğu HIV seronegatif (%90) genital neoplazisi olan 205 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada da %5,9 oranında anormal anal sitoloji tespit edilmiştir (61). Koppe ve arkadaşları genital neoplazisi olan 106 immunkompetan ve kontrol grubu olarak da 74 kadın üzerinde anoskopi kullanarak ile yapmış oldukları çalışmada %6,6 anal neoplazi bulmuşlardır(62). Cranston ve arkadaşlarının ise HIV ile enfekte bireylerde anal sitolojiyi inceledikleri çalışmada anormal anal sitoloji anormalliği %62 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur(63). Bizim çalışmamızda da yalnızca 1 hastanın HIV seropozitifliği vardı ve immun yetmezlik oluşturacak hastalığı olan hasta sayısı anlamlı derecede düşüktü. Bağışıklık durumu çalışmamızdaki anormal anal sitoloji oranının çok düşük çıkmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda, kadınların neredeyse tamamı anal sitoloji örneği vermeyi ve anketi tamamlamayı kabul etmiştir (yalnızca 2 hasta anal sitoloji vermeyi reddetmiştir); bu yüksek kabul oranı hastaların HPV ile ilişkili kanserler için taramaya verdikleri önemi göstermektedir.

Çalışmamızda anormal anal sitoloji oranın çok düşük çıkması hasta seçim kriterlerinden (Örneğin; CIN 1 tanılı hasta oranının daha yüksek olması), hastaların cinsel hayat biçimlerinden (Örneğin; alıcı anal ilişki, bariyer yöntem kullanımı) veya anal sitoloji örnekleme tekniğinden (Örneğin; fırça türü) kaynaklanmış olabilir.

Örneklem boyutunun küçük olması, tek merkezli bir çalışma olması, hasta grubunun çoğunun CIN 1 tanılı hastalardan oluşması, kontrol grubunun olmaması ve anoskopi ile histolojik tanı koyulamaması (hastanın reddetmesi nedeniyle) çalışmamızın sınırlamalarıdır.

Çalışmamızın sonuçları ve konuyla ilgili mevcut literatür göz önünde bulundurulduğunda anal kanser için bir tarama programının etkinliği ve en uygun tarama yöntemini değerlendirmek için daha büyük hasta popülasyonları üzerinde ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Anal kanser popülasyonda nadir olarak görülse de görülme sıklığı giderek artmaktadır. Anal kanser gelişimi için risk faktörleri arasında; HIV hastalığı, MSM, alıcı anal ilişki, multipl partner sayısı, genital kondilom öyküsü, sigara içiciliği, uzun süreli immünsüpresif tedavi, anal fissür/fistül ve kadınlarda alt genital sistem skuamöz intraepitelyal neoplazi bulunmaktadır.

Anal kanser sıklığındaki artış göz önüne alındığında, hastalığı önleme ve öncül lezyonların erken tanısı için çalışmalar da artmaktadır. Ancak henüz standardize edilmiş bir tarama programı oluşturulmamıştır.

Çalışmamızda kolposkopide CIN tanısı almış hastaların anal kanser ve öncül lezyonları açısından anal sitoloji sonuçlarını inceledik. Çalışmamızın sonucunda anal sitolojide anormallik oranı çok düşük çıkmıştır. Bu popülasyonda taramanın etkin ve gerekli olmadığını düşündürmekle birlikte literatürdeki heterojen sonuçlar da göz önüne alındığında genelleme yapmak mümkün değildir. Hasta seçiminin uygun şekilde sınırlandırılması, risk bazlı taramanın öne çıkarılması faydalı olabilir. Sınırlandırılmış risk bazlı tarama ile eksik veya gereksiz tanı ve tedavi önlenebilir. Daha yüksek risk altındaki hastaların doğru bir şekilde belirlenmesi, anal kanser taramasından kimlerin faydalanabileceğini belirlemede anahtar rol oynayacaktır. Bunu sağlamak için daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Nasioutziki M, Chatzistamatiou K, Loufopoulos PD, Vavoulidis E, Tsampazis N, Pratilas GC, et al. Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. Infect Agent Cancer. 2020 Dec 15;15(1):22.

2. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol. 2016 Oct 27;dyw276.

3. Gopalani SV, Senkomago V, Rim SH, Saraiya M. Human papillomavirus–associated anal squamous cell carcinoma: sociodemographic, geographic, and county-level economic trends in incidence rates—United States, 2001-2019. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2023 Oct 18;

4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer. 2004 Jul 15;101(2):270–80.

5. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Jun 26;109(26):10516–21.

6. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, et al. Sequential Acquisition of Human Papillomavirus (HPV) Infection of the Anus and Cervix: The Hawaii HPV Cohort Study. J Infect Dis. 2010 May;201(9):1331–9.

7. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Aug;19(8):880–91.

8. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). Dis Colon Rectum. 2018 Jul;61(7):755–74.

9. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. Curr HIV/AIDS Rep. 2008 May 16;5(2):78–85.

10. Castro FA, Quint W, Gonzalez P, Katki HA, Herrero R, van Doorn LJ, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection Among Young Healthy Women in Costa Rica. J Infect Dis. 2012 Oct 1;206(7):1103–10.

11. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and Risk Factors for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Women. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2001 Jun 6;93(11):843–9.

12. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Duration and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection among Women: The Hawaii HPV Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 2009 Mar;48(5):536–46.

13. Heráclio S de A, Souza ASR de, Pinto FRG, Amorim MMR, Oliveira M de L, Souza PRE de. Agreement between Methods for Diagnosing HPV-Induced Anal Lesions in Women with Cervical Neoplasia. Acta Cytol. 2011;55(2):218–24.

14. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A Population-Based Study of Vaginal Human Papillomavirus Infection in Hysterectomized Women. J Infect Dis. 2004 Aug;190(3):458–67.

15. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. JAMA. 2007 Feb 28;297(8):813.

16. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, Chang M, Menezes L, Lu B, et al. The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. Journal of Infectious Diseases. 2014 Apr 1;209(7):1007–15.

17. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A Prospective Study of Age Trends in Cervical Human Papillomavirus Acquisition and Persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis. 2005 Jun;191(11):1808–16.

18. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. The Lancet. 2011 Mar;377(9769):932–40.

19. Suominen NT, Luukkaala TH, Laprise C, Haataja MA, Grénman SE, Syrjänen SM, et al. Human Papillomavirus Concordance Between Parents and Their Newborn Offspring: Results From the Finnish Family Human Papillomavirus Study. J Infect Dis. 2024 Feb 14;229(2):448–56.

20. Sinal SH, Woods CR. Human Papillomavirus Infections of the Genital and Respiratory Tracts in Young Children. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Oct;16(4):306–16.

21. Petca A, Borislavschi A, Zvanca M, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). Exp Ther Med. 2020 Oct 13;20(6):1–1.

22. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. J Virol. 1989 Oct;63(10):4417–21.

23. Wright TC, Schiffman M. Adding a Test for Human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening. New England Journal of Medicine. 2003 Feb 6;348(6):489–90.

24. Gravitt PE, Rositch AF, Silver MI, Marks MA, Chang K, Burke AE, et al. A Cohort Effect of the Sexual Revolution May Be Masking an Increase in Human Papillomavirus Detection at Menopause in the United States. J Infect Dis. 2013 Jan 15;207(2):272–80.

25. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2008 Apr 2;100(7):513–7.

26. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, Husain M, Gold MA, Guido R, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. Gynecol Oncol. 2009 Aug;114(2):365–9.

27. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of Human Papillomavirus–Associated Cancers Among Persons With AIDS. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2009 Aug 19;101(16):1120–30.

28. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Positive and High-Risk HIV-Negative Women. J Infect Dis. 2001 Feb;183(3):383–91.

29. 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 May;9(5):425–34.

30. Pierce JG, Bright S. Performance of a Colposcopic Examination, a Loop Electrosurgical Procedure, and Cryotherapy of the Cervix. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Dec;40(4):731–57.

31. 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 12;68(6):394–424.

32. Walboomers JMM, 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.

33. 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.

34. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. The Lancet. 2007 Nov;370(9599):1609–21.

35. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. J Low Genit Tract Dis. 2015 Jul;19(3):175–84.

36. 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.

37. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):105–13.

38. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. Gynecol Oncol. 2006 Oct;103(1):21–4.

39. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. J Infect Dis. 2007 Jun;195(11):1582–9.

40. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. New England Journal of Medicine. 1998 Feb 12;338(7):423–8.

41. 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. Am J Obstet Gynecol. 1984 Oct;150(3):300–8.

42. Tam L, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. Arthritis Rheum. 2004 Nov 4;50(11):3619–25.

43. Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajed PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2004 Jul;23(7):894–7.

44. Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus–associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol. 2001 Mar;184(4):584–90.

45. Castle PE. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. CancerSpectrum Knowledge Environment. 2002 Sep 18;94(18):1406–14.

46. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Steven E. SE. Identification of Tobacco- Specific Carcinogen in the Cervical Mucus of Smokers and Nonsmokers. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1997 Jun 18;89(12):868–73.

47. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 May 9;2020(3).

48. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2023 Nov 28;228(11):1496–504.

49. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9):862–70.

50. Moscicki A, Hills N, Shiboski S, Darragh T, Jay N, Powell K, et al. Risk Factors for Abnormal Anal Cytology in Young Heterosexual Women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 1999 Feb;8:173–8.

51. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, et al. Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive and HIV-Negative Homosexual and Bisexual Men. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. 1998 Apr;17(4):320–6.

52. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. New England Journal of Medicine. 2022 Jun 16;386(24):2273–82.

53. Cromwell I, Gaudet M, Peacock SJ, Aquino-Parsons C. Cost-effectiveness analysis of anal cancer screening in women with cervical neoplasia in British Columbia, Canada. BMC Health Serv Res. 2016 Dec 27;16(1):206.

54. Ehrenpreis ED, Smith DG. Patients with newly diagnosed cervical cancer should be screened for anal human papilloma virus and anal dysplasia: Results of a pilot study using a STELLA computer simulation and economic model. Papillomavirus Research. 2018 Jun;5:38–45.

55. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, Serag H El. HIV/AIDS: Screening HIV-Infected Individuals for Anal Cancer Precursor Lesions: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases. 2006 Jul 15;43(2):223–33.

56. Monti E, Salmaso M, Alberico D, Emily Cetera G, Viscardi A, Boero V, et al. Prevalence of high-grade anal intraepithelial neoplasia in immunocompetent women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2023 Dec;291:82–7.

57. Díaz del Arco C, García D, Sanabria C, Rodríguez Escudero E, Domínguez I, Sanz Ortega G, et al. Anal cytology in women: Experience from a single tertiary center. Pathol Res Pract. 2019 May;215(5):905–9.

58. Wohlmuth C, Ghorab Z, Shier M, Tinmouth J, Salit IE, Covens A, et al. Cytology-based screening for anal intraepithelial neoplasia in women with a history of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. Cancer Cytopathol. 2021 Feb;129(2):140–7.

59. Batman S, Messick CA, Milbourne A, Guo M, Munsell MF, Fokom-Domgue J, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Anal Dysplasia among Women with High-Grade Cervical, Vaginal, and Vulvar Dysplasia or Cancer: The PANDA Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2022 Dec 5;31(12):2185–91.

60. Jin F, Vajdic CM, Poynten IM, McGee-Avila JK, Castle PE, Grulich AE. Cancer risk in people living with HIV and solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2024 Jul;25(7):933–44.

61. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Intraepithelial Neoplasia. Obstetrics & Gynecology. 2010 Sep;116(3):578–82.

62. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MRD, Cambruzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Neoplasia. Dis Colon Rectum. 2011 Apr;54(4):442–5.

63. Cranston RD, Cespedes MS, Paczuski P, Yang M, Coombs RW, Dragavon J, et al. High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. Sex Transm Dis. 2018 Apr;45(4):266–71.

64. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Sep 19];117(3):643–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343768/

65. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Sep 13];19(8):880–91. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1473309919301641/fulltext