



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU İLE SERVİKAL  
PREİNVAZİV LEZYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Özlem Özgün UYANIKLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2016**



**T.C.**

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU İLE SERVİKAL  
PREİNVAZİV LEZYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Özlem Özgün UYANIKLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN**

**Bursa–2016**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	46
Özgeçmiş.....	47

## ÖZET

Serviks kanserinin etyolojisinde başlıca rol oynayan bir DNA virüsü olan Human papilloma virüsü'ün akciğer kanserinin etyolojisinde de rol oynadığını gösterilmesi nedeniyle akciğer skuamöz kanserli erkeklerle evli kadınlarda servikal preinvaziv lezyon ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

30 Ocak 2010 ile 10 Kasım 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastaların elektronik dosya kayıtları tarandı. Kriterleri karşılayan 22 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, obsterik öyküleri, evlilik süreleri, kaç evlilik yaptıkları veya cinsel partner sayıları, serviks kanseri için bilinen risk faktörü olan oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, Pap smear testi sonucu veya yapıldıysa serviks biyopsi sonuçları analize dahil edildi. Eşlerinin histopatolojik olarak akciğer skuamöz hücreli kanseri tanı aldıkları tarih ve evlilik süreleri karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı ve sonuçlar  $p < 0.05$  anlamlı olacak şekilde yorumlandı.

Çalışmaya katılan 22 hastadan üç hasta serviks kanseri tanısı almıştı. Serviks kanseri tanısı alan ve kalan 19 hasta ayrıca karşılaştırıldığında; serviks kanseri grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak daha küçüktü; ancak ilk cinsel ilişki yaşları anlamlı olarak daha büyüktü. Serviks kanseri grubunda evlilik başlangıcı ile eşlerinin akciğer kanseri tanısı almaları arasındaki süre karşılaştırıldığında diğer gruba göre anlamlı olarak daha kısaydı.

Sonuç olarak toplum prevalansı 100 000 ' de 7 olan serviks kanseri , akciğer kanser kanseri tanısı olan hastaların eşlerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Serviks kanseri, servikal preinvaziv lezyon, HPV, akciğer kanseri

## SUMMARY

### **The Relationship Between Cervical Preinvasive Lesions and Lung Cancer**

Human papilloma virus (HPV) is central to the development of cervical neoplasia and cervical cancer. Also, HPV' s role in the etiology of lung cancer has been shown. To show the relationship, we investigated the incidence of cervical preinvasive lesions of women married with men who diagnosed with lung cancer.

Electronic file records of women admitted to the Uludağ University Faculty of Medicine Gynecology Clinic between the dates of 30 January 2010 and 10 November 2015 were evaluated retrospectively. Age, obstetric and gynecologic history, duration of marriage, smoking status, oral contraceptive pill usage history, number of sexual partners, Pap smear results, if possible cervical biopsy results were analyzed. Histopathological diagnosis of squamous cell lung cancer of men and meantime between marriage also calculated. IBM SPSS Statistics 21 software package was used for statistical analysis of the study.  $p < 0.05$  was considered significant.

Three of the participating twenty two patients diagnosed cervical cancer with cervical biopsy. Remaining nineteen patients were also compared these three patients. Cervix cancer diagnosed group' s mean age was younger ; at the other hand first sexual intercourse age were significantly older ( $p < 0.05$  ). Diagnosis of squamous cell lung cancer of men and meantime between marriage was significantly short in cervical cancer group. ( $p < 0.05$  ).

Consequently, cervical cancer prevalence is 7.1/ 100,000 according to data. We found that cervix cancer is significantly more often observed in women married men with squamous cell lung cancer.

**Key Words:** Cervix cancer, preinvasive cervical lesions, HPV, lung cancer.

## GİRİŞ

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 500 bin yeni olgunun eklendiği ve 275 bin olgunun hastalığa bağlı kaybedildiği serviks kanseri, kadınlarda, en sık ölüme neden olan kanserlerden meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Dünya çapında, servikal kanser önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ancak invaziv servikal kanser; uzun bir preinvaziv döneme sahip olması ve kadınlarda düzenli taramalar yapılması, diagnostik prosedürler ve risk faktörlerinin bilinmesiyle preinvaziv hastalık aşamasında saptanarak tedavi edilebilmektedir.

Servikal kanser için birçok risk faktörü vardır. Genç yaşta cinsel ilişki (<16 yaş), çok sayıda seksüel partner, sigara kullanımı, ırk, yüksek parite ve düşük sosyoekonomik düzey bunlardan bazılarıdır.

İnsan papilloma virusu (HPV) ile infeksiyonun servikal kansere neden olduğu bilinmektedir. HPV ile infeksiyonun başlangıç bulgusu servikal displazi ve karsinogenezistir. Skuamöz servikal karsinomalı kadınların % 99' unda HPV infeksiyonu saptanmaktadır (2). HPV' nin onkogenetik etki mekanizması, hücresel büyüme ve farklılaşma üzerine etki eden E6 ve E7 proteinleri sayesinde tümör süpressör genlerinden p53 ve Rb üzerinden olmaktadır. P53 genin inhibisyonu normalde olması gereken ancak hasarlı DNA' da görülen hücre siklusunun durması ve hücresel apoptozu önlemektedir. Rb geni faktör E3F transkripsiyonun ayrılmasından sorumludur ve inhibisyonu sonucunda regüle olmayan hücresel proliferasyon oluşmaktadır(3). Bu iki basamak da servikal epitelyal hücrelerde, malign transformasyon için önemlidir .

Akciğer kanseri , dünyada en sık görülen kanser türüdür; tüm kanser olgularının %12, 8' inden ve kanser ölümlerinin %17' sinden sorumludur (4). Etyolojide sigara kullanımı, yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği,

radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler bulunmaktadır (5). Akciğer kanserinin etyolojisinde viral faktörlerin varlığı virusların onkojenik bir kofaktör olabileceğinin kabul edilmesine kadar düşük bir olasılık olarak görülmekteydi (6). Bir DNA virusu olan HPV nin etyolojide rol oynayabileceği ilk defa 1979 da ortaya atılmıştır (7). Sonrasında yapılan birçok çalışmada 1979 ortaya atılan bu görüş verilerle desteklenmiştir (8- 12). Akciğer kanseri tanılı vakaların bronşial aspiratlarında (13), taze akciğer dokusunda (14) , parafin blok akciğer dokusunda (15) HPV gösterilmiştir.

## **I. Serviks Anatomisi**

Serviks, uterus korpustan internal os denilen fibromusküler bir hat ile ayrılmaktadır. Serviksin vajinal bölümü, vajen mukozası ile sarılarak forniksleri meydana getirmektedir (20).

Serviks, uterin kavite ve vajen arasında bağlantıyı sağlayan silindirik görünümde bir yapıdır. İnternal os ile vajen arasında, endoservikal kanal denilen 2-3 cm uzunluğunda geçiş mevcuttur (20). Serviks önde mesane, arkada rektum ile yakın komşuluktadır. Supravajinal bölüm önde mesaneden parametrium ile ayrılır. Posteriora supravajinal bölüm periton ile sarılıdır. Periton posterior vaginal duvar boyunca aşağıya uzanır ve rektum üzerinde dönüş yaparak Douglas (rektoürterin) poşunu oluşturur. Douglas (cul-de-sac) rektum ve uterus arasındaki boşluktur.

Serviks, bağlar ile desteklenir (lateralde kardinal ligaman ve posterolateralde uterosakral ligamanlar). Kardinal ligaman (= Mackenrodt' un transvers servikal ligamanı) serviksin ve üst vaginanın lateralinden lateral pelvik duvarlara uzanır. Uterosakral ligaman, serviks ve üst vaginal fornikslerin posterolateralinden posteriora doğru uzanır. Sakroiliak eklemlerin

önündeki pre-sakral fasyaya yapışır. Kardinal ve uterosakral ligamanlar uterus ve üst vajinayı levator plat'in üstünde tutar.

Serviksin arteriyel damarlanması , uterin arterin desendan dalı ve vajinal arterin servikal dallarından olur. Venöz dönüş arteriyel dolaşımın oluşturduğu ağı takip etmektedir. Lenfatik drenaj primer parametrial, obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf bezlerine olmaktadır. Takiben presakral, iliaka kommunis ve paraaortik lenf bezlerine drene olmaktadır.

Serviksin innervasyonu, presakral pleksusun terminal kısmı olan Frankenhauser Pleksusu' ndan olur. Sinirler, alt uterin segmente üst serviksin her iki yanından girerek iki adet lateral semisirküler pleksus oluştururlar (20).

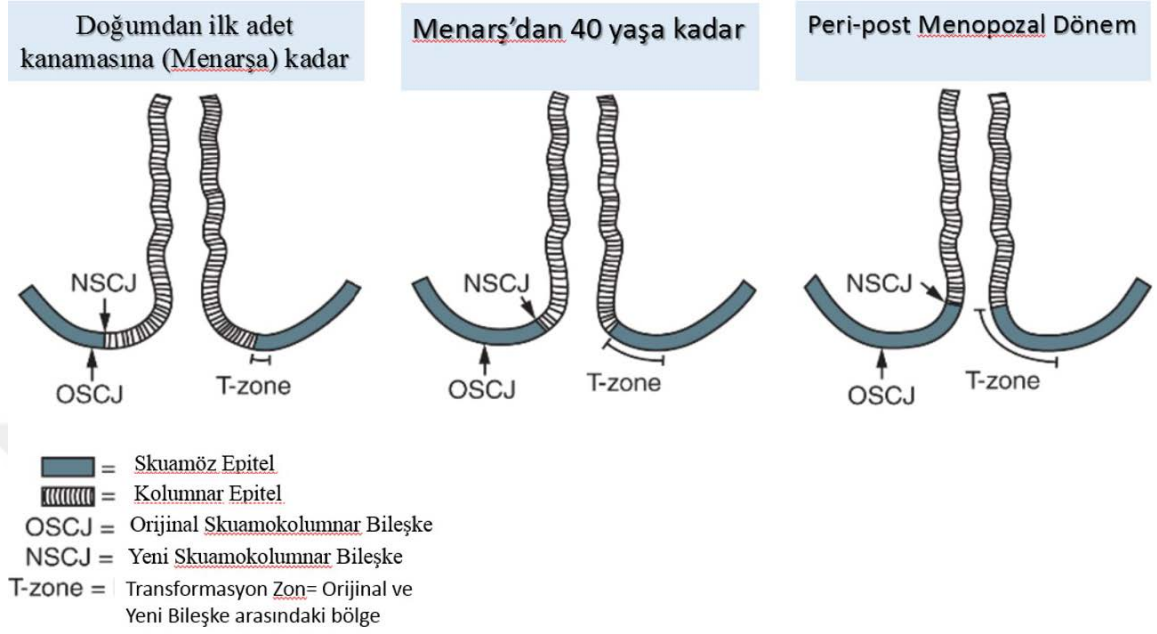
### **I. A. Skuamokolumnar Bileşke ( SKB )**

Servikal mukoza, ektoservikte çok sıralı yassı epitelle döşelidir. Endoserviks ise mukus sekrete eden kolumnar epitelle döşelidir. Bu iki alan arasındaki sınır bölge skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılmaktadır. Ve bu bileşke, yerleşim olarak hormonal etkilere bağlı olarak değişkendir. Bu dinamik kesişim noktasına transformasyon zonu (TZ) denilmektedir.

Pubertede, östrojen etkisiyle kolumnar epitel endoserviksten ektoservikse doğru dışarı çıkar yani eversiyon veya ektropi meydana gelir. Bu durum gebelik sırasında, erken çocukluk döneminde, oral kontraseptif kullanımında da görülmektedir (20). Dışa dönen kolumnar epitel, asidik vajen ortamı ile karşılaştığında, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel tarafından yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın reproduktif yaşamında perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru yerdeğiştirmeye başlar. Postmenopozal kadında skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez. Metaplazi, orijinal SCJ' nin iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (reproduktif dönem , gebelik



sonrası) onkojenlerle karşılaşmak (özellikle HPV) CIN (Servikal intraepitelyal neoplazi) gelişmesinde önemlidir.



Şekil- 1: Transformasyon zonu (20).

## II- Serviks Fizyolojisi

Serviksin primer fizyolojik fonksiyonu mukus sekresyonudur. Mukus, endoservikal bezlerden salgılanmakta berrak veya gri beyaz renktedir. Servikal mukus dolaşımdaki seks steroid hormonların siklik değişiminden etkilenmektedir.

Menstrasyon sonrası dönemde, östrojen etkisiyle bol miktarda sulu ve alkalidir. Ovulasyondan sonra servikal mukus daha az akışkan, daha az miktarda olmaktadır. Gebelik esnasında servikal mukus koyu kıvamlı ve lokositten zengin bir şekilde tıkaç oluşturarak servikal kanalı tıkamakta ve servikal kanal ile dış ortam ile arasında bir bariyer görevi görmektedir.

### **III. Serviks Patolojileri**

#### **III. A. Serviksin Benign Lezyonları**

##### **III. A. a. Servikal Enfeksiyonlar**

Servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların büyük bölümünü etkileyen yaygın bir jinekolojik hastalıktır. Akut servisit etyolojisinde, servisin glanduler epitelini tutan N.Gonorrhoeae, C.Trachomatis ve skuamöz epiteli tutan trikomonas, kandida ve HSV (Herpes simpleks virüs) yer almaktadır (16).

Kronik servisit, genellikle histopatolojik bir tanıdır. Mikroskopik olarak dokuda plazmositler ve seyrek polimorfonükleer lökositlerin meydana getirdiği subepitelyal hücre infiltrasyonu görülür.

Klinikte pürülan, kötü kokulu akıntı, ödemli ve hiperemik serviks, kontakt kanama ve servikal hareketlerde ağrı saptanır. Bakteriyel vajinozis sıklıkla servisite eşlik edebilmektedir (16).

##### **III. A. b. Endoservikal Polipler**

Serviksin en sık rastlanan benign neoplazileridir. Erişkin kadınlarda % 2-5 sıklıkla görülür. Malign transformasyon nadirdir (%0.2-1.5) (20). Sıklıkla asemptomatik olmakla beraber metroraji, postmenopozal kanama ve postkoital kanama ile karakterize olabilmektedirler.

##### **III. A. c. Naboth Kistleri**

Transformasyon zonunda bulunan endoservikal gland ağzlarının tıkanması, sekresyonların birikimine yol açar. Sonuç olarak muayene sırasında gözlenebilen sarı, beyaz çok sayıda kistler olarak karşımıza çıkabilirler. Naboth kistleri için ek tedaviye gerek yoktur.

### **III. B. Serviksin Premalign Lezyonları**

#### **III. B. a. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)**

Serviks kanseri, bir zamanlar kadınlarda görülen en sık kanserdi. Elli yıl önce Birleşik Devletler’ de istatistikler bu durumu desteklemekteydi (1). Fakat Papanicolaou sitolojik tarama tekniklerinin kullanılmaya başlaması ile invaziv tümör sıklığı dramatik olarak düşüşe geçmiştir (18). Buna karşın prekürsör lezyon olan servikal intraepitelyal karsinom insidansı hızla artmıştır. Bu durum erken evrede prekanseröz lezyonun Pap smear ile tanınabilmesine bağlanmıştır (17).

Servikal skuamöz hücreli karsinomların büyük bir bölümü, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak adlandırılan prekürsör epitelyal değişikliklerden köken almaktadır (19). Makroskobik olarak bir değişiklik gözlenmeden önce sitolojik inceleme ile skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) saptanabilmektedir. Bu kadınların izleminde, prekanseröz epitelyal değişikliklerden karsinom gelişimi için gerekli süre yaklaşık olarak yirmi yıldır.

CIN olarak tanımlanan prekürsör lezyonlar transformasyon bölgesindeki human papilloma virus (HPV) enfeksiyonunun tipine ve diğer evsahibi faktörlere bağlı olmak üzere düşük dereceli CIN olarak başlayabilir ve yüksek dereceli CIN’ e ilerleme gösterir ya da başlangıçtan itibaren yüksek dereceli CIN şeklindedir.

Histolojik olarak prekanseröz değişiklikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

CIN I: Hafif displazi epitelin alt 1/3 kısmında

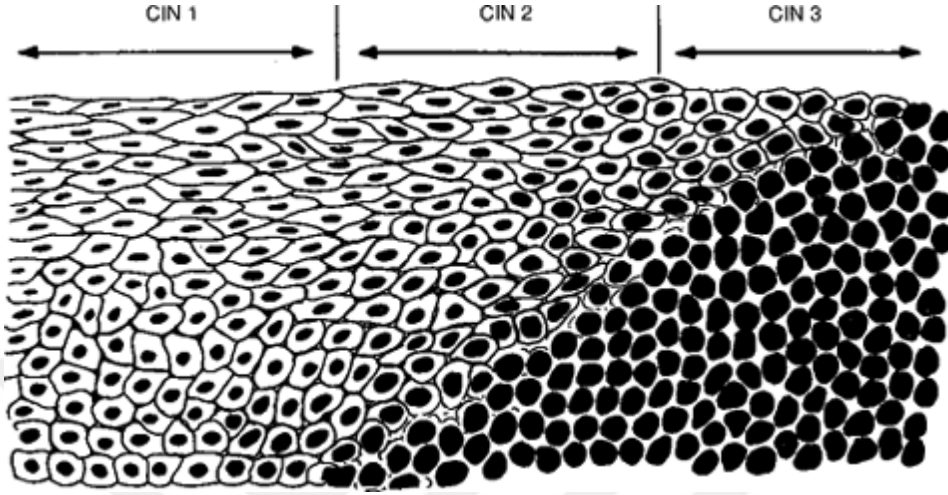
CIN II: Orta derecede displazi epitelin 2/3 kısmında

CIN III: Şiddetli displazi ve karsinoma in situ

CIN I, epitelin yüzeysel tabakalarında izlenen koilositik değişikliklerle karakterizedir. Koilositoz, virüsün sitopatik etkisi sonucu oluşan perinükleer çentiklenmeye verilen isimdir. Bu değişikliklere neden olan virus HPV dir.

CIN II ‘ de displazi daha ciddi boyuttadır ve epitelin çoğu tabakası olaya katılmıştır. Bundan sonraki basamak CIN III’ tür ve hücre ve nükleer hacimde daha büyük değişiklikler ve anormal mitozlar vardır. Bu değişiklikler,

epitelin tüm tabakalarını tutmuştur ve matürasyon yokluğu ile karakterizedir. Karsinoma in situ aşamasından sonra invaziv kanser aşaması gelmektedir.



**Şekil 2:** Hücre dizilişi ve yapı bozukluğunun CIN'lerin derecesiyle ilişkisi (75).

Neonatal dönemde skuamokolumnar bileşke (SKB), ektoserviste lokalizedir. Puberte, gebelik, menopoz ve hormonal stimulasyon ile dinamik olarak değişmekle beraber nadiren eksternal os üzerinde bulunmaktadır. Menarşta laktobasillerin glikojene etkileri sonucu vajinal Ph düşmesiyle kolumnar hücreler metaplaziye uğrarlar (22).

Skuamöz metaplazi orjinal SKB' den, fizyolojik olarak aktif SKB' ye ilerler. Çoğu vakada CIN' in , SKB' de TZ' da ve tek bir noktada geliştiği kabul edilir (23). Metaplazik hücrelere sahip tüm SKB onkojenik faktörlere daha duyarlıdır. Bu nedenle CIN en sık metaplazinin sık görüldüğü menarj ve gebelik sonrası dönemde görülür. Erken yaşta cinsel ilişki ve gebeliğin, servikal kanser için bilinen risk faktörleri olduğunu açıklayabilir.

Servikal intraepitelyal neoplazi için tanımlanan risk faktörleri invaziv lezyonlardakine benzemektedir.

Birleşik Devletlerde servikal kanser için ortalama tanı yaşı kırklı yaşların ortalarına doğrudur. Daha yaşlı kadınlardaki HPV enfeksiyonu daha kalıcıdır.

HPV pozitif kadınlar için sigara kullanımı, servikal kanser riskini arttırmaktadır. Nikotin ve onun metabolitleri, HPV' nin oluşturduğu hücresel dönüşüm ve neoplaziye destek olmaktadır. Sigara içiyor olmak ve yüksek miktarda kullanmak etyolojik olarak rol oynamaktadır (24 - 27 ).

Erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel partner ve cinsel partnerin çok sayıda cinsel partneri olması (28) gibi davranışların risk faktörü olduğu bir çok epidemiyolojik çalışmayla kanıtlanmıştır. Bu davranış şekilleri onkojenik HPV enfeksiyonu riskini arttırmaktadır.

İmmünesupresif hastalarda daha yüksek CIN oranları vardır. HIV ile enfekte kadınlarda %60 anormal sitolojik Pap smear ve bunların %40' ında kolposkopik displazi vardır (29).

Çalışmalar arasında farklılıklar olmasına rağmen CIN I lezyonlarının %50- 60' ı regresyona uğrar, %30 devam eder ve %20' si de CIN III' e progrese olur. Bunlardan sadece % 1-5' i invaziv kansere dönüşür (21).

Düşük gradeli bir lezyonda HPV saptanmıyorsa ya da yüksek riskli HPV yoksa bu lezyonun invaziv kansere progrese olma ihtimali düşüktür (30). Orta ve yüksek riskli HPV subtiplerinin etyolojide rol aldığı düşük gradeli lezyonlarda progresyon yaklaşık %9 olguda gerçekleşir (21, 30 ).

### **III. C. Serviks Kanseri**

Serviks kanseri, ABD' de üçüncü sıklıkla saptanan jinekolojik kanserdir. Servikal kanser uterin korpus ve over kanserine göre daha düşük mortalite insidansına sahiptir. Ancak tarama ve önleme programı olmayan gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri ikinci en sık ( 100 bin de 17 ) kanser ve kansere bağlı ölüm sebebidir ( 100 bin de 9,8 ). Son 50 yılda tarama programları ve HPV aşısı sayesinde insidans ve mortalitede %75

düşüş gerçekleşmiştir. ABD' de 2000- 2004 verilerine göre bir kadının hayat boyu serviks kanseri olma ihtimali % 0,76' dır. Ortalama tanı yaşı 48' dir (40).

HPV, serviks kanser kanseri gelişiminde rol oynayan başlıca etyolojik faktördür. Serviks kanseri vakalarının % 99,7' sinde HPV saptanmıştır (39).

Serviks kanserinin iki major histolojik tipi vardır; adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom. Preinvaziv lezyonlarla benzer risk faktörlerine sahiptirler.

- Erken yaşta başlayan cinsel aktivite
- Multipl seksüel partner- Tek partner ile karşılaştırıldığında, iki partnerde risk iki kat; altı veya daha fazla partnerde ise yaklaşık üç katına çıkmaktadır (37).
- Yüksek riskli seksüel partner- multipl seksüel partneri olan veya bilinen HPV enfeksiyonu olan seksüel partnere sahip olmak.
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsüne sahip olmak (Klamidya trachomatis veya genital herpes gibi)
- Vulvar veya vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü olmak
- İmmunsupresyon
- İlk doğumda genç yaşta olmak (20 yaş ve altı) ve artmış parite (3 ve daha fazla term doğum ) (37) .
- Düşük sosyoekonomik statüde olmak yine servikal kanser için artmış riskle ilişkilidir.
- Oral kontraseptif kullanımının da serviks kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir. 24 epidemiyolojik araştırmanın dahil edildiği bir analize göre invaziv kanser riski oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça artmaktadır. (> 5 yıl kullanmak ile hiç kullanmamak : relatif risk (RR) 1.90, %95 güvenlik aralığı 1.69-2.13) . Kullanım durduğunda risk azalmakta; 10 yıl veya daha uzun sürede kullanmamak hiç kullanmamaya eşdeğer olmaktadır (37). Bazı çalışmalar, oral kontraseptif kullanımıyla adenokarsinom gelişimi arasında

daha güçlü bir ilişki olduğunu savunurken bazıları da benzer risk artışına sebep olduğunu savunmaktadır (38).

### **III. C .a. Patogenez**

Servikal kanser gelişiminde dört basamak vardır (39):

1. Servikal transformasyon zonundaki metaplastik epitelde onkojenik HPV enfeksiyonu
2. HPV enfeksiyonunun persistansı
3. Epitel hücrelerinin topluca persistan viral enfeksiyondan prekansere dönüşümü
4. Karsinom gelişimi ve bazal membran invazyonu

Genital sistemde HPV enfeksiyonu oldukça yaygındır ancak servikal kanser gelişimi enfekte kadınlar içinde küçük bir kısımda görülür. Seksüel aktif kadınların %75-80' lik kısmı hayatları boyunca HPV ile enfekte olmaktadır. HPV enfeksiyonu sonrası prognoz servikal kanser dışında anogenital siğiller; vulva, vajen, anüs ve penis kanseri olabilmektedir (40).

Serviks kanserinin iki ana histolojik alt tipi vardır. ABD için 2001 ile 2004 arasındaki verilere göre görülme sıklıkları tabloda gösterilmiştir (Tablo-1).

Son yıllarda invaziv adenokarsinom insidansında özellikle genç kadınlarda olmak üzere artış olmuştur. Bu durumu açıklayabilecek teoriler arasında spesifik HPV – 16 ve 18 gibi skuamöz kanserden daha çok adenokarsinom etyolojisinde var olan HPV tipleriyle enfeksiyon sıklığı yer almaktadır (43).

Nöroendokrin veya küçük hücreli kanserler, serviksin nadir görülen maliniteleridir. Rabdomyosarkom adolesanlarda ve genç kadınlarda nadir görülebilen serviks tümörleridir.

**Tablo -1:** Servikal kanser histolojik tipleri (41).

Skuamöz Hücreli karsinom %69
Büyük hücreli, keratinize skuamöz hücreli karsinom
Büyük hücreli,non- keratinize skuamöz hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Papiller skuamöz ve transizyonel hücreli karsinom
Lenfoepitelyoma –like karsinom
Adenokarsinom %25
Müsinöz ,endoservikal varyant
Müsinöz, intestinal tip
Müsinöz, adenoma malignum
Müsinöz, villoglanduler adenokarsinom
Endometrioid tip
Berrak hücreli karsinom
Papiller seröz tip
Mezonefrik tip
Adenoskuamöz karsinom
Adenoid kistik karsinom
Nöroendokrin (karsinoid, küçük hücreli, büyük hücreli)
Andiferansiye karsinom
Epitelyal ve mezenkimal mikst tip tümör

### III. C. b. Klinik Tablo

Erken evre serviks kanseri sıklıkla asemptomatiktir. Bu durum tarama programlarının önemini tekrar vurgulayan bir husustur. Görülen en sık semptomlar düzensiz ara kanamalar ve postkoital kanamadır (44).

İleri evre kanseri olan hastalar pelviks veya sırt ağrısı şikayeti ile başvurabilirler. Bağırsak veya üriner semptomlar; hematüri, hematokezya,



vajinal idrar veya gayta pasajı nadir görülmekle beraber, ileri evre hastalığı işaret etmektedir.

### **III. C .c. Tanı yöntemleri**

#### **Fizik muayene**

Şüpheli semptomları olan kadınlara pelvik muayene yapılmalıdır. Spekulum muayenesi ile serviksin vizualizasyonu ile normal görünümlü bir serviksten serviksi tamamen kaplayan bir tümör saptanabilir. Yüzeiden kabarık, flajil veya kondilom görünümü olan herhangi bir lezyondan önceki benign servikal sitoloji sonucuna aldirmeden biyopsi yapılmalıdır (45). Biyopsi gerektirmeyen tek servikal lezyon nabothi kistleridir.

Serviks kanseri, genellikle transformasyon zonundan kaynaklanır. Lezyon, ektoservikal ekzofitik tümörler veya endoservikal infiltrasyon olduğunda yüzeiel ülserasyon şeklinde görülür. Endofitik tümörler ise 'fıçı serviks' şeklinde adlandırılan büyümüş bir servikse neden olurlar. Adenokarsinomların yaklaşık yarısı ekzofitik gelişim gösterir; geri kalanları ise serviksi diffüz olarak büyütür veya ülser eder. Yaklaşık %15' lik kısım ise endoservikal kanal içinde gözle görülemeyen lezyonlar şeklinde varolurlar.

#### **Servikal sitoloji**

Serviks kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık olarak yarısı uygun şartlarda tarama programlarına katılmamaktadır. İnvaziv serviks kanseri olanların ise yaklaşık olarak yarısı hiç Pap test yaptırmamış; %10' u ise son 5 yıl içinde yaptırmamıştır. Sitoloji taramasına ilişkin 12 olgu- kontrol çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde; Pap test ile yapılan tarama invaziv serviks kanseri riskinde azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur. (göreceli risk: 0,35; %95 GA 0,30- 0,41). Pap test ile ilgili yapılmış randomize bir çalışma bulunmamakta ancak çeşitli ülkelerde yapılan gözlemsel çalışmalara göre tarama servikal kanser insidansını ve mortaliteyi azaltmaktadır (46).

İmmunkompetan, asemptomatik bir kadında farklı klavuzlara göre de servikal kanser taramasına 21 yaşında başlanması önerilmektedir.

21 yaşından önce invaziv serviks kanseri son derece nadirdir ve bu yaş grubunda tarama yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Preinvaziv lezyonlar için yapılan gereksiz tedaviler servikal stenoz, preterm doğum ve prematür membran ruptürüne sebep olabilmektedir.

Otuz yaş öncesi kadınlara sadece Pap test ile tarama önerilmektedir. Çünkü bu yaş aralığında gereksiz yere geçici HPV pozitiflikleri saptanmaktadır. Randomize çalışmalara göre, 30 yaş altında saptanan HPV enfeksiyonları gereksiz kolposkopi işlemlerine sebep olmaktadır (49).

Otuz yaş ve üstünde HPV enfeksiyonu daha sıklıkla persistan olma eğilimindedir dolayısıyla daha sık olarak preinvaziv lezyona progrese olabilmektedir .

**Tablo- 2:** Servikal kanser tarama önerileri (47- 49).

	Başlangıç Yaşı	Sonlandırma Yaşı	Tarama testi ve sıklığı	
			21-29 yaş	> 30 yaş
<b>ACS/ASCCP ASCP (2012)</b>	21	65	Pap test 3 yıl	Ko-test (Pap test ve HPV testi) 5 yıl aralarla
<b>ASCCP/SGO (2015)</b>	21		Primer HPV testi > 25 yaş 3 yıl	Primer HPV testi 3 yıl
<b>USPSTF (2012)</b>	21	65	Pap test 3 yıl	Pap test 3 yıl veya; Ko- test, 5 yıl

<b>ACOG</b> (2012)	21	65	Pap test 3 yıl	Ko- test, 5 yıl
<b>ACP</b> (2015)	21	65		Ko- test, 5 yıl

**ACS:** American Cancer Society

**ASCCP:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

**ASCP:** American Society for Clinical Pathology

**SGO:** Society of Gynecologic Oncology

**USPSTF:** United States Preventive Services Task Force

**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**ACP:** American College of Physicians

Fakat aşağıdaki risk faktörlerinden biri varsa daha sık takip uygundur:

- HIV enfeksiyonu olanlar
- Bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar
- DES (diethylstilbestrol) mazuryeti olanlar

Genel olarak 65 yaş üstü grupta aşağıdaki kriterleri sağlayanlarda tarama bırakılabilir:

- Risk faktörü yoksa (anormal test sonucu öyküsü, sigara içme öyküsü, HPV öyküsü, yeni cinsel partner, immunsupresif, in utero diethylstilbestrol öyküsü)
- Yeterli tarama programı uygulanmış olması : iki negatif ardışık ko-test veya üç negatif Pap test olması (Son 5 yıl içinde)
- Yüksek grade displazi ve daha kötü sonuç öyküsü yoksa

### **Servikal biyopsi ve kolposkopi**

Servikal biyopsi malinite şüphesi varlığında, tam bir evreleme prosedürü veya ilk değerlendirmenin bir parçası olarak yapılabilir. Büyük ve

malign olması muhtemel servikal lezyonu olan bir kadına serviks biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi, lezyonun en şüpheli görülen yerinden alınmalıdır ancak nekrotik alanlardan kaçınılmalıdır. Çünkü; bu alanlardan alınan biyopsiler sıklıkla tanısız olmamaktadır. Normalden geniş ve sert kıvamlı serviks olan hastalardan servikal sitoloji sonucu normal olsa bile, biyopsi yapılmalı ve endoservikal kanal küretajı uygulanmalıdır.

Kolposkop, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında bulunmuştur. Hinselman, basit palpasyon ve doğrudan bakarak serviks kanserinin tanısının zor olduğunu fark edip, kuvvetli bir ışık kaynağı ve görüntüyü büyüten optik gereçlerle serviksteki ufak değişikliklerin bile görülebileceğini düşünmüş ve Alman literatürüne geçen yazılarında, ileriki tarihlerde prekanseröz ve kanseröz lezyonların klasik bulguları olarak kabul edilecek görünümünden söz etmiştir. Bu gereç yıllar geçtiği halde temel anlamda fazla değişmedi. Modern cihazlarda 6-40 kat büyütme, ayrıca vasküler yapıların daha detaylı olarak görülmesini sağlayan yeşil filtre ve fiber optik ışık kaynakları bulunmaktadır. Gözle görülür lezyonu olmayan ancak semptomatik kadınlara (anormal servikal sitoloji veya kanama gibi) kolposkopi uygulanmalıdır.

### **Tedavi ve Yönetim**

Servikal lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra, histolojik tanıya göre uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilité isteği, lezyonun histolojisi tedavi seçimini belirler. Pek çok tedavi seçeneği vardır. Servikal intraepitelyal neoplazilerde řu tedavi seçenekleri kullanılır:

Gözlem

Ablatif tedaviler (kriyoterapi, elektrokoterizasyon, lazer vaporizasyon)

Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)

Soğuk konizasyon

Histerektomi

## **IV. Sitolojik Sınıflama Sistemleri**

Papanicolau Sistemi

Displazi / CIN Sistemi

Bethesda Sistemi

### **IV.A.Papanicolaou Sistemi**

Class I: Normal

Class II: İnflamatuar atipi

Class III: Displazi

Class IV: Karsinoma in situ

Class V: İnvaziv karsinom

### **IV. B. CIN Sistemi**

CIN 1: Hafif derecede displazi

CIN 2: Orta derecede displazi

CIN 3: Şiddetli displazi

### **IV. C. Bethesda Sistemi 2014**

Servikal sitoloji raporunun terminolojisi 1988' de Bethesda Sistemi tarafından standardize edilmiştir. Bu sistem, sonrasında defalarca revize edilmiştir. Güncel olarak en son 2014' te yayınlanmıştır. Human papilloma virus (HPV) testi de servikal kanser taramasına eklenmiştir (33, 34, 35).

Servikal sitoloji sonuçları, HSIL hariç kesin tanı ve ya tedaviyi başlatmak için kullanılmaz. Sadece serviks kanseri gelişimi için artmış risk ile ilişkili hücresel anormallikleri yansıtır. Sonuçlar kolposkopi veya servikal biyopsi gibi ileri tetkiklere yönlendirmede kullanılır.

Öncelikte spesmenin türü belirtilir. (Pap test veya sıvı bazlı sistem gibi) . Sonrasında alınan örneğin yeterliliği belirtilir. Kan ve enfeksiyon bulunması yeterliliğini belirleyebilir veya örnek yetersiz kabul edilir.

Değerlendirme için yeterli olması için yeterli miktarda skuamöz hücre bulunması gerekmektedir. Klasik örneklerde 8- 12 bin hücre gereklidir.

Sıvı tabanlı sistemlerde, 5 bin civarında skuamöz hücre gereklidir. Minimum 10 endoservikal veya skuamöz metaplastik hücre bulunmalıdır. Epitelyal hücrelerin %75 ve ya daha fazlası değerlendirilemiyorsa örnek yetersiz kabul edilir. Daha sonra sonuç raporunda genel kategorilerin hangisinde olduğu belirtilir:

- İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif
- Epitelyal hücre anormalliği
- Diğer (31).

Otomatik bir cihaz kullanıldıysa türü ve yapılan testin yöntemi de belirtildikten sonra dördüncü kısımda vajinal hücre değişiklikleri değerlendirilir. Değişiklikler hastanın yaşına ve hikayesine uygundur, uygun değildir veya değerlendirme yapılamadı şeklinde raporlanır.

**Tablo-3:** Bethesda Sistemi 2014.

<b>Skvamöz Hücre</b>
<b>Atipik skuamöz hücreler</b>
· ASC-US · ASC-H
<b>LGSIL</b>
· HPV / hafif displazi / CIN-1
<b>HGSIL</b>
· CIN-2 · CIN-3 · CIS
<b>Invazyon şüphesi uyandıran özellikler</b>
· Skvamöz hücreli karsinoma
Glandüler Hücre
<b>Atipik glandüler hücreler</b>

<ul style="list-style-type: none"><li>· Endoservikal hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</li><li>· Endometriyal hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</li><li>· Glandüler hücreler (NOS veya açıklayıcı bilgi)</li></ul>
<b>Atipik glandüler hücreler</b>
Daha çok neoplaziyi destekleyen endoservikal hücreler Daha çok neoplaziyi destekleyen glandüler hücreler Endoservikal adenokarsinoma in situ
<b>Adenokarsinoma</b>
<b>Başka şekilde belirtilmeyenler</b>

**ASC-US** : Önemi değerlendirilemeyen atipik skuamöz hücreler

**ASC-H** : Yüksek dereceli - SIL dışlanamayan lezyon

**CIN**: Servikal intraepitelyal neoplazi

**LSIL**: Low – grade skuamöz intraepitelyal lezyon

**HSIL**: High – grade skuamöz intraepitelyal lezyon

**HPV**: Human papilloma virüs

Servikal sitoloji, 1941’ de Papanicolaou (Pap) Smear’ ın tanınmasıyla serviks kanseri ve premalign lezyonların taranması için standart yöntem haline gelmiştir (32). Sıvı bazlı yayma (thin prep) yöntemi, tekniğin son zamanlarda modifiye edilmiş halidir.

### **ASC- US (Önemi değerlendirilemeyen atipik skuamöz hücreler)**

En sık gözlenen servikal sitolojik anormalliktir. Yaş aralığı 30-64 olan 965,360 servikal sitoloji spesmeninin dahil edildiği bir çalışmada % 2, 8 sıklıkla izlenmiştir (37). Basit reaktif değişikliklerden farklı olarak anormallik barındıran ancak skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak adlandırılmayan hücrelerdir. Sitoloji sonucu ASC-US şeklinde sonuçlanan bir hastanın yönetiminde ASCCP klavuzuna göre (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) iki seçenek vardır:

- Bir yıl içinde sitolojinin tekrarlanması ve normal çıkarsa rutin takip; normal çıkmazsa ise kolposkopik değerlendirme yapılması
- HPV Testi yapılması, negatif çıkarsa 3 yılda bir ko- test ile takip; pozitif çıkarsa kolposkopik değerlendirme yapılması

### **ASC- H (Yüksek dereceli - SIL dışlanamayan lezyon)**

H-SIL düşündürülen veya onları taklit eden hücreler. Servikal sitoloji sonuçlarında % 0,17 sıklıkla gözlenir (37). Bu hastalar kolposkopik olarak değerlendirilmelidir. HPV testi önerilmemektedir çünkü ASC-H yüksek oranda HPV pozitifdir. Ve sonuçlar yönetimi değiştirmemektedir (50). Kolposkopi yapıldığında; negatif ECC (endoservikal kanal küretajı) ile beraber değerlendirmenin yeterli olduğunu gösterir; eğer bunlar sağlanamıyorsa diagnostik eksizyonel prosedür uygulanmalıdır.

### **Low – grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)**

İkinci en sık gözlenen sitoloji sonucudur. HPV enfeksiyonuna bağlı hücresel değişiklikler ve muhtemelen histolojik olarak CIN 1. Servikal sitoloji sonuçlarında % 0,97 sıklıkla gözlenir (37). Profesyonel organizasyonlar, 25 ile 29 yaş arasındaki gruba sadece sitoloji ile tarama önerirken , 30 yaş üstü gruba tarama sırasında HPV testi de önermektedir. 25 ile 29 yaş arası grupta kolposkopi yapılmalıdır.

Bu önerilerden yola çıkarak LSIL yönemi 30 yaş ve üstü grupta ;

- HPV negatif ise; önerilen yaklaşım bir yıl içinde HPV servikal sitoloji ko-test yapılması ve sitoloji sonucu normal ve HPV negatif ise bu şekilde 3 yılda bir tarama yapılması şeklindedir. Eğer HPV testi pozitif olursa veya sitoloji sonucu anormal çıkarsa kolposkopi yapılmalıdır. Alternatif olarak HPV negatif LSIL olan bir hastaya doğrudan kolposkopi yapılabilir.
- HPV pozitif ise veya bilinmiyorsa; kolposkopi yapılmalıdır.



### High – grade skuamöz intraepitelyal lezyon ( HSIL )

HPV enfeksiyonuna bağlı hücresel değişiklikler ve muhtemelen histolojik olarak CIN 2 veya CIN 3. Servikal sitoloji sonuçlarında % 0,21 sıklıkla gözlenir (37). Hastaların çoğu yüksek riskli HPV pozitifdir (%89-97). HPV testi negatif olsa bile yüksek grade intraepitelyal neoplazi veya invaziv kanser riskini azaltmaz (51). Yönetiminde iki strateji seçeneği mevcuttur:

- Kolposkopi
- Alternatif olarak kolposkopi yapılmaksızın LEEP (loop electrosurgical excision procedure) uygulanabilir. Bu seçenek hızlı tanı ve tedavi imkanı sunar. LEEP, 24 yaş altı ve gebe hastalara önerilmemektedir.

### Skvamöz hücreli karsinom

100 bin' de 4, 5 sıklıkta olacak şekilde sitoloji sonucunda gözlenir (37 ).

### Atipik Glandüler hücreler (AGC)

Endoservikal, endometrial, veya sınıflandırılmayan . Sitolojide AGC bulunan kadınlarda yüksek gradeli skuamöz veya glandüler anormali bulunma ihtimali artmaktadır. Yönetimde, hastalara kolposkopi ve ECC uygulanmalı ve eğer 35 yaş üstündeyse ve endometrial neoplazi riski varsa endometrial örnekleme yapılmalıdır.

**Tablo 4** : Anormal servikal sitoloji sonuçlarının neoplazi riskleri (38).

Servikal sitoloji	İnsidans (%)		
	CIN2 +	CIN3 +	Servikal kanser
Negatif	0,68	0,26	0,025
ASC-US	6,9	2,6	0,18
•HPV pozitif	18	6,8	0,41
•HPV negatif	1,1	0,43	
LSIL	16	5,2	0,16
•HPV pozitif	19	6,1	

•HPV negatif	5,1	2,0	
ASC-H	35	18	2,6
HSIL	69	47	7,3
Atipik Glanduler hücreler	13	8,5	2,7
Skvamöz Hücreli Kanser	84	84	68

**ASC-US** : Önemi değerlendirilemeyen atipik skuamöz hücreler

**ASC-H** : Yüksek dereceli - SIL dışlanamayan lezyon

**CIN**: Servikal intraepitelyal neoplazi

**LSIL**: Low – grade skuamöz intraepitelyal lezyon

**HSIL**: High – grade skuamöz intraepitelyal lezyon

**HPV**: Human papilloma virüs

## V. Human Papilloma Virus (HPV)

En sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. HPV virusunun; epitelyal malignitelerle etyolojik ilişkisi, özellikle anogenital (serviks, vajina, vulva, penis, anal) ve orofaringeal kanserlerle gösterilmiştir.

Papillomavirus ailesinden olan HPV; ikozedral yapıda, zarfsız, 55 nm boyunda 72 kapsomerli bir DNA virüsüdür. Sayısız HPV genotipi mevcuttur ve bunların kanserojenik etkileri değişkendir.

- Yüksek riskli HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 60
- Düşük riskli HPV: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81

HPV 16 ve 18, serviks kanseri olgularının büyük bir çoğunluğunda izole edilen tiplerdir; tip 16 hastaların % 50' sinde saptanmaktadır (52).

Yaşam boyu HPV bulaş riski %80' lere kadar ulaşabildiği; yaklaşık %90' ının 2 yıl içinde kaybolduğu, %5-%10' luk bölümünün ise persiste hastalığa neden olabildiği bildirilmiştir. HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarının hepsi kansere progrese olmamaktadır. Çoğu HPV enfeksiyonu geçici olup, serviks epiteline hiçbir değişikliğe neden olmaz veya sıklıkla spontan olarak düzelen

düşük grade' li intraepitelyal lezyonlara yol açar. Yüksek grade' li lezyondan invaziv kansere progresyon 8-12 yıl alır (60).

HPV enfeksiyonunun , orofaringeal skuamöz hücreli kanserlerinin bazı formlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli HPV tipleriyle enfeksiyon, oral kavite ve orofarinks kanseri riskinde dört kat risk artışıyla ilişkilidir (53).

Anal kanal kanseri ile HPV ilişkisi serviks kanseriyle benzerdir. HPV tip 16 anal kanal kanseriyle en sık ilişkili olan tiptir (54).

HPV enfeksiyonu, penis kanseri için de risk faktörüdür. Bir olgu kontrol çalışmasında; 67 penis kanseri olgusunun 33' ü HPV pozitif, 33 kişinin de % 70' i HPV 16 ile enfekteydi (55).

#### **V. A. Moleküler Patogenez**

HPV genomu, genom regülasyonu ve hücre transformasyonu için altı erken protein (E) , iki geç protein (L) kodlar. Malign süreçten sorumlu en önemli iki protein E6 ve E7 dir. Moleküler düzeyde, p53 ve retinoblastoma (Rb) ile etkileşime girerek hücreleri transformasyona uğratırlar (56).

Normal bir hücrede; p53, mitozda G0 / G1 fazından S fazına geçişi kontrol ederek hücre bölünmesi sırasında negatif regülatuar rol oynar. Ayrıca kromozomal hasar olduğunda, DNA tamir mekanizmalarını uyarmaktadır. E6 ile p53 bağlandığında p53 indirgenmekte, kontrolsüz hücre çoğalması gerçekleşmekte yani anti- apoptotik etki oluşmaktadır. Dolayısıyla, DNA tamiri olmaksızın kromozomal mutasyonu olan hücrelerin çoğalması gerçekleşmektedir.

Rb proteini, DNA hasarı olan hücrede apoptozisi indükleyerek etkisini göstermektedir. Rb proteininin bir başka rolü E2F transkripsiyon faktörüne bağlanarak mitozu inaktive etmektir. E2F , siklin fonksiyonlarını ve DNA sentezini kontrol eder. E7, Rb proteinine bağlandığında siklin A ve dolayısıyla mitozu stimüle eder. Kontrolsüz hücre çoğalması ve genomik instabilite, muhtemelen malign süreçse sebep olur (59).

İnsan keratinosit hücre kültürleri ve tümör hücre serileri , HPV E6 ve E7 proteinlerinin ölümsüzleştirme ve transformasyon işlemlerinde rol aldığını göstermiştir (61, 62).

### **V. B. HPV Testleri**

Moleküler biyoloji , HPV saptanmasına olanak tanımıştır. HPV testi iki ana kategoriye ayrılır (63):

#### **V. B. a. HPV DNA Testi**

Servikal sitolojiye HPV DNA testinin eklenmesi, serviks kanserinin prekürsör lezyonlarının saptanma sensitivitesini arttırmıştır. Ancak spesifiteyi azaltmakta, gereksiz kolposkopiye yönlendirmektedir. FDA onaylı birkaç tane HPV DNA testi mevcuttur. Hybrid Capture 2 (HV2), Cervista, ve PCR bazlı Cobas 4800 test.

#### **V. B. b. HPV RNA Testi**

Doğrudan E6 ve E7 RNA ekspresyonunu saptayarak HPV DNA testine göre daha spesifik ve sensitif bir methoddur.

### **V. C. HPV Aşılı**

Bivalan , kuadrivalan ve son olarak 9- valan olmak üzere FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi) onaylı üç adet HPV aşısı bulunmaktadır. Kuadrivalan HPV aşısı tip 6, 11, 16 ve 18' e etkilidir. L1 kapsid proteinbazlı virüs benzeri parçacıkları içerir. Bivalan HPV aşısı ise tip 16 ve 18' e karşı etkilidir. Aşılar rekombinant protein ekspresyonu yöntemi ile üretilir ve virüs DNA' sı içermezler. Rekombinant virüs- benzeri parçacıklar (VLP), gerçek virionlardan morfolojik olarak ayırt edilemezler ve böylece konakta humoral immün yanıtı neden olurlar. HPV aşısı, enfeksiyonun kendisinden daha fazla immün yanıtı neden olur. Bunun en önemli nedeni, HPV enfeksiyonun viremiye neden olmadan epitele sınırlı kalması, aşının ise sistemik olarak immün yanıtı neden olmasıdır (64). Her üç aşı sonrası antikor düzeyleri istenen seviyelerde izlenmiştir.

Her üç aşının da 6 aylık zaman dilimi içinde 3 doz uygulanması önerilmektedir. HPV aşısı ile aşılanmış kadınlarda servikal kanser tarama

protokolü değiştirilmez. İmmünize olmamış kadınlardaki gibi yapılması önerilmektedir.

## **VI. Akciğer Kanseri ve HPV**

HPV insanlarda kansere sebep olan en önemli virustür ve insanlarda görülen kanserlerin %15-20' sinde onkojenik HPV tipinin rol oynadığı düşünölmektedir.

Skuamöz hücreli akciğer kanseri etyolojisinde HPV' nin rolu ilk olarak 1979' da ortaya atıldı (7). Birçok çalışmayla HPV Tip 16, 18, 31, 33 gibi onkojenik tiplerin bronkopulmoner karsinomla ilişkisi gösterilmiştir (76). Çeşitli yayınlarda HPV-DNA varlığının sıklığı farklılık göstermektedir. Yine de serviks kanserinde olduğu gibi HPV Tip 16 ve 18 akciğer kanserinde en sık saptanan tiptir (77, 78). HPV enfeksiyonu ve metaplazi, akciğer dokusunun tümörogenize duyarlılığını arttırmaktadır (81). Onkojenik mekanizma, serviks kanserindeki gibi hücre siklus mekanizmasına E6 ve E7 onkoproteinleri aracılığıyla müdahale ederek p53 ve Rb proteinlerinin tümör supresif etkilerini bozarak gerçekleşmektedir (79, 82, 83).

Serviksteeki gibi HPV; oral kavite, özofagus, sinonazal sistem, larinks ve bronşlar gibi başka mukozal dokularda da skuamöz hücreli kanserogeneze rol almaktan sorumlu tutulmaktadır (80).

Akciğer kanseri tanılı vakaların bronşial aspiratlarında (13, 84), taze akciğer dokusunda (14, 85, 86, 87), parafin blok akciğer dokusunda (15) HPV gösterilmiştir.

Bu çalışmada, serviks kanserinin etyolojinde rol oynayan bir DNA virusu olan HPV' nin akciğer kanserinin etyolojisinde de rol oynadığının gösterilmesi nedeniyle akciğer skuamöz kanserli erkeklerle evli kadınlarda servikal preinvaziv lezyon ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine herhangi bir sebeple 30 Ocak 2010 ile 10 Kasım 2015 tarihleri arası başvurmuş hastaların elektronik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarına, Uludağ Üniversitesi Göğüs Cerrahisi bölümüne başvurmuş akciğer skuamöz hücreli kanseri tanısı almış olan erkek hastaların kayıtları kullanılarak ulaşıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran tüm hastaların bilgileri hastaneye ilk kayıttan itibaren hastalara verilen bir protokol numarası ile ulaşılabilir hale gelmektedir. Hasta dosyaları, ICD-10 (International classification of diseases) kodları veya verilen protokol numarası kullanılarak üzerinde değişiklik yapılamaksızın incelenebilmektedir. Bu bilgiler kullanılarak hastaların dosyalarına ulaşılarak geçmişe ait hasta değerlendirme raporları, patoloji raporları, ameliyat raporları gözden geçirildi.

Hastaların yaş, VKİ, obsterik öyküleri, evlilik süreleri, kaç evlilik yaptıkları veya cinsel partner sayıları, serviks kanseri için bilinen risk faktörü olan oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı veya kullanım öyküsü, cerrahi ve medikal özgeçmişleri, jinekolojik muayene bulguları, Pap smear testi patoloji raporu veya yapıldıysa serviks biyopsi raporları çalışmaya dahil edildi. Hastaların kullandıkları kontrasepsiyon yöntemleri karşılaştırıldı. Menopozda olan hastalar için geçmişte kullanmış oldukları yöntem kaydedildi. Bu süreçte herhangi bir patoloji saptanan hastaların tedavi süreçleri cerrahi veya medikal tedavi olmak üzere dosya kayıtlarından araştırıldı. Bu kriterlere ait veri eksikliği bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Eşlerinin; yaş, histopatolojik olarak akciğer skuamöz hücreli kanseri tanı aldıkları tarih ve evlilik süreleri karşılaştırıldı. Eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki sürede tüm hastalar için akciğer kanseri tanısı aldıkları yıldan evlendikleri yıl çıkarılarak hesaplandı.

Servikal preinvaziv lezyona bağlı veya serviks kanserine bağlı sebepler dışında histerektomi uygulanmış olan hastalar ve serviks kanseri dışı jinekolojik malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

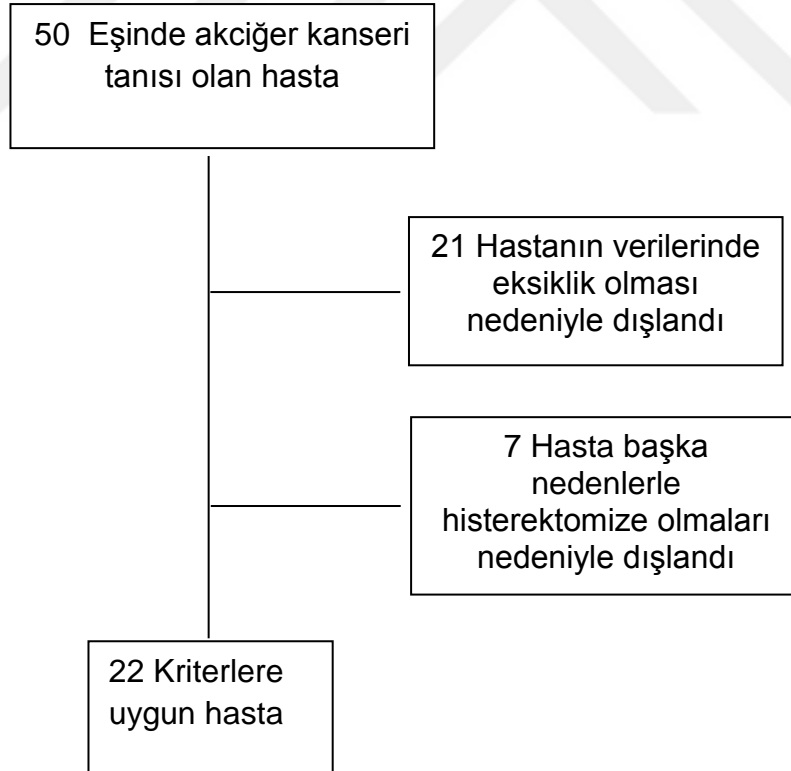
Polikliniğimizde, rutin olarak smearler servibrush ile alınmış ve lam üzerine yayılarak alkol ile fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji laboratuvarında smear sonuçları Bethesda Sistemine göre raporlanmıştı. Kolposkopik biyopsi veya lezyondan doğrudan biyopsi yapılan hastalardan alınan doku parçaları formol içinde laboratuvara gönderilmişti.

Yapılan dosya taraması sonucu, eşinde akciğer skuamöz hücreli kanseri tanısı olan toplam 50 kadının jinekoloji polikliniği kaydına ulaşıldı.

Çalışmada yer alan sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro- Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında Bağımsız rnekleme t Testi (independent t test) ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veriler gruplar arasında Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik veriler ise n (%) olarak belirtildi. Çalışmanın istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı ve sonuçlar  $p < 0.05$  anlamlı olacak şekilde yorumlandı.

## BULGULAR

Eşinde akciğer skuamöz hücreli kanseri olan toplam 50 kadının poliklinik izlemleri değerlendirildi. Hastalardan 7 kadının histerektomize olması ve 21 kadının verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışma kriterlerine uygun toplam 22 kadının verileri retrospektif olarak analiz edildi (Şekil- 3). Hastaların yaş ortalaması ( $\pm$  standart sapma)  $57 \pm 10,3$ ; menapoz süreleri  $8,5 \pm 9,2$  yıl; ilk cinsel ilişki yaşı  $20,9 \pm 3,7$  yaş olarak hesaplandı (Tablo-5). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü anamnezlerinde tek cinsel partnerleri olduğunu ifade etmişlerdi. Hastaların eşlerinin cinsel partner sayısı ile ilgili bilgiye ise ulaşılamadı.



**Şekil- 3:** Çalışmaya dahil edilen hastalar.



**Tablo- 5:** Hastaların demografik özellikleri (n=22).

<b>Yaş</b>	57 ± 10,3 (36- 77)
<b>VKI</b>	28,4 ± 3,5 (22- 35)
<b>Koit yaşı</b>	20,9 ± 3,7 (14- 28)
<b>Parite</b>	2,8 ±1,6 (1- 8)
<b>Menopoz süresi (yıl)</b>	8,5± 9,2 (0- 30)
<b>Evlilik süresi(yıl)</b>	35,6 ±11,9 (8- 56)

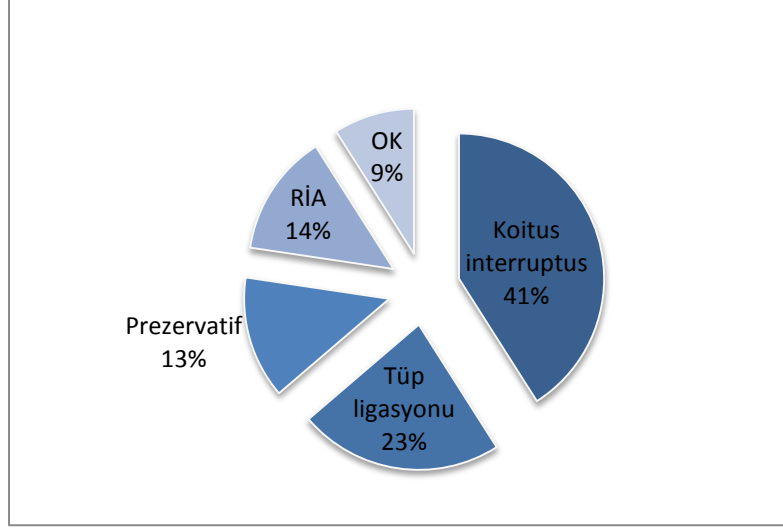
**VKI:** Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)

Hastaların kontrasepsiyon yöntemleri karşılaştırıldığında %40,9 (n=9) olmak üzere en sık koitus interruptus gözlemlendi . Tüp ligasyonu % 22,7 (n=5) olmak üzere ikinci sıklıkla izlendi. Prezervatif kullanımı % 13,6 (n=3) idi. Oral kontraseptif kullanımı %9 (n=2) oranıyla hastalar arasında en az kullanılan yöntemdi (Tablo- 6). Oral kontraseptif kullanımı öyküsü olan 2 hasta da sağlıklı grupta yer almakta ve hastalardan biri 8 yıl süreyle kullandıktan sonra menopoza girmiş, diğer hasta ise bir yıllık bir dönemde kullanmıştı.

**Tablo- 6:** Hastaların kullanmış oldukları kontraseptif yöntemler.

<b>Kontrasepsiyon Yöntemi</b>	<b>%, (n)</b>
<b>Koitus interruptus</b>	40,9 (9)
<b>Tüp ligasyonu</b>	22,7 (5)
<b>Prezervatif</b>	13,6 (3)
<b>RİA</b>	13,6 (3)
<b>Oral Kontraseptif</b>	9 (2)

**RİA:** Rahim içi araç



**Şekil- 4:** Kontraseptif yöntemlerin dağılımı.

**OK:** Oral kontraseptif

**RİA:** Rahim içi araç

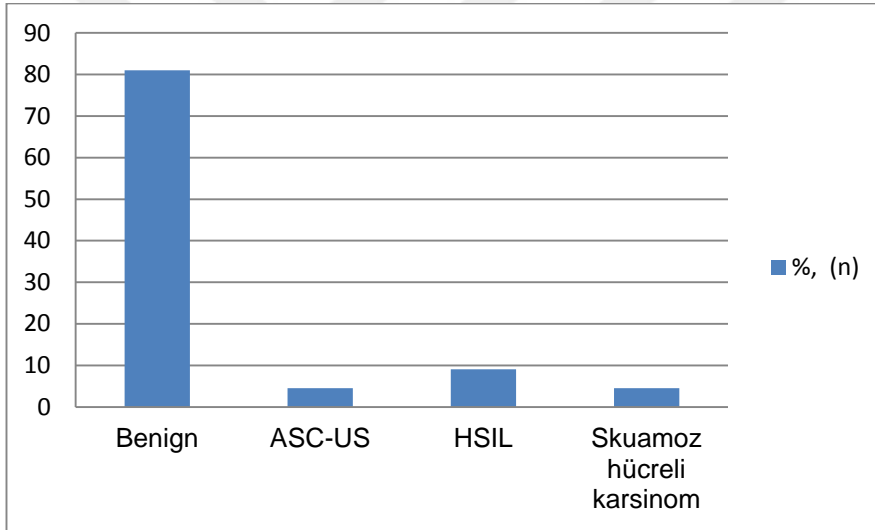
Pap smear sonuçları; % 81 benign (n = 18), % 4,5 ASC-US (n= 1), % 9,1 HSIL (n= 2), % 4,5 malign (n= 1) olarak sonuçlanmış (Tablo-7). Toplam 8 hastaya çeşitli sebeplerle takip sürecinde kolposkopi ve serviks biyopsisi uygulanmış. Bunlardan %13,6 (n=3) skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanmış (Tablo- 7 ). Smear sonucu HSIL olan hastalardan birisi postkoital kanama şikayeti nedeniyle polikliniğimize başvurmuş. Serviksin spekulum muayenesinde görünür bir lezyon saptanmamış ve hastaya kolposkopi uygulanmış. Asetik asit uygulaması sonrası patolojik boyanma izlenen alanlardan biyopsi yapılmış. Patoloji raporu skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanmış. Smear sonucu HSIL çıkan diğer hastaya da kolposkopi uygulanarak biyopsi yapılmış. Serviks kanseri tanısı konmuş bir başka hasta ise servikste görülen şüpheli lezyondan doğrudan biyopsi yapılarak tanı almış.

**Tablo- 7:** Hastaların Pap-Smear sonuçlarının dağılımı.

Smear Sonucu	%, (n)
Benign	81 (18)
ASC-US	4,5 (1)
HSIL	9,1 (2)
Skvamöz hücreli karsinom	4,5 (1)
TOPLAM	100 (22)

**ASC-US** : Önemi değerlendilemeyen atipik skuamöz hücreler

**HSIL**: High –grade skuamöz intraepitelyal lezyon



**Şekil- 5:** Hastaların Pap smear sonuçlarının dağılımı.

**ASC-US** : Önemi değerlendilemeyen atipik skuamöz hücreler

**HSIL**: High –grade skuamöz intraepitelyal lezyon

Pap smear sonucu ASC-US olarak sonuçlanan hastanın servikal sitolojisi altı ay içinde tekrarlandığında tekrar ASC-US olarak raporlanması üzerine hastaya kolposkopi planlanmıştır. Kolposkopik değerlendirme yapılmış serviks biyopsisi ve endoservikal kanal küretajı uygulanmıştır. Sonuç kronik

servisit olarak raporlanmış. Medikal tedavisi düzenlenen hasta jinekoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom tanısı olan üç hastanın verileri diğer 19 hastadan ayrılarak tekrar analiz edildi. Serviks kanseri tanısı olan grup daha genç, daha kısa evlilik süresine sahipti ve ortalama parite diğer gruba göre daha az bulundu. Üç hastanın da anamnez bilgilerine göre öykülerinde sigara kullanımı ve kombine oral kontraseptif kullanımı bulunmamaktaydı. Diğer grupla karşılaştırıldığında serviks kanseri grubunun yaş, ilk cinsel ilişki yaşı ve toplam evlilik süreleri diğer gruba göre anlamlı daha küçük bulundu ( Serviks kanseri tanısı olan grubun yaş ortalaması  $46 \pm 12, 8$ ; ilk cinsel ilişki yaşı  $26, 3 \pm 1, 5$  yaş; toplam evlilik süresi  $18, 6 \pm 11$ ). VKİ karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,56$ ). Hastaların eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki süre iki grup arasında karşılaştırıldı. Serviks kanseri grubunda evlendikten sonra eşlerin akciğer kanseri tanısı alma süresi ortalama  $12, 6 \pm 7, 5$  iken diğer grupta  $34, 9 \pm 10$  olarak bulundu ( $p = 0, 002$ ) (Tablo- 8 ).

Serviks biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom tanısı alan üç hastanın ikisinin smear sonucu HSIL olarak sonuçlanmıştı. Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom tanısı alan üç hastaya da; bir hastaya laparoskopik olmak üzere histerektomi uygulanmış. Fertilite isteği olmayan evre 1a1 olan hastaya laparotomi ile basit histerektomi uygulanmış. Tümör çapı 3 mm' den küçük olduğu için takibinde kemoradyoterapi uygulanmamış. Hasta poliklinik takiplerine devam etmektedir. Diğer hastaya evre 1a2 olması nedeniyle Wertheim operasyonu ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve takiplerinde kemoradyoterapi almıştır. Üçüncü hastayada evre1a2 olması nedeniyle Wertheim operasyonu laparoskopik olarak uygulanmıştır. Bu hasta da postop dönemde kemoradyoterapi almıştır. Hastaların ameliyat raporları incelendiğinde hiç bir hastada peroperatif komplikasyon gelişmemiştir. Laparoskopi uygulanan hasta postoperatif ikinci gün taburcu olurken , diğer hastalar postoperatif dördüncü ve beşinci günlerde taburcu olmuşlardır.

Hastaların eşlerin yaş ortalaması  $64 \pm 8,3$  olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı fark izlenmedi. Erkek hastaların tümüne Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi bölümü tarafından cerrahi prosedür uygulanmıştı. Ve tüm hastaların patolojisi (çalışmaya dahil edilme kriteri) skuamöz hücreli akciğer kanseriydi. Dört hastanın kayıtlardan ölmüş olduğu öğrenildi. Bu dört hasta için tanı sonrası ortalama mortalite süresi  $3,2 \pm 1,6$  olarak saptandı. Serviks kanseri nedeniyle opere olan hastalardan birisinin eşi de bu dört kişilik gruptan birisiydi.

**Tablo-8:** Serviks kanseri ve sağlıklı grubun karşılaştırılması.

	Serviks kanseri	Sağlıklı	p
	(n=3)	(n=19)	
<b>Yaş</b>	46 $\pm$ 12,8	58,7 $\pm$ 9,2	0,05
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3 $\pm$ 3	28 $\pm$ 3,6	0,56
<b>Koit yaşı</b>	26,3 $\pm$ 1,5	20,1 $\pm$ 3,2	0,005
<b>Parite</b>	2 $\pm$ 1	2,9 $\pm$ 1,7	0,307
<b>Menopoz süresi (yıl)</b>	7,3 $\pm$ 12,7	10,4 $\pm$ 8,9	0,408
<b>Evlilik süresi(yıl)</b>	18,6 $\pm$ 11	38,3 $\pm$ 9,9	0,005
<b>Evlilik süresi* (yıl)</b>	12,6 $\pm$ 7,5	34,9 $\pm$ 10	0,002

\* Eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki süre.

p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**VKİ:** Vücut kitle indeksi ( vücut ağırlığı kg / boy m<sup>2</sup> )

**Parite:** Doğum şeklinde bakılmaksızın vajinal veya sezeryan doğumlar.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; akciğer skuamöz hücreli kanseri ile serviks kanseri öncü lezyonları ve invaziv serviks kanseri arasındaki ilişkiyi evli çiftlerdeki lezyon sıklığını karşılaştırarak ortaya koyduk. Eşlerinde akciğer skuamöz hücreli kanser olan 22 kişilik hasta grubumuzda 3 hastada invaziv serviks kanseri olduğunu gözlemledik. Toplum verine göre oranın cinsel partner olan eşlerde yüksek olmasını ortak etyolojik faktörlere atfedebiliriz. Olgu sayısının kısıtlılığına rağmen bu veri cinsel partnerlerde akciğer kanseri veya servikal preinvaziv veya invaziv lezyon saptadığımızda bizi diğer eşi erken tanı amaçlı tetkik etmeye veya önlem almaya sevk edebilir. Serviks kanseri tarama yöntemleri, invaziv kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yöntemlerinden biridir. Tarama programına katılan ve patolojik sonuçlar saptanan hastalarda ise klavuzlara uygun şekilde yapılacak ileri incelemeler erken evre lezyonların saptanmasını sağlayacak ve dolayısıyla invaziv kanser sıklığını azaltacaktır.

Willoughby ve ark. (65) yaptığı çalışmada HPV aşısı programları ve tarama testlerinin yaygınlaşmasıyla beraber gelişmiş ülkelerde son 50 yılda mortalite ve insidanda % 75 azalma gerçekleştiğini vurgulamıştır.

HPV enfeksiyonu, servikal neoplazi gelişiminde bilinen majör etyolojik faktördür. Walboomers ve ark. (67) yaptığı çalışmaya göre serviks kanseri olgularının % 99,7' sinde HPV gösterilmiştir.

Bunun dışında HPV; vajina, vulva, anal, penis ve baş boyun kanserlerinde de etyolojik rol oynamaktadır. Malign süreçler dışında anogenital siğiller ve respiratuar papillomatozis de HPV' nin düşük riskli grubundan olan Tip 6 ve Tip 11 ile ilişkilidir.

HPV, Syrjanenve ark. (68) yaptığı çalışmada insanlarda özofagus skuamöz hücreli kanseri etyolojisinde gösterilmiştir. Ayrıca Tornesello ve ark.

(69) yine özofagus skuamöz hücreli kanseri , özofagus adenokarsinomu etyolojisinde HPV' yi göstermişlerdir.

Iftner ve ark. (72) immünsüprese olmayan olgularda yaptıkları çalışmada cilt biyopsisi dokularından HPV analizi yapmışlar. Kontrol grubundaki yüksek riskli HPV prevalansı % 4,7 olmasına rağmen non-melanom cilt kanseri grubunda prevalans %59 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar yüksek riskli HPV suşunun persistan enfeksiyonunun genital kanserlerde olduğu gibi non- melanom cilt kanseri etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.

Lorenzon ve ark. (74) kolorektal kanserlerde HPV' nin karsinogenezdeki rolüne ilişkin 21 çalışmanın analizini yapmışlardır. HPV % 41 karsinomlu vakada saptanırken % 5,8 sıklıkla kontrol vakalarında saptanmıştır. C- myc amplifikasyonu, k-ras mutasyonu, ve p53 polimorfizm veya mutasyonu açısından araştırılmış ancak muhtemel HPV' nin kolorektal karsinogenezdeki mekanizması bu çalışmada gösterilememiştir.

Lin ve ark. (70) , prostat kanserinde HPV prevalansını araştıran bir sistematik metaanaliz yapmışlar. Toplamda 25 çalışmada HPV 16 ve 18 için istatistiksel olarak anlamlı sıklık saptamasalar da, prostat kanseri olgularında daha yüksek HPV 16 DNA prevalansı saptadıklarını bildirmişlerdir.

Roza ve ark. (71) over kanseri olgularında HPV prevalansını araştıran toplam 24 çalışmanın ve 889 hastanın dahil edildiği bir metaanaliz yapmışlar. Genel olarak hastalarda %17 gibi oldukça yüksek bir prevalans bulmuşlardır.

Endometrium kanseri olgularında HPV prevalansına ilişkin Olesen ve ark. (91) yapmış oldukları sistematik derlemede toplam 29 çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Tüm çalışmalarda endometrial dokuda HPV DNA çalışılmıştır ve ortalama prevalans %10 olarak bulunmuştur. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Cheng ve ark. (76) sigara içmeyen akciğer kanserli Tayland' lı kadınlarda HPV 16 ve 18 enfeksiyonunu araştırmışlardır. Tayland' lı kadınlarda akciğer kanseri yüksek mortalite oranlarına sahip olmasına rağmen olguların % 10' undan daha az bir kısmı sigara içen grubu

oluşturmaktaydı. Bahsi geçen çalışmaya 141 akciğer kanseri olgusu ve 60 kanser olmayan hasta dahil edilmişti. Akciğer doku örneklerinde HPV 16 / 18 DNA analizi yapılmış. 141 akciğer kanseri olgusunun 77 (% 54,6) HPV DNA saptanırken kontrol grubunda bu değer 16 (% 26.7; P = 0.0005) olarak bulunmuş. Ve bu çalışmaya göre HPV DNA sadece tümör hücrelerine lokalize saptanmış yani komşu hücrelerde izlenmemiş. Bu verilere göre serviks kanserinde olduğu gibi yüksek riskli HPV tipleri akciğer dokusunda onkogeneizde rol oynamaktadır.

Noutsou ve ark. (78) akciğer kanseri olgularında HPV prevalansını ve K- ras mutasyonunu araştırmışlar. Çalışmaya toplam 99 hasta dahil etmişler. HPV, PCR yöntemiyle parafin blok dokular kullanılarak analiz edilmiş. HPV prevalansı % 15 saptanırken K- ras mutasyonu % 18 sıklıkta izlenmiş.

Papadopoulou ve ark. (85) HPV ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan 52 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapmışlar. Sonuçlar % 69 oranında HPV için pozitiflik göstermiş. HPV 16 ve 18 en sık izlenen HPV tiptir. Sonuç olarak bu çalışmaya göre özellikle yüksek riskli HPV 16 ve 18 akciğer skuamöz hücreli kanser gelişiminde rol oynamaktadır.

Ciotti ve ark. (87) akciğer kanseri olgularında E6 ve E7 onkogenini 21 parafin blok akciğer dokusundan 17 taze akciğer preparatından çalışmışlardır. Sekiz vaka (% 21) pozitif ( altı HPV 16 , bir HPV 16 ve 18 , bir HPV 31). HPV pozitif olan tümör dokusunu çevreleyen komşu hücreler HPV negatifti. Bu çalışma da HPV enfeksiyonunun bronşiyal karsinogeneizde rolunu olma ihtimalini ortaya koymaktadır.

Akciğer dokusunda HPV' nin birçok çalışmada gösterilmesiyle beraber bu bölgeye virüsün muhtemel bulaşma yoluyla ilgili teoriler ortaya atılmıştır. Chen ve ark. (81) yapmış oldukları derlemede oral ve servikal skuamöz hücreli kanserlerdeki HPV tiplerinin benzer olduğunu ve seksüel ilişkinin oral kavite ve larinks enfeksiyonuna katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Respiratual epitel ile (kolumnar hücreler) farinks ile larinkse ait skuamöz mukoza arasında skuamokolumnar bileşke bulunmaktadır. Skuamokolumnar bileşke bronşiyal dallarda izlenmektedir. Bu bulgu bize, laringeal



papillomatozisin trakea ve bronşlara yayılım yolunu açıklayabilir. Çünkü tekrarlayan respiratuar papillomatozis, laringeal ve trakeobronşial papillomlar nedeniyle oluşmaktadır. Bu durumu HPV' nin servikte transformasyon zonunu enfekte etmesine ve benign kondilomlara neden olmasına veya serviks kanserinin prekürsör lezyonlarına sebep olmasına benzetebiliriz.

Bizim çalışmamızda literatür verileriyle tezat oluşturacak şekilde serviks kanseri olan hastalar diğer gruba göre daha genç yaşta; oysaki HPV enfeksiyonu ileri yaşlarda daha persistan olmaya eğilimlidir. Genç kadınlarda HPV ile enfeksiyon insidansı %10- 20' dir. Karsinogenik hale geçiş süresi yaklaşık 13 yıldır. Enfekte kadınların % 5-10' unda HPV persiste eder ki persistans yaşla artar. Yaşla ters orantılı olarak kadınlarda HPV DNA pozitifliği söz konusudur.

Berrington de González ve ark. (37) 8,097 servikal skuamöz hücreli kanser tanılı ve 1,374 adenokanser tanılı kadınların verilerini analiz eden 12 epidemiyolojik bir çalışmanın verilerini tekrar analiz etmiştir ve tek partner ile karşılaştırıldığında, iki partnerde risk iki kat; altı veya daha fazla partnerde ise yaklaşık üç katına çıkmakta olduğunu saptamıştır. Ayrıca her iki tip kanserin de sigara kullanımı, ilk cinsel ilişkide küçük yaşta olmak, artmış parite ve uzun süre oral kontraseptif kullanımının artmış riskle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aktif olarak sigara içmeye devam etmek bu derlemeye göre skuamöz hücreli kanserli anlamlı olarak arttırmaktaydı (RR = 1.50, % 95 GA: 1.35–1.66). Buna karşın adenokarsinom riskini arttırmamaktaydı (RR : 0.86 (0.70–1.05)).

Mekert ve ark. çalışmasında (88), 35 yaş ve altı kadınlarda % 14 oranında HPV pozitifken 35 yaş üstü yaşlarda bu oran % 5 olarak bulunmuştur . Naucier P ve ark. çalışmasında (89) smear ile birlikte HPV DNA testinin yapılmasının, % 35 oranında CIN 2-3' leri yakalama şansını artırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hastanemizde HPV DNA testi hastaların başvuru tarihlerinde yapılmadığı için, hastaların taramaları tüm yaş grubunda Pap smear testi ile gerçekleştirilmiştir. ASCCP tarama klavuzunda 30 yaş ve üstü grupta taramayı ko- test ile ve beş yıl aralarla önermektedir.

Yine erken yaşta başlayan seksüel aktivite preinvaziv lezyon riskini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda serviks kanseri tanısı olan üç kişinin ilk seksüel aktivite yaşı ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak daha büyük bulundu ( $26,3 \pm 1,5$  ;  $20,1 \pm 3,2$  ;  $p=0,005$ ).

Serviks kanseri grubunun parite ortalaması diğer gruba göre daha düşük bulundu , ancak anlamlı bir fark göstermemektedir ( $2 \pm 1$  ;  $2,9 \pm 1,7$  ;  $p=0,307$ ). Bu durum Berrington de González ve ark. (37) yaptığı derlemenin sonuçlarıyla tezat oluştursa da hasta sayısının oldukça az olmasıyla bu durumu açıklayabiliriz.

Nunez JT ve ark. Pap smear sonucu premalign gelen hastalarda sigara kullanım oranını araştırmış ve bu oranı % 73, 4 bulmuşlardır (90). Pap smear sonucu anormal gelen ve sigara içen hastalar, serviks kanserinin sigarayla olan ilişkisi açısından bilgilendirilmeli ve sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir. Özellikle vurgulanması gereken HPV pozitif kadınlar için sigara kullanımının, servikal kanser riskini arttırdığıdır. Nikotin ve onun metabolitleri, HPV' nin oluşturduğu hücrel dönüşüm ve neoplaziye destek olmaktadır. Moore ve ark. (24), Poppe ve ark. (25) yaptığı çalışmaların verileriyle de sigara içiyor olmak ve yüksek miktarda kullanmanın özellikle HPV pozitif kadınlarda malign süreçte katkısı olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada serviks kanseri olan gruptaki hastaların sigara kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Ancak hastaların pasif sigara içici olabilecekleri olasıdır.

Oral kontraseptif kullanımı da serviks kanseri riskini arttırdığı bilinen faktörlerdendir. Green ve ark. (38) 20 ile 44 yaş arası grupta yaptığı bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının skuamöz hücreli kanser riskine benzer oranda adenokanser riskini de arttırdığını belirtmiştir. Serviks kanseri grubundaki üç hastanın da özgeçmişinde oral kontraseptif kullanımı bulunmamaktadır.

Çalışma sonuçlarıyla çelişen bu literatür verilerini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının oldukça az olmasına bağlıyoruz. Esasında, tez çalışmamız başlangıçta prospektif bir kohort çalışması şeklinde planlanmıştı.

Ancak tezin tamamlanması için gerekli sürenin yeterli olgu sayısına ulaşmamızı mümkün kılmaması nedeniyle çalışmamızı retrospektif yöntemde yürüttük. Dolayısıyla çalışmanın zayıf yönlerinden biri de retrospektif karakterde olmasıdır. Hastaların eşlerine ilişkin bilgilerin dosya kayıtlarında yetersiz olması; cinsel partner sayısı veya geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü gibi risk faktörü olabilecek bilgilere ulaşmamızı kısıtladı. Bu konuda akciğer kanserli hastaların eşlerinin analiz edildiği prospektif karakterde ve çok sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarla daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir. Hastaların cinsel ilişki tipleri, cinsel ilişki sıklığı gibi daha özel soruların cevaplarına objektif olarak anket çalışması da eklenerek ulaşılabilir. Anamnez kayıtlarında hastalar cinsel hayatlarına ilişkin utanma veya toplumsal baskılar gibi sebeplerle bu konuda sıklıkla gerçekleri saklayabilmektedir. Yine prospektif karakterde düzenlenmiş bir çalışmada eş zamanlı olarak erkeklerde cerrahi geçirdiyse akciğer dokusundan, biyopsi materyallerinden; eşlerinde serviksten HPV testi yardımıyla HPV tiplendirmesi yapılarak bu ilişki netleştirilebilir. Yaptığımız çalışmanın literatürdeki çalışmalardan en göze çarpan özgünlüğü bir maligniteye sahip olan hastanın cinsel partnerinde bir başka malignitenin sıklığının araştırılıyor olmasıdır; nitekim literatürde böyle bir çalışmaya rastlanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan hastalarla evli kadınlarda, topluma kıyasla daha sık serviks kanseri saptadık. Bu durum bize her iki hastalıktan birisinin bile bulunmasının ek bir risk faktörü olduğunu tarama konusunda bu populasyona dahil grupların daha yakın takipte bulunması gerektiğini işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, et al; GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France; 2010
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Bulletins Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1409- 20.
3. Kesis TD, Slebos RJ, Nelson WG, et al; Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 90(9): 3988–3992
4. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP, World Health Organization, Lyon 2014.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics CA *Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
6. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, et al; Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 92(4): 743–746
7. Syrjänen KJ Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. Report of a case. *Respiration* 1979; 38(5): 299– 304
8. Tshako K, Nakazato I, Hirayasu T et al; Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma of the lung. *J Clin Pathol* 51, 1998 ; 10: 741–749
9. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, et al; Human papilloma virus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncol Rep* 2006 15(4): 883– 888
10. Ciotti M, Giuliani L, Ambrogi V, et al Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2006 16(1): 183–189
11. Aguayo F, Castillo A, Koriyama C, et al; Human papillomavirus- 16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *Br J Cancer* 2007 9(1): 85–91
12. Nadji SA, Mokhtari-Azad T, Mahmoodi M, et al; Relationship between lung cancer and human papilloma virus in north of Iran, Mazandaran province. *Cancer Lett* 2007 248(1): 41–46
13. Branica BV, Smojver-Jezek S, Juros Z, et al; Detection of human papillomaviruses type 16, 18 and 33 in bronchial aspirates of lung carcinoma patients by polymerase chain reaction: a study of 84 cases in Croatia. *Coll Antropol* 2010 108(1): 21–26
14. Wang Y, Wang A, Jiang R, et al; Human papillomavirus type 16 and 18 infection is associated with lung cancer patients from the central part of China. *Oncol Rep* 2008 : 152- 166

15. Fei Y, Yang J, Hsieh WC, et al; Different human papillomavirus 16/18 infection in Chinese nonsmall cell lung cancer patients living in Wuhan, China. *Jpn J Clin Oncol* 2006 36 (5) : 274– 279
16. Jane R. Schwebke, Mary Beth Schullien, Mark Zajackowski; Pilot Study to Evaluate the Appropriate Management of Patients With Coexistent Bacterial Vaginosis and Cervicitis, *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1995 3:119-122
17. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization (BLT)* 84: 145–150. 2006. Available at [http:// www. who. Int / bulletin/ volumes/ 84/ 2](http://www.who.int/bulletin/volumes/84/2).
18. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: A Review of Human Carcinogens*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Working Group; 2011.
19. Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, et al; Human papillomavirus type-specific 18- month risk of high- grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline / mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1268– 1273.
20. Richard B, Andrew B. Maurie M. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* Sixth Edition, 2013; 598-650
21. Nasiell K, Roger V., Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long term follow up. *Obstet Gynecol* 1986; 124- 168
22. Hatch KH, *Handbook of colposcopy: diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections* . Boston , MA ,1989; 280-318
23. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al . A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus infected women. *J Natl Cancer* in 2002; 94:1406-14.
24. Moore SP, Antoni S, Colquhoun A. Cancer incidence in indigenous people in Australia, New Zealand, Canada, and the USA: a comparative population-based study, *Lancet Oncol*. 2015; 177-95
25. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, et al. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest*. 1995 ; 39 : 34–8.
26. Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 ; 57: 256– 78.
27. Hea Young Oh , Mi Kyung Kim, Sang-Soo Seo , et al. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women, *J Epidemiol* 2015; 82- 96
28. Boccalini S, Tiscione E, Bechini A, Sexual behavior, use of contraceptive methods and risk factors for HPV infections of students living in central Italy: implications for vaccination strategies, *J Prev Med Hyg*. 2012 ; 29- 33
29. Massad LS, Xie X, Burk RD, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women , *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 101-12

30. Kuo DY, Goldberg GL. Screening of cervical cancer : where do we go from here? *Cancer Invest*.2003 ; 157-61 .
31. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114
32. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193.
33. Broder S. From the National Institutes of Health. *JAMA* 1992; 267:1892.
34. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015; 123:271.
35. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:175.
36. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q- Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:523.
37. 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; 120:885.
38. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, 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; 2078-89 .
39. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370- 890.
40. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24- 41.
41. Ngan HYS, Benedet JL. Staging, classification and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers. FIGO committee on gynecologic oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:207–312. 5.
42. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group, Collins Y, Einstein MH, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006; 102:552.
43. Lea JS, Coleman RL, Garner EO, et al. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 91:558.
44. DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007, 55-93
45. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1358.

46. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014; 111:965.
47. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1222.
48. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:147.
49. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156:880.
50. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:76.
51. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S50.
52. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048.
53. Beachler DC, D'Souza G. Oral human papillomavirus infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2013; 25:503.
54. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:1350.
55. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19.
56. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. 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; 63:4417.
57. Havre PA, Yuan J, Hedrick L, et al. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer Res* 1995; 55:4420.
58. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248:76.
59. Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 43- 82.
60. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al ; A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus infected women. *J Natl Cancer inst* 2002; 94:1406-14.
61. Soto U, Das BC, Lengert M, et al. Conversion of HPV 18 positive non-tumorigenic HeLa- fibroblast hybrids to invasive growth involves loss of TNF-alpha mediated repression of viral transcription and modification of the AP-1 transcription complex. *Oncogene* 1999; 18:3187.

62. Storey A, Thomas M, Kalita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393:229.
63. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:368.
64. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010; 5- 19.
65. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC et al; A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
66. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages> (Accessed on March 18, 2015).
67. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12.
68. Syrjanen KJ ; HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 721-8
69. Tornesello ML, Monaco R, Nappi O, Buonaguro L, Buonaguro FM Detection of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in oesophagitis, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *J Clin Virol*, 2009; 28-33.
70. Lin Y, Mao Q, Zheng X, et al ;Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*, 2011, 497-503.
71. Rosa MI, Silva GD, de Azedo Simoes PW, et al ;The prevalence of human papillomavirus in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 437-41
72. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, et al; The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res*, 2003, 7515-9.
73. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD . Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 2970-9
74. Lorenzon L, Ferri M, Pillozzi E, et al .Human papillomavirus and colorectal cancer: evidences and pitfalls of published literature. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 135-42
75. Andrea J. Rapkin, Cndace N. Howe. Berek & Novak *Jinekoloji*. 14. Basım, 2011.1401- 57
76. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al; The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2011 :2799– 2803
77. Syrjanen KJ and Syrjanen SM: Human papillomavirus DNA in bronchial squamous cell carcinomas. *Lancet* 1: 1987; 168-169.



78. Noutsou A, Koffa M, Ergazaki M, et al: Detection of human papilloma virus and K-ras mutations in human lung carcinomas. *Int J Oncol*, 1996. 1089-1093.
79. Zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Rev Cancer* 2002: 342-350.
80. Syrjanen K and Syrjanen S: Papillomavirus Infections in Human Pathology. J Wiley and Sons, New York, 2000; 413-428
81. Chen YC, Chen JH, Richard K, et al; Lung adenocarcinoma and human papilloma virus infection. *Cancer* , 2004; 101-103
82. Werness BA, Levine AJ, Howley PM .Association of human papilloma virus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*,1990; 248-55
83. Kesis TD, Slebos RJ, Nelson WG, et al; Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* ;1993; 90-95.
84. Papadakis ED, Soultzis N, Spandidos DA . Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes. *Br J Cancer*,2002; 87(9): 1013 – 1018
85. Papadopoulou K, Labropoulou V, Davaris P, et al.Detection of human papillomaviruses in squamous cell carcinomas of the lung. *Virchows Arch* 1998 ; 433(1): 49 – 54
86. Coissard CJ, Besson G, Polette MC, et al. Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinomas: a study of 218 cases. *Mod Pathol* : 2005 ; 18(12): 1606 – 1609
87. Ciotti M, Giuliani L, Ambrogi V, et al. Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* ; 2006. 183 – 189
88. Naucner P et. Al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening *J Natl Cancer Inst.* 2009 ;101(2):88-99 .
89. Hilldesheim A, Gravitt P, Schiffman MH,et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women Washington DC. *Sex Trans Dis* 1993 : 20-279-85.
90. Núñez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B.*Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 79: 57-60.
91. Olesen TB, Svahn MF, Faber MT. Prevalence of Human Papilloma virus in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014 ; 206-15.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterenbaŐta tez danıŐmanı saygıdeğer hocam Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN olmak üzere, Prof Dr. Őakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ, Prof Dr. Mehpare TÜFEKÇİ, Prof Dr. Gürkan UNCU, Prof Dr. Hakan OZAN, Doç.Dr. BarıŐ ATA, Yrd. Doç.Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Yrd. Doç.Dr. Mehmet Aral ATALAY, Uzm. Dr. Adnan ORHAN, Uzm. Dr.İŐıl KASAPOĞLU' na sonsuz teŐekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıŐtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemŐire, hastane çalıŐanlarına ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Antalya' da doğdum. Elmalı Atatürk İlköğretim okulu, Antalya Meryem Mustafa EGE İlköğretim Okulu ve Antalya Anadolu Lisesi' ni bitirdim. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2011 ' de tıp fakültesinden mezun oldum. Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Şubat 2011 ' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.

