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

SERVİKS KANSERİ TARAMA TESTİ OLARAK KO-TEST YAPILAN HASTALARDA, HPV DNA POZİTİFLİĞİNİN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZ EDİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Anıl ONAN

ANKARA
Mart-2021

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

SERVİKS KANSERİ TARAMA TESTİ OLARAK KO-TEST YAPILAN HASTALARDA, HPV DNA POZİTİFLİĞİNİN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Anıl ONAN

ANKARA
Mart-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin gerçekleşmesinde büyük yardım ve katkıları olan, akademik ve insani yönleri ile örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. M. Anıl ONAN ‘ a ;

Akademik anlamda her konuda bilgi ve deneyimlerine başvurduğum, eğitimime katkılarından dolayı, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük gurur duyduğum, tüm değerli hocalarıma ;

Dört yıllık asistanlık yaşantımı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan her zaman zevk ve keyif aldığım, ismini tek tek yazmamın mümkün olmadığı tüm asistan, yan dal asistanı ve öğrenci arkadaşlarıma ;

En önemlisi zorlu eğitim-öğretim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, her koşulda yanımda durup, tüm başarılarımın mimarı olan babam Erdoğan SÖNMEZ, annem Serpil SÖNMEZ ve kardeşim Durukan SÖNMEZ’e çok teşekkür ederim. Sonsuz şükran ve teşekkürlerimle. İyi ki varlar. Hep olsunlar.

Dr. Damla SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

ŞEKİLLER DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİN vi

1.GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Serviksin Anatomisi ve Histolojisi 3

2.2 Human Papillomavirus (HPV) 6

2.2.1 Human Papillomavirusun Yaşam Siklusu ve Temel Viroloji 8

2.2.2 Human Papillomavirus Tipleri 11

2.2.3 Human Papillomavirus Aşıları 12

2.3 Serviks Kanserinde Tarama: 13

2.3.1 Pap Smear: 15

2.3.2 HPV Test: 17

2.3.3 Kolposkopi: 20

2.3.4 Servikal Kanser Tarama Yaş Aralıkları ve Sıklığı: 22

2.4 Servikal İntraepitelyal Neoplazi 24

2.4.1 Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi 29

3.GEREÇ VE YÖNTEM 39

4. BULGULAR 41

5. TARTIŞMA 49

6. SONUÇ 58

7. ÖZET 60

8. SUMMARY 62

9. KAYNAKLAR..... 64

10. ÖZGEÇMİŞ..... 77

KISALTMALAR

ACIP : Advisory Committee on Immunazition Practices

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologist

AGC : Atipik glandüler hücreler

AIS : Adenokarsinoma in situ

ASC : Atipik squamöz hücreler

ASC-H : Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği

ASC-US : Önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler

ASSCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

CIN : Servikal intraepitelyal neoplazi

DNA : Deoksiribonükleik asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FDA : Food and Drug Administration

HPV : Human papilloma virüs

HSIL : Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon

LAST : Lower Anogenital Skuamous Terminology

LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü)

LSIL : Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon

NOS : Not otherwise specified, Herhangi bir adenokarsinoma, orjini belli olmayan hücreler önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler

PAP : Papanicolaou Testi

PCR : Polimerase Chain Reaction

SBK : Siklin bağımlı kinaz

SIL : Squamöz intraepitelyal lezyon

SKB : Skuamokolumnar Bileşke

TZ : Transformasyon zonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Serviksin anatomisi 3

Şekil 2: Çok katlı skuamöz epitel 4

Şekil 3: Skuamokolumnar bileşke 5

Şekil 4: Transformasyon zonu 5

Şekil 5: HPV enfeksiyonunun gelişimi 6

Şekil 6: HPV genomunun genomik organizasyonu 8

Şekil 7: E6 ve E7 preteinlerinin p53 ve Rb a bağlanması 10

Şekil 8: Taramada sitoloji ve HPV DNA test kombinasyonu 20

Şekil 9: Servikal intraepitelyal lezyonların sınıflandırılması 27

Şekil 10: Hasta riskinin belirlenmesi 31

Şekil 11: Sık görülen düşük dereceli tarama sonucu (HPV(+) ASCUS) olan bir hastanın risk tahminlerine göre yönetimi 32

Şekil 12: ASC-US yönetimi 33

Şekil 13: ASC-H yönetimi 34

Şekil 14: LSIL yönetimi 35

Şekil 15: HSIL yönetimi 36

Şekil 16: Atipik glandüler hücrelerin yönetimi 37

Şekil 17: 25 yaş altı hastalarda yönetim 38

TABLOLAR DİZİN

Tablo 1: Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması 12

Tablo 2: 2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri 25

Tablo 3: Hastaların yaş dağılımları 41

Tablo 4: Sitoloji sonucuna göre yaş dağılımları 42

Tablo 5: Kolposkopik biyopsi sonucuna göre yaş dağılımları 42

Tablo 6: HPV DNA tiplerinin dağılımı 43

Tablo 7: HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımları 43

Tablo 8: Hastaların Pap smear sitoloji sonuçlarına göre dağılımı 44

Tablo 9: HPV DNA tiplerine göre sitoloji sonuçlarının değerlendirilmesi 45

Tablo 10: Hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre dağılımı 45

Tablo 11: Sitoloji sonuçlarına göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi..46

Tablo 12: HPV DNA tiplerine göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi .48

Tablo 13: Sitoloji sonuçlarına göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi..48

1.GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 verilerine göre serviks kanseri dünyada kadınlarda meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen 4. kanserdir ve tüm kanserlerin % 8'ini oluşturur. Serviks kanserlerinin % 99.7'sinde insan papilloma virus (HPV) DNA'sı saptanmıştır. GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünyada 570.000 yeni serviks kanseri vakası ve hastalığa bağlı 311.000 ölüm izlenmiştir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinin % 90' ın üzerinde ölümcül seyretmektedir (1). Türkiye'de serviks kanseri insidansı 4,3/100.000' dür. Yıllık 1800 yeni vaka sayısı ile en sık görülen 9. kanserdir. Yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski % 0.55, mortalite hızı ise 2/100.000 dir. Saptanan vakaların %55'i ileri evrede saptanmaktadır ve 5 yıllık sağkalım %62 dir. Uygun tarama protokolleri ve profilaktik aşılama ile serviks kanseri elimine edilebilen bir malignitedir. Taramada birincil hedef servikal lezyonları preinvaziv dönemde yakalayıp, tedavi ederek; kansere ilerlemesini önlemektir (2-4).

Servikal kanser, progresyonu yavaş olan preinvaziv lezyonlardan gelişmektedir. Bu nedenle latent evresi uzun süren bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavisi mümkünken gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olabilmektedir. Serviks kanserinde 5 yıllık sağkalım Evre Ia'da %100 iken Evre Ib'de %90'ın , Evre IIa'da %65'in üzerindedir. Evre III'de % 45 in, Evre IV'de ise %20 nin altına düşmektedir (5-7).

Pap smear'in servikal kanser tanısında tarama amaçlı rutin kullanıma girmesi ile invaziv serviks kanseri görülme sıklığı azalmıştır (8). Servikal smear testinin kullanıma girmesi ile birlikte invaziv serviks kanseri insidansi 100.000'de 23'ten 9'a, kansere bağlı ölümler 100.000'de 15'ten 3'e düşmüştür. Bununla birlikte tarama ile preinvaziv lezyonların yakalanma sıklığı artmış, in situ kanser insidansı 100.000'de 1'den 29'a yükselmiştir (9).

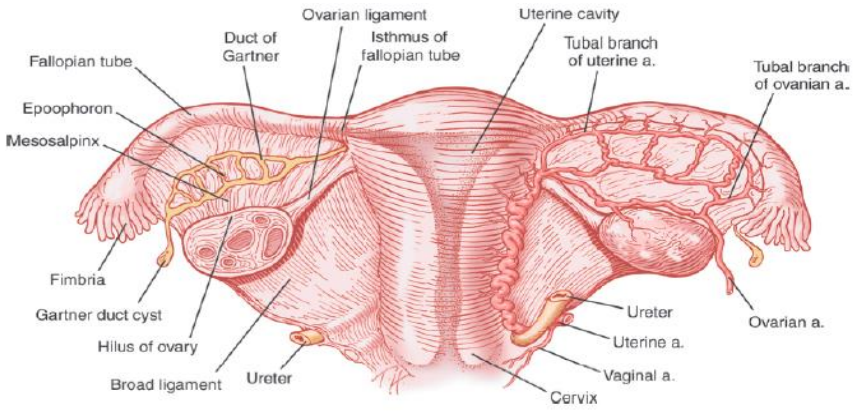
HPV DNA testinin tarama testi olarak kullanıma girmesi, ayrıca kolposkopik muayenelerin de sürece eklenmesi de erken tanı ve tedaviye katkı sağlamıştır. Bu nedenle her ikisi de algoritmalarda önemli yer tutmaktadır (10).

Bu retrospektif çalışmada amacımız, Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran, Pap smear ve HPV DNA testi (co-test) yapılanlar arasında, HPV DNA pozitif hastaların klinik ve histopatolojik sonuçlarının değerlendirerek, Türkiye istatistiklerine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Serviksin Anatomisi ve Histolojisi

Uterus, serviks ve korpustan oluşan fibromuskuler bir organdır. Serviks uterusun yaklaşık 3-4 cm lik bir kısmı oluşturur. Vajinal forniksler ile çevrili serviks bölümüne ekzoserviks veya portio vajinalis adı verilir. Dış bükey pürüzsüz bir yüzey olup, endoservikal kanal ile devamlılığı olan yuvarlak ya da yatay kesi şeklinde bir giriş noktası (eksternal os) bulundurur. Endoservikal kanal 2-3 cm uzunlukta olup, proksimalde internal os aracılığıyla endometrial kaviteye açılmaktadır.



Şekil 1: Serviksin anatomisi (11)

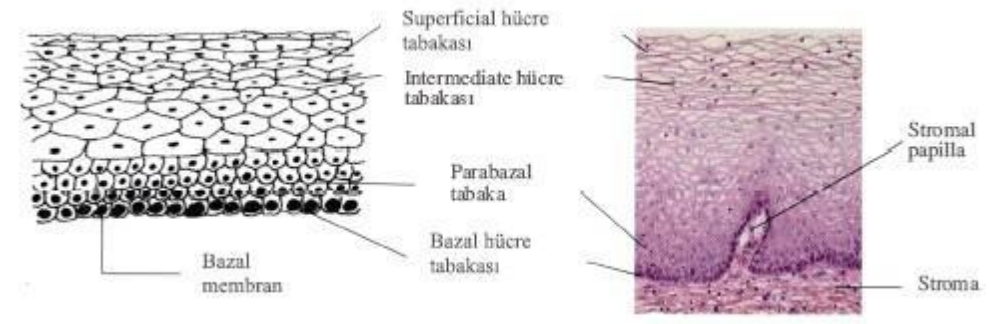
Servikal mukoza hem çok katlı squamöz epiteli (ekzoserviks) hem de mukus salgılayan kolumnar epiteli (endoservikal kanal) barındırır. Bu iki epitelin

buluştuğu bölge skuamokolumnar bileşke (SKB) olarak adlandırılır. Bu bölge fiziki olarak değişkenlik gösterir ve hormonal uyarılara bağımlıdır. Bu dinamik ara yüze transformasyon zonu (TZ) denir ve skuamöz neoplazilerin en sık izlendiği alandır.

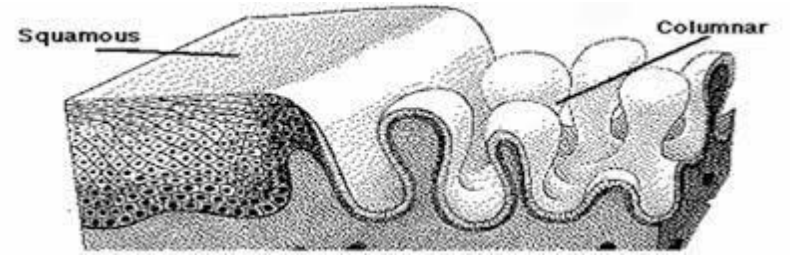
Erken çocukluk döneminde, gebelikte veya oral kontraseptif kullanımında, kolumnar epitel endoserviksten, ekzoservikse doğru ilerleme gösterir. Bu duruma eversiyon veya ektopi (ektropiyon) denir. Menopozdan sonra, transformasyon zonu endoservikal kanala doğru geri çekilir (11).

Ekzoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, 15-20 kattan oluşan çok katlı squamöz epitel en altta tek katlı bir bazal tabaka içerir. Bazal hücreler parabazal, intermediyer ve superfisial tabakaları oluşturmak üzere farklılaşırlar.

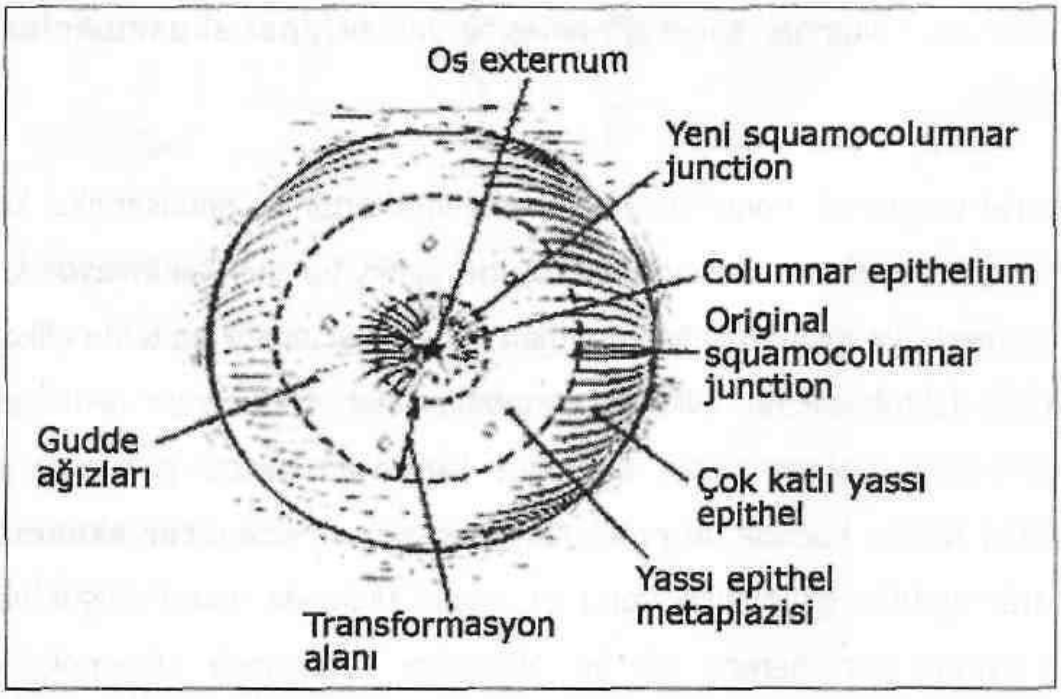
Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelde rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalırlar ve ince, tabaka oluşturmayan, çok hücreli immatür skuamöz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar (11).



Şekil 2: Çok katlı skuamöz epitel (12)



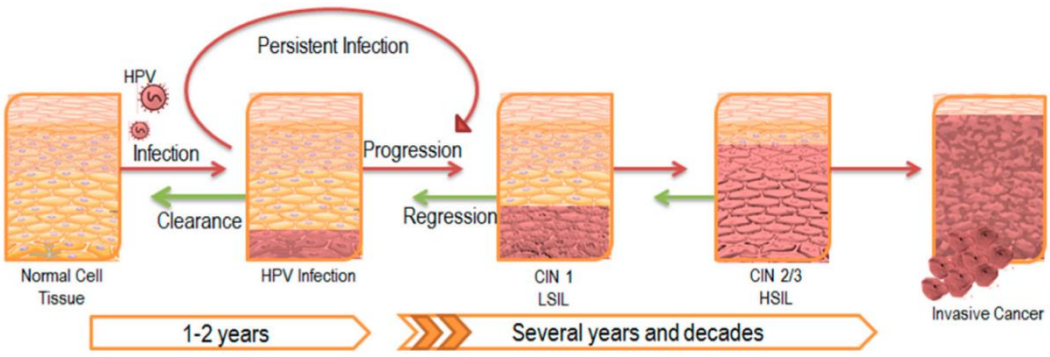
Şekil 3: Skuamokolumnar bileşke (13)



Şekil 4: Transformasyon zonu (12)

2.2 Human Papillomavirus (HPV)

HPV enfeksiyonu dünya genelinde hem erkek hem de kadında en sık cinsel temasla bulaşan viral enfeksiyondur. Bildirimi zorunlu olmadığından ve coğrafik bölgelere göre dağılımı farklılık gösterdiğinden gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Tüm dünyada sitolojisi normal olan kadınlarda tahmini HPV prevalansı %11,7 dir (14, 15). Cinsel olarak aktif tüm kadınların yaşam boyu HPV ile enfekte olma riski %80'dir (16). HPV enfeksiyonu % 80-90 oranında 6 ila 18 ay içerisinde spontan gerileme gösterir. HPV enfeksiyonu geçiren hastalarda HPV tip 16 ve 18 pozitifliğinde persistans oranı % 10-15 düzeyinde iken, diğer yüksek riskli HPV tiplerinde bu oran %3' ün altındadır (17). Deneysel çalışmalar olmakla birlikte HPV enfeksiyonuna spesifik bir antiviral tedavi yoktur (16).



Şekil 5: HPV enfeksiyonunun gelişimi (18)

Bulaş için risk faktörleri;

- Cinsel aktif olmak
- Multiple partner
- Erken başlangıçlı cinsel hayat
- Oral kontraseptif kullanımı
- Sigara kullanımı
- Sünnetsiz olmak (sünnetsiz erkeğin partneri için de geçerli)
- Düşük sıklıkta bariyer yöntem(kondom) kullanımı
- Diğer cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü (16, 19)

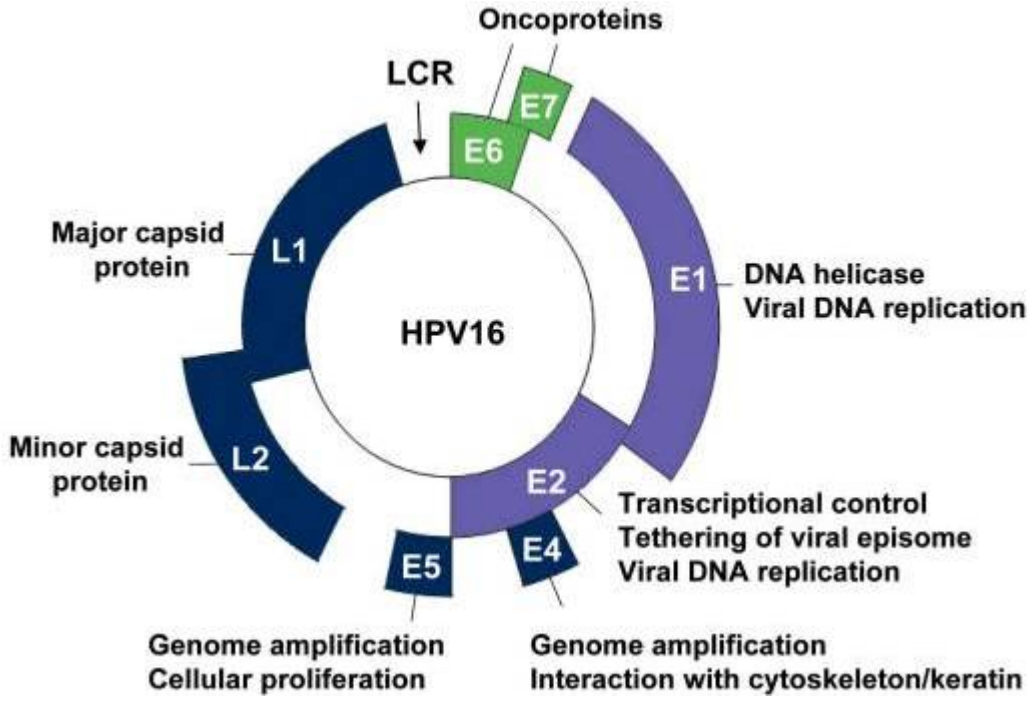
Persiste HPV enfeksiyonu varlığında, sitoloji ve kolposkopik biyopsi sonuçlarında düşük dereceli lezyonlar görülebilir. Ancak bunlar da 1 yıl içerisinde regresyona uğrar. HPV enfeksiyonu 12 aydan uzun süre persiste ettiğinde malignite gelişme riski artmaktadır. ABD'de prekanseröz servikal lezyonların ortaya çıkma median yaşının, cinsel aktivite başlangıç yaşından yaklaşık 10 yıl sonra olduğu görülmüştür (20).

Serviks kanserinin primer etiyolojik ajanı %99,7 oranında HPV'dir. HPV, genital bölge dışında da lezyonlara sebep olmaktadır. HPV ile ilişkili başlıca maligniteler; serviks, larinks, farinks, deri, vulva, vajen, kolon, anal kanal ve penis maligniteleri ek olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere akciğer kanseridir(21, 22).

2.2.1 Human Papillomavirusun Yaşam Siklusu ve Temel Viroloji

HPV, Papillomaviridae ailesine ait protein kapsid içeren, kapsülsüz bir çift sarmal DNA virusudur.

Dairesel, çift sarmallı HPV genomu yalnızca 9 adet tanımlanmış açık okuma bölgesi içerir. Bir düzenleyici bölgeye ek olarak 6 adet "Erken" (Early) (E) gen, 2 adet "Geç" (Late) (L) gen mevcuttur. Erken genler (E1-E2-E4-E5-E6-E7) DNA replikasyonu ve transkripsiyonu dahil virusun yaşam siklusunun erken fonksiyonlarını yönetir ve alt epitelyal katmanlarda eksprese edilir. Geç genler ise majör (L1) ve minör (L2) kapsid proteinlerinin kodlarken daha yüzeyel epitel katmanlarında eksprese edilir.

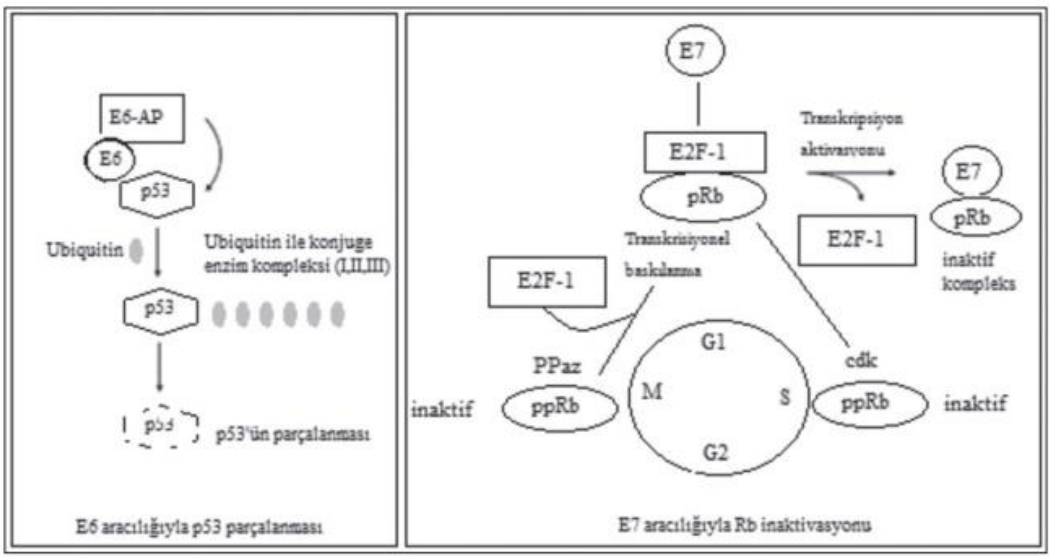


Şekil 6: HPV genomunun genomik organizasyonu (23)

HPV gen ekspresyonu, squamöz epitelyal farklılaşma ile eş zamanlı ve ona bağımlı olarak gerçekleşir. Bu yüzden viral yaşam siklusunun tamamlanması sadece farklılaşmış bir squamöz epitel varlığında mümkündür (13). Virüsler ilk olarak öncül bazal keratinositleri enfekte eder. HPV nin bazal keratinositlere bağlanması için L1 kapsid proteini ile bazal hücreler üzerindeki heparan sülfat proteoglikanın etkileşmesi gereklidir. Ancak viral proteinlerin sentezi sadece skuamöz epitelin stratum spinosum ve granulosum tabakalarında meydana gelir. Bu iki tabakada gerekli viral genlerin ekspresyonuyla genom replikasyonu belirgin şekilde hızlanır. Genom amplifikasyonunun ardından terminal diferansiye hücrelerde kapsid proteinleri sentezlenir. Kapsid proteinleri ve viral genomun bir araya gelmesiyle oluşan virionlar en üst keratinositlerden salınır (24).

Virusun konak hücre genomuna entegrasyonu tüm genom boyunca rastgele gerçekleşebilir. Ancak genellikle E1 ve E2 bölgesinden olmaktadır (25). Servikal kanserin gelişiminde sıklıkla E2 bölgesinde kırılma olmaktadır. Bu kırılma sonucunda E2 nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar ve virusun onkoproteinleri olan E6 ve E7 gen ürünlerinin ekspresyonu artar (24).

E6 ve E7 proteinleri sırasıyla p53 ve Rb' a bağlanır ve bu tümör supressor genlerin fonksiyonlarını ortadan kaldırır. E6, p53 e bağlanarak DNA hasarı ve hücre ölüm sinyallerini baskılar. Aynı zamanda antiapopitotik özelliği de vardır. E7 ise Rb 'a bağlanarak hücrenin S fazına geçmesine sebep olur. Tüm bunların sonucunda hücre ölümsüzlük kazanır (26, 27).



Şekil 7: E6 ve E7 preteinlerinin p53 ve Rb a bağlanması (24, 28)

HPV'nin L1 kapsid proteinlerine karşı humoral immün cevap aktive olur. Ancak HPV epitel hücrelerini lizise uğratmadan enfeksiyon oluşturur ve viremi fazı yoktur. Bu mekanizmalarla konak immun cevabını baskılayabilir.Tip spesifik Ig G ve Ig A antikorlar, HPV ile enfekte olan kişilerin çoğunda tespit edilememekle birlikte antikor gelişen kişilerde enfeksiyondan 8-18 ay kadar uzun süre sonra ve çok düşük düzeyde tespit edilmektedir. Humoral yanıt bu şekilde yetersiz kaldığından HPV enfeksiyonlarında % 90 oranında görülen regresyon ancak tip spesifik immünite ile açıklanabilir . Ancak tip spesifik immünite ile regresyon da uzun zaman almaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için gerekli olan süre yaklaşık 16–18 ay iken, düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için 10 ay gibi bir süre yeterlidir (29-32)

2.2.2 Human Papillomavirus Tipleri

Yaklaşık 200 adet genetik olarak farklı HPV tipi tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar L1 majör yapısal proteininin genetik sekansına, doku tropizmine ve insanlardaki onkojenik riske göre yapılmıştır. Bunlardan özellikle 40 dan daha fazlası özellikle alt anogenital sistemi enfekte etmektedir (33).

Klinik olarak HPV tipleri onkojenitelerine göre yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Bu tipler arasındaki düşük onkojenite ve yüksek onkojenite farkını oluşturan etkileşim, E6-E7 gen bölgelerinin sırasıyla tümör supresor proteinler olan p53 ve pRb'a bağlamasıdır. Bu bağlanma ile virüs genomu konak hücre genomuna entegre olduktan sonra hücre ölümsüzlük kazanmaktadır. Özellikle E6 proteini yüksek riskli HPV tiplerinde tespit edilmektedir (34).

Düşük riskli tipler genital siğil gibi düşük dereceli genital lezyonlara neden olur. Genital kanserlere neden olmazlar. Yüksek riskli HPV tipleri ise hem düşük hem yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara neden olabilir. Sıklıkla yüksek riskli HPV ile enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür. Bu nedenle invaziv kanserlerde de etken sıklıkla yüksek riskli gruptur. (35).

Tablo 1: Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması (34)

Onkojenik Risk	HPV DNA Tipleri
Düşük Onkojenik Risk	6,11,40,42,43,4454,61,70,81
Orta Onkojenik Risk	26,53,66
Yüksek Onkojenik Risk	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82

2.2.3 Human Papillomavirus Aşıları

Piyasadaki HPV aşılarının hepsi profilaktik aşılardır. Bu aşılar HPV'nin bazal hücrelere bağlanmasına engelleyerek etki gösterir. Mevcut lezyonların regresyonunu sağlayan terapötik aşılar ise gelişme aşamasında olup klinik kullanıma henüz girmemiştir.

2 li aşı: HPV tip 16,18

4 lü aşı: HPV tip 6,11,16,18

9 lu aşı: HPV tip 6,11,16,18,31,33,45,52,58 (36)

Doğru yaş aralığında uygulandığında aşının potansiyel faydalarının yanında maliyet etkin olduğu da saptanmıştır (37, 38).

Erkeklerin bağışıklanmasının da kadınlardaki kadar maliyet etkin olmasa da genital siğilleri ve persistan enfeksiyona bağlı gelişebilecek kanserleri önlemekte etkili olduğu görülmüştür (39-41).

Aşılamaya 9 yaşında da başlanabilir. Ancak Advisory Committee on Immunazition Practices (ACIP) hem erkek hem kadınlara aşıyı özellikle 11-12 yaş

aralığında tavsiye etmektedir. Eğer aşılamaya hiç başlanmadıysa ya da başlanıp tamamlanmadıysa 13-26 yaş aralığında da uygulanabilir. Bu uygulamaya telafi dozu (catch up dose) da denir. 26 yaşından sonra yüksek olasılıkla etkenle karşılaşılmış olacağından birçok kaynak tarafından önerilmez (42-45). Ancak ACIP 26 yaşından sonra aşılamanın kararının hastaya göre ve bireysel olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedir (46).

Immunizasyon cetveli:

15 yaşından önce başlananlarda 0 ve 6. Aylarda 2 doz şeklinde

15 yaş ve üstü başlananlarda 0,2 ve 6. Aylarda 3 doz şeklinde

Immunkompromize hastalarda 0,2 ve 6. Aylarda 3 doz şeklinde (yaşa bakılmaksızın) (47-51).

Aşı uygulaması öncesi ve sonrasında serolojik veya HPV DNA testleri önerilmemektedir. Gebelik testine de gerek yoktur.

Aşı uygulamasından sonra servikal taramaya devam edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (48).

2.3 Serviks Kanserinde Tarama:

Kanser tarama programları oluşturulması için gerekli bazı koşullar vardır;

- Taranacak olan kanser ülkede bir halk sağlığı sorunu teşkil etmelidir.
- Hastalığın doğal seyri iyi bilinmelidir.

- Hastalığın latent ve erken semptomları bilinmelidir.
- Uygun bir tarama testi olmalıdır.
- Test popülasyon tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- Ülkenin tanı ve tedavi olanakları olmalıdır.
- Hastaların bu tedaviyi kabul etmesi gereklidir.
- Kost efektif olmalıdır (52).

Servikal kanser için tarama ilk kez 1927 yılında Babas tarafından ortaya atılmış, daha sonra Papanicolau ve Traut tarafından geliştirilmiştir (53). 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanılan konvansiyonel yöntemler yerini son 10 yıldır likid (sıvı) aracılıklı yöntemlere bırakmıştır. Konvansiyonel yöntemlerin duyarlılıklarının düşük olması, alınırken ve transport sırasında bir takım kayıpların olması, değerlendirmelerinde patologlar tarafından sonuçların farklı yorumlanabilmesi belli başlı olumsuz yönleridir (54, 55). Pap smear testin spesifitesi HPV testten daha yüksektir (% 92-97) ancak sensitivitesi düşüktür (% 53-96) (56). Ayrıca HPV testin pozitif prediktif değerinin % 23, Pap smear testin pozitif prediktif değerinin ise % 4 olduğu görülmüştür (57).

Günümüzde sistematik servikal sitolojik tarama programı ile erken evre lezyonlarda artış görülmesine rağmen serviks kanserine bağlı ölümlerin % 70 azalacağı hesaplanmaktadır (58).

2.3.1 Pap Smear:

Servikal lezyonlar açısından bir tarama yöntemi olan servikovajinal sitoloji (Pap-smear) serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir.

Uygulamada transformasyon zonunun örneklenmesi testin duyarlılığı açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden serviksin tam olarak görüntülenmesi, mevcut lezyonların saptanması, skuamokolumnar bileşkenin tespit edilmesi gereklidir.

Pap-smear test, sadece bir tarama testi olup kesin tanı koyma aracı değildir.

Günümüzde Pap-smear değerlendirilmesinde Bethesda 2001 sınıflama sistemi kullanılmaktadır (59).

Servikal kanserden ölümlerin ilk sırada olduğu 1940'lı yıllarda Dr. George Papanicolaou, vajinal aspirasyon örneğinden prekanseröz ve kanseröz hücrelerin tanınabileceğini keşfetmiş ancak 1957 yılına kadar servikal kanser tarama programı olarak uygulamaya girmemiştir. Bu programı ilk olarak Finlandiya, İsveç, İzlanda ve Norveç kullanmaya başlamış ve sonraki yirmi yılda servikal kanser insidansında %50 azalma gözlenmiştir.

İdeal olarak Pap test yapılması için ;

-Menstruasyon dönemi dışında yapılmalı

-Testten en az 24-48 saat önce vajinal ilişkiye girilmemiş, vajinal duş yapılmamış, vajinal tampon ve kontraseptif krem ya da hap kullanılmamış olmalıdır.

-Servisit veya vajinit varsa testten önce tedavi edilmelidir.

Ancak Pap smear açıklanamayan inflamatuar durumlar veya anormal uterin kanama nedeniyle ertelenmemelidir. Çünkü bu semptom veya bulgular serviks veya diğer genital sistem kanserlerinin belirtisi olabilir (59).

Pap test yapılırken kullanılan iki yöntem vardır. Bunlar konvansiyonel Pap smear ve sıvı bazlı testtir.

Konvansiyonel Pap smear'in sensitivitesi LSIL için % 50-70 aralığında ; HSIL için % 80 civarındadır. Ayrıca sitolojik tetkiklerin % 15-70 arasında bildirilmiş yalancı negatiflik oranları mevcuttur.

Sıvı bazlı sitoloji ile yapılan çalışmalarda LSIL ve HSIL için önemli ölçüde yüksek test pozitiflik oranları görülmüştür. Bunun yanı sıra CIN 2 ve üzeri lezyonlarda pozitif prediktif değeri konvansiyonel Pap smear'e benzerdir.

Bu bulgular sıvı bazlı sitoloji için daha yüksek sensitiviteyi düşündürüyor olsa da çalışmaların yetersiz derecede kontrol edilmiş ve doğrulanmış olmaması nedeniyle kanıt düzeyi düşüktür. Nihayetinde konvansiyonel Pap smear ve sıvı bazlı sitolojinin sensitivite ve spesifiteleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (60-62).

Kullanım kolaylığı açısından sıvı bazlı yöntemle çalışılmaya başlanılan merkezlerde tekrar konvansiyonel Pap smear e dönüş çok nadirdir. Sıvı bazlı yöntem için alınan materyalden HPV DNA testin de uygulanabilmesi de bir başka

avantajdır. Ancak konvansiyonel Pap smearin iyi yapıldığı merkezler için bu tartışılan bir durumdur. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği her iki yöntemin de kabul edilebilir olduğunu belirtmiştir (63).

2.3.2 HPV Test:

HPV DNA testinin 31.03.2004 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay alması ile birlikte bu test serviks kanseri taramasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek riskli HPV tiplerinin taranmasında 3 yöntem kullanılmaktadır. Bunlar;

1. Direkt nükleik asit hibridizasyon metodu (Southern blot, in situ hibridizasyon, dot blot hibridizasyon)

2. Hibridizasyon sinyal amplifikasyon metodu (Qiagen® Hybrid Capture II, Cervista Hologic®)

3. Nükleik asit (target) amplifikasyon metodu (Mikroarray, PCR, Real time PCR, PapilloCheck®, Abbott® Real-Time, Cobas ®4800, Genome sequencing, CLART HPV2®, INNO-LİPA, ® Linear Array®, APTIMA® HPV)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), enzimatik DNA amplifikasyonu kullanılan bir yöntemdir. Hedef DNA nın bir bölgesinin nükleotid dizisi bilinmelidir. En yaygın olanı(majör kapsid proteinini kodlayan) L1 HPV geninin amplifikasyonu, hemen hemen tüm anogenital HPV tiplerini tek testte ortaya

çıkarabilir. Çoğaltılan bu DNA dan jel elektroforezde veya hibridizasyonla spesifik HPV tipleri saptanabilir (64).

Bazı HPV test sistemleri birincil HPV testi için FDA onayı alırken, bazı sistemler co-test için onay almıştır. Co-testing için onaylanan testler birincil HPV testi olarak kullanılmamalıdır (65).

Örnekleme endoserviksten servikal spatula ya da fırça yardımıyla toplanan materyallerin transport medium yardımıyla taşınmasıyla yapılır. Bazı sistemlerde aynı örnek hem HPV DNA testi için hem de sıvı bazlı sitoloji örneklemesi için kullanılabilir (66).

Yalnızca Pap Smear test:

Yalnızca Pap smear yapıldığında tarama yapılma sıklığı 3 yıldır. Çünkü yapılan çalışmalarda normal olarak raporlanan bir Pap testinden sonra 3 yıl içinde high grade bir sitolojik sonuç elde edilme olasılığı 10-66/10000 dir (66).

Birincil HPV DNA test:

Servikal sitoloji olmadan yalnızca HPV DNA test yapılması durumunda test aralıkları 5 yıl olmalıdır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) tarama programında HPV DNA negatif ise yeni cinsel eş öyküsüne bakılmaksızın HPV DNA testi 3 yıldan önce tekrarlanmaz. Bu hasta grubunda 3 yıl içerisinde serviks kanseri gelişme olasılığı veya mevcut serviks kanseri olma ihtimali yaklaşık 1/1000 dir. HPV pozitif gelmesi durumunda da HPV DNA 16 ve 18 tipleri için refleks genotipleme ve refleks sitoloji çalışılmalıdır. HPV DNA tip

16 ve tip 18 pozitifliğinde sitoloji sonucundan bağımsız kolposkopi ile değerlendirme planlanır, diğer yüksek riskli HPV DNA tiplerinin pozitifliğinde ise sitoloji normalse 1 yıl sonra test tekrarı, sitoloji anormalse kolposkopi ile değerlendirme planlanır. Bu durumda yalnızca FDA tarafından birincil HPV DNA testi için onaylanmış testler kullanılmalıdır. Ancak bu testler tüm kurumlarda mevcut değildir. Bu nedenle pek önerilen bir tarama yöntemi değildir. (67).

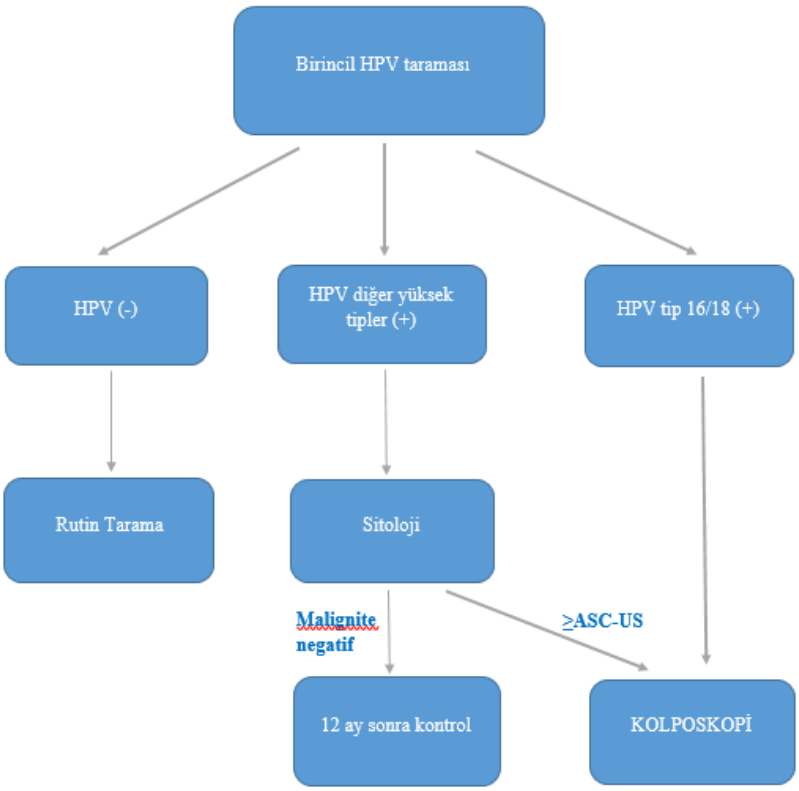
Ko-test:

30 yaş ve daha ileri yaşlı kadınlarda HPV DNA ile birlikte servikal sitoloji bakılması artmış duyarlılığı ve kabul edilebilir özgüllüğü nedeni ile birlikte preinvaziv lezyonların tespitinde altın standarttır (68).HPV DNA test ve Pap smear testin birlikte yapıldığı durumlarda da tarama aralıkları yine 5 yıl olmalıdır. FDA tarafından ko-test için onaylanmış bir çok test bulunmaktadır ve bu testler bir çok kurumda mevcuttur (67). Ancak ko-test yapılması yapılan test sayısını iki katına çıkardığından sürdürülebilir bir durum değildir.

Yapılan çalışmalar 3 yılda bir yapılan Pap smear testiyle 5 yılda bir yapılan ko-test uygulamasının benzer sayıda kanser vakası yakaladığını göstermektedir(69).

Refleks HPV DNA test:

Refleks HPV DNA testi sitoloji sonucunun ASC-US saptandığı durumlarda yapılır. Pap smear testi için alınan örnek kullanılabilir (67).



Şekil 8: Taramada sitoloji ve HPV DNA test kombinasyonu (70)

2.3.3 Kolposkopi:

İlk defa 1925 yılında Hinselman tarafından ortaya çıkarılan kolposkopi daha sonra teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilmiştir. Kolposkopi serviks ve vajen epiteline bir takım solüsyonlar uygulandıktan sonra [%3- 5'lik asetik asit veya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı)] steroskopik binoküler mikroskop altında büyütülüp incelenmesidir. Test yapılırken transformasyon zonu, mevcut lezyonlar, serviks damarlanması, iyot tutulumu olmayan bölgeler ve asetik asit pozitif olan alanlar incelenir.

Normal serviks düzgün yüzeyli, koyu pembe renklidir ve oblik damarlanmalar mevcuttur. Kolposkopi sırasında 3 tip transformazyon zonu görülebilir. Tip 1'de transformasyon zonu tamamen görünür haldedir ve ektoservikstedir. Tip 2'de transformasyon zonunun tamamı izlenebilir ancak endoservikal bileşeni vardır. Tip 3'de transformasyon zonunun endoservikse uzanımı nedeniyle tamamen değerlendirilmesi mümkün değildir. Serviks damarlanması değerlendirilirken yeşil ışık filtresi vasküler patern görüntülenmesine yardımcı olur. Asetik asit uygulanan hastalarda normal squamöz epitelde asit glikojenin altına geçemez. Anormal epitel varlığında asetik asit alt katmanlara ulaşabildiğinden beyazlaşma görülür. Bu alanlardan biyopsi alınır. Lugol solüsyonu uygulanan hastalarda ise normal squamöz hücreler glikojen içeriği sayesinde iyot tutar, kahverengi boyanır ve Schiller negatif,iyot pozitif olarak ifade edilir. Anormal epitel kahverengi boyanmaz ve Schiller pozitif, iyot negatif olarak ifade edilir. Yine bu alanlardan biyopsi alınmalıdır (59).

HPV testi pozitif olan olgularda; kolposkopik muayenenin serviksteki şüpheli alanları belirlemede sensitivitesi %87-99, spesifitesi %23-87'dir (10)

Kolposkopide malignite düşündüren bulgular ; Asetobeyaz epitel, lökoplaki, punktuasyon, mozaik patern ve atipik damarlanmadır.

Kolposkopi endikasyonları ;

1. Serviksin makroskopik muayenesinde anormal bulgu varlığı

2. Sitolojide persiste (12-18 ay) düşük dereceli lezyon / CIN 2-3/ invaziv karsinom şüphesi

3. Yüksek riskli HPV pozitifliği

4. Tekrarlayan yetersiz sitoloji sonuçları

5. Anormal ya da açıklanamayan intermenstruel ve postkoital kanamalar

6. Anormal ya da açıklanamayan dirençli lökore

2.3.4 Servikal Kanser Tarama Yaş Aralıkları ve Sıklığı:

21 yaşından önce cinsel aktiviteye başlanmış olsa da bağışıklık sistemini zayıflatan bir durum yoksa tarama önerilmez (67). Gözlemsel çalışmalar bu yaşta servikal kanser görülme insidansının azlığı nedeniyle bu yaştan önce tarama yapılmasının potansiyel risklerin potansiyel faydalardan fazla olduğunu gösterir (71).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığının Ulusal Serviks Kanser Tarama Programına göre taramaya 30 yaşında başlanması önerilmektedir (72).

American Cancer Society'nin 2020 yılında yayınladığı yeni kılavuza göre ise birincil HPV DNA test ile taramaya 21 değil 25 yaşında başlanması, birincil teste erişimin olmadığı durumlarda ise co-test veya birincil Pap smear test ile taramaya 30 değil 25 yaşında başlanması önerilmektedir (67).

ACOG önerisine göre 30 yaşından genç kadınlarda co-testing yapılmamalıdır. Birincil pap smear testi yeterlidir (57). 21-29 yaş arasında yıllık yerine 3 yıllık tarama yapılmasının kolposkopi gerekliliğini 1.5 kat azalttığı görülmüştür. Bunu yaparken de yaşam boyu kanser riskinde %0,69 ve 0,33 gibi önemsiz bir artışa sebep olmaktadır. 2 yıllık ve 3 yıllık taramalar arasında da kanser riskinde benzerlik olduğundan ve 2 yıllık tarama daha fazla test gerektirdiğinden 21-29 yaş grubunda yıllık değil 3 yılda bir tarama önerilmektedir.

30-65 yaş grubu için ACOG önerilerine bakıldığında benzer kanser oranları görüldüğünden 5 yılda bir co-test veya 3 yılda bir sitoloji ile tarama yapılmasının uygun olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda tek başına HPV DNA test ile tarama önerilmemektedir.

Ardışık 3 kez negatif sonucu olan ya da son 10 yılda ardışık 2 negatif co-test sonucu olan ya da CIN 2 ya da daha yüksek dereceli lezyonu olmayan kadınlar 65 yaşından sonra tarama programından çıkarılmalıdır. Tüm kılavuzlarda taramanın 65 yaşında sonlandırılması önerilmektedir (73). Bu yaş grubunda epitelyal atrofi de yanlış pozitiflik oranını artırmaktadır (74).

CIN 2, CIN 3 ya da adenokarsinom in situ olan hastalarda tarama spontan regresyon ya da mevcut sitolojik anormalliğin uygun yönetiminden sonra 25 yıl daha devam etmelidir.

Benign endikasyonlarla total histerektomi operasyonu geçiren kadınlarda tarama gerekli değildir. Ancak bu hastaların tarama programından çıkarılması için

son 25 yılda CIN 2 ve daha yüksek dereceli lezyona sahip olmaması gerekmektedir (73).

Aşılama sonrası da aynı şekilde tarama önerilir (75).

2.4 Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Servikal sitoloji, tarama testi olup kesin tanı ve tedavi için değil, kolposkopi ve/veya servikal biyopsiye yönlendirilecek hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılır (11).

Sitolojide saptanan epitelyal hücre anormallikleri squamöz ve glandüler olarak sınıflandırılır. Bu iki köken arasında ayrımın yapılamadığı durumlarda ise "atipik epitel hücreleri" terimi kullanılır (11, 76, 77).

Sitolojik taramayı ilk olarak öneren ve günlük pratiğe sokan Papanicolaou 5 sınıf belirlemiştir. Bunlar;

- Class 1: Normal epitel
- Class 2: Atipik inflamasyon ya da uterusa ait hücreler
- Class 3: Displastik hücreler (hafif, orta, ağır)
- Class 4: Karsinoma in situ
- Class 5: İnvaziv kanseri destekleyen malign hücreler (squamöz ya da adenokanser)

1988 yılında geliştirilen Bethesda sistemi sitolojik bulguların standardize olarak raporlandırılmasını ve sonuçların güvenilirliğini sağlamıştır. Sitoloji

sonuçlarını standardize etmeye yönelik düzenlemeler 2001 Bethesda sistemine öncülük etmiştir (77).

Tablo 2: 2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri (12)

2014 Bethesda Sistemi Sitoloji Raporu Komponentleri
Örnek Tipi Geleneksel (Pap smear) Sıvı bazlı (Pap test) Diğer
Örnek Yeterliliği Değerlendirme için yeterli Değerlendirme için yetersiz (nedeni belirtilmiş)
Genel Kategorizasyon **(opsiyonel)** İntraepitelyal lezyon veya malignite negatifliği Epitelyal hücre anormalliği Diğer
Yorum/Sonuç İntraepitelyal lezyon veya malignite negatifliği Epitelyal hücre anormalliği Neoplastik olmayan bulgular *Hücresel varyasyonlar (atrofi, keratoz, metaplazi)* *Reaktif hücresel değişiklikler* *Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu* Organizmalar *Trikomonas vajinalis* *Fungal organizmalar* *Bakteriyel vajinozis düşündüren flora değişimi* *HSV ile birliktelik gösteren hücresel değişiklikler* *CMV ile birliktelik gösteren hücresel değişiklikler* *Diğer neoplastik olmayan bulgular* Diğer *45 yaş ve üzeri kadınlarda endometrial hücreler* *Diğer malign neoplaziler*
Yardımcı testler
Bilgisayar aracılı yorumlama
Bilgilendirici not ve yorumlar

2012 yılında tanımlanan LAST (Lower Anogenital Skuamous Terminology) terminolojisine göre ise;

LSIL------ HPV etkisi ve CIN 1 lezyonları;

HSIL------- CIN2, CIN 3 lezyonları kapsamaktadır.

Bu sınıflama sisteminde CIN 2;

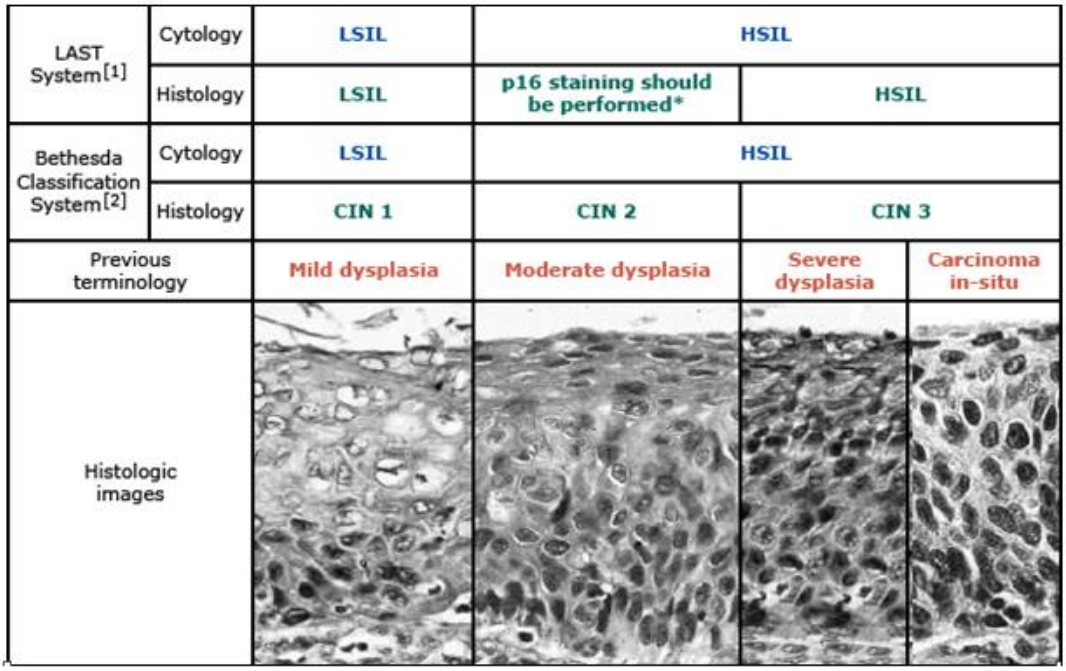
o p 16 pozitifliğinde HSIL

o p 16 negatifliği ise LSIL grubu içindedir (78).

p16, hücre siklusunda önemli rol oynayan Siklin Bağımlı Kinaz (SBK)-4 ve Siklin Bağımlı Kinaz-6'ı inaktive eden bir tümör supresör gendir. 9. kromozomda lokalizedir. Normalde displazi içermeyen hücrelerde p16 proteini oldukça düşük seviyededir ve immunhistokimyasal olarak tespit edilemez (79, 80). Ancak yüksek riskli HPV tiplerindeki E7 onkogeninin Rb' a bağlanması üzerine p16 üzerindeki inhibisyon kalkar ve displastik servikal hücrelerde aşırı miktarda sentezlenir. Böylelikle immunhistokimyasal olarak kolayca gösterilebilir. Bu yüzden p16 proteini, onkogen ekspresyonunun tespitinde önemli bir markerdir (81). Servikal histoloji ve sitoloji örneklerinin değerlendirilmesinde p16 ile immünhistokimyasal boyanma ile p16'nın aşırı sentezi ve servikal neoplazi arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(82).

Ki67 proteini ise, hücre siklusunun Go fazı dısında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. Geni 10. kromozom üzerinde yer alır. Servikal displazilerin degerlendirilmesinde de, birçok çalısmada, Ki67 ve p16'nın displazinin şiddetiyle ilişkisi araştırılmış ve Ki67'nin sensitif bir belirleyici olabileceği belirtilmiştir. Ki67, yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyonlar

(HSIL) ile bunlarla karışabilen atrofik skuamöz epitel, transizyonel metaplazi ve immatür skuamöz metaplazi gibi durumlarda da değerlidir. Ki67 ayrıca loop eksizyon marjinindeki koterize epitelin değerlendirilmesinde de yardımcıdır (79, 83-85).



Şekil 9: Servikal intraepitelyal lezyonların sınıflandırılması (86)

Squamöz hücreler:

- Atipik squamöz hücreler (ASC)
  - ASC-US
  - ASC-H (HSIL dışlanamayan)
- Low grade squamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)

- HPV/Hafif displazi, CIN 1

- High grade squamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
  - CIN 2
  - CIN 3
  - CIS

- Squamöz hücreli karsinom

Glandüler hücreler:

- Atipik glandüler hücreler
  - Endoservikal hücreler
  - Endometriyal hücreler
  - NOS (Not otherwise specified)

- Daha çok neoplaziyi destekleyen atipik glanduler hücreler (AGC-Favor neoplazi)
- Endoservikal adenokarsinoma in situ
- Adenokarsinom (86)

ABD'de yapılan yıllık Pap smear taramalarında %7' lik epitelyal anormallik tespit edilmiş ve bunların yarısının ≥ CIN 1 olduğu görülmüştür (11). Yine ABD'de yapılan tarama sonuçlarında CIN 1'in insidansı % 4 ve CIN 2-3'ün ise % 5 olarak saptanmıştır (87, 88). CIN 1' de invaziv servikal kansere dönüşümü progresyonu % 1 iken CIN 2' de % 5, CIN 3'de > % 12 olarak belirtilmektedir (11).

2.4.1 Servikal İntraepitelyal Neoplazilerin Yönetimi

ASCCP'nin servikal intraepitalyal neoplazilerin yönetimi ile ilgili ilk kılavuzu 2001'de yayınlanmış olup 2006 ve 2012 yıllarında yeniden düzenlenmiştir. 2015'de ise HPV taraması ile ilgili bir ara bildiri yayınlanmıştır. 2019'da ise kılavuz yeniden düzenlenmiştir. Bu kılavuzun önceki versiyonlardan en önemli farkı test sonuçlarına dayalı algoritmalardan; risk bazlı yönetime geçilmiş olmasıdır.

Premalignite ve malignite (CIN3+ olarak ifade edilir: CIN3, adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanseri kapsar) gelişimi için, persiste eden HPV enfeksiyonunun gerekli olduğu bilgisi 2019 kılavuzunun temelini oluşturmaktadır. Veriler, yeni anormal test sonucu olan bir hastanın son 5 yıl içinde negatif HPV/ kotest sonucunun varlığının, CIN3+ olma riskini yaklaşık % 50 azalttığını göstermiştir. Ancak aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır.

Başlıca değişiklikler;

1)Öneriler sonuçlara göre değil risklere göre belirlenmelidir.

2) Kolposkopi bazı hastalar için ertelenebilir.

-CIN 3+ olma ihtimali düşük olan hastalar için 3)Kolposkopik biyopsi dışı tedavi yöntemleriyle ilgili rehberlik genişletilmiştir.

4)Histolojik HSIL (CIN2 / CIN3) olan hastalarda eksizyonel tedavi ablatif tedavi yöntemlerine tercih edilmektedir.

5) CIN 1'de gözlem, tedaviye tercih edilmektedir.

6) Aşağı anogenital squamöz terminolojisini (LAST) temel alan histopatoloji raporlarında HSIL raporları CIN 2 ve CIN 3 niteleyecilerini de yanında bulundurmalıdır. (örn: HSIL(CIN 2) veya HSIL(CIN3))

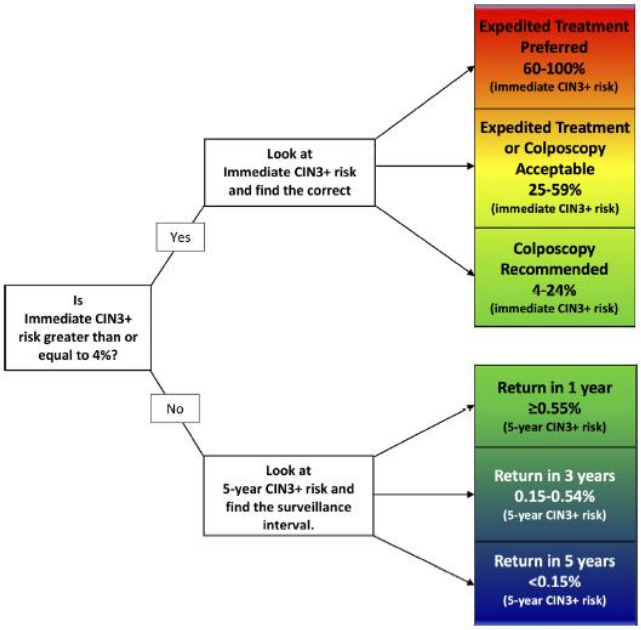
7) Bütün pozitif primer HPV testleri, genotipinden bağımsız olarak, aynı laboratuvardan çıkmış destekleyicilerle kombine edilmelidir.

8) Tedavi veya HSIL/LSIL/CIN2/CIN3/AIS sonrası HPV testi veya ko-testin 3 yıl aralıklarla 25 yıl boyunca devamı önerilmektedir. 25 yıl sonra hastanın sağlık durumu iyi ve yaşam beklentisi olduğu sürece 3 yıllık takibe devam etmek kabul edilebilir.

9) Tek başına sitoloji ile takip sadece HPV testin veya co-test in yapılamadığı durumlarda kabul edilebilirdir. HPV/ co-testin yıllık önerildiği durumlarda sitolojinin 6 ay ara ile; HPV/ co-testin 3 yıl aralarla önerildiği durumlarda ise, sitolojinin yıllık yapılması önerilir.

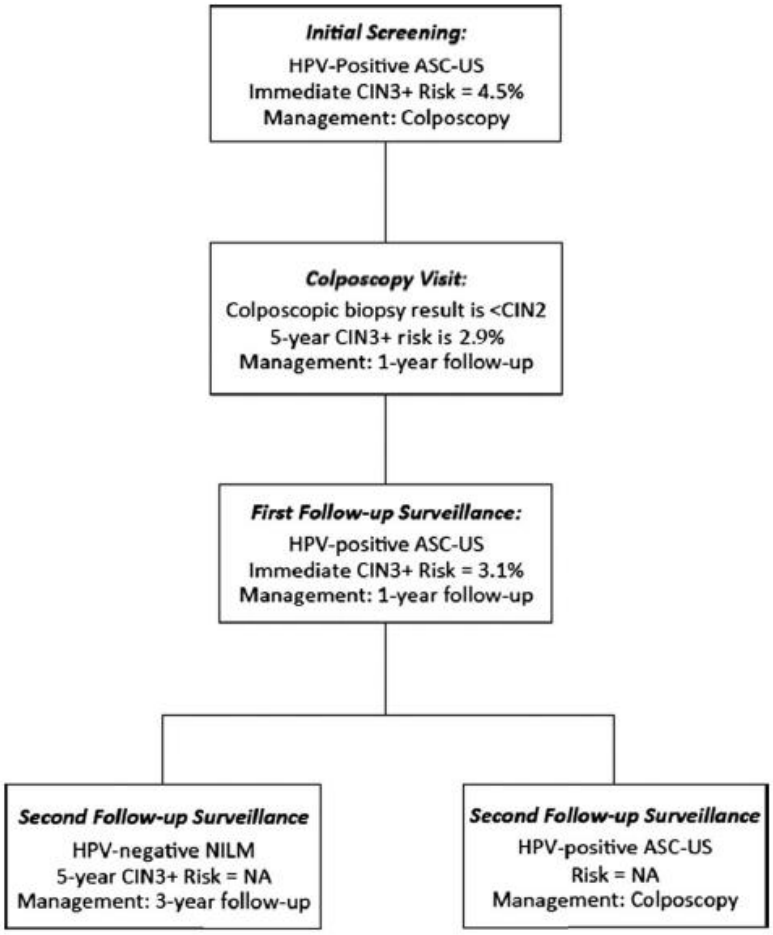
10) FDA tarafından tarama için onaylanmış HPV testleri yönetim için kullanılmalıdır.

Kılavuz hazırlanırken kanser riski için en uygun temsilci CIN3+ lezyonlar düşünülmüştür. Kolposkopi/ tedavi/ gözlem kararı hastanın o andaki CIN3+ olma riskine (anlık risk) göre verilirken, kontrol aralığının süresi ise 5 yılda CIN3+ olma riskine (5 yıllık risk) göre belirlenmiştir.



Şekil 10: Hasta riskinin belirlenmesi (65)

Güncel sonuçlar ve geçmiş kombinasyonu için, anlık CIN 3+ riski incelenir. Bu risk % 4 veya daha yüksekse, kolposkopi veya tedavi olacak şeklinde, derhal müdahale endikedir. Anlık risk % 4'ten azsa, hastaların ne zaman kontrole geleceğini belirlemek için 5 yıllık CIN 3+ riski incelenir.



Şekil 11: Sık görülen düşük dereceli tarama sonucu (HPV(+) ASCUS) olan bir hastanın risk tahminlerine göre yönetimi (65)

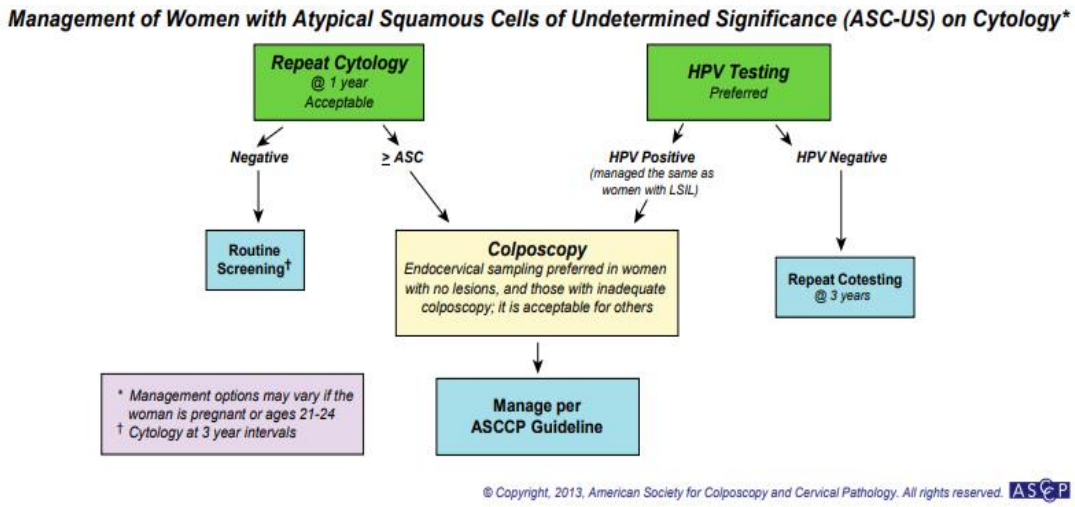
25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalarda, geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski % 25-60 ise hem hızlandırılmış tedavi, hem de kolposkopik biyopsi kabul edilebilir. Tahmini anlık CIN3+ riski % 60 ve üzerinde ise, biyopsi ile doğrulamadan, eksizyonel yöntem ile hızlandırılmış tedavi tercih edilir, ancak kolposkopik biyopsi sonucuna göre tedavide kabul edilebilir (65).

Atipik Squamöz Hücreler

Atipik squamöz hücre (ASC) kategorisi, gerçek anlamda önemi belirlenmeyen anormal hücrelerin tespit edildiği test sonuçlarını gösterir. ASC kategorisi, Bethesda sisteminde normal olarak sınıflandırılan benign, reaktif ve reperatif değişiklikleri içermemektedir (89).

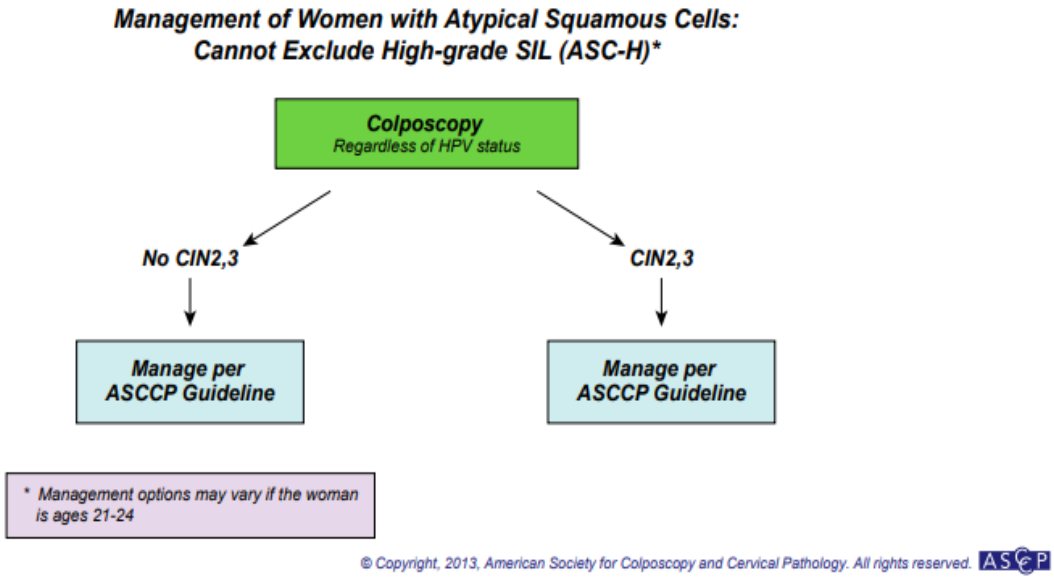
ASC kategorisi; ASC-US ve ASC-H olarak ikiye ayrılır.

ASC-US: Bu terim, SIL'ı düşündüren ancak kriterleri tam olarak karşılamayan hücreler için kullanılmaktadır. Bir ASC-US tanısını %5-10 oranında CIN 2-3 tanısı izlerken bunlarda % 0,2 invaziv oranında kanser saptanır (77). Bu nedenle ASC-US 'un yönetimi fazla agresif olmamalıdır. ASC-US'un ileri değerlendirilmesinde üç yöntem ; (1) refleks HPV DNA testi, (2)kolposkopi ya da (3) 6-12 ay arayla sitoloji tekrarı ve bunlardan birinin anormalse kolposkopiye yönlendirme şeklindedir (5).



Şekil 12: ASC-US yönetimi (65)

ASC-H: ASC'nin %5-10 u, high grade dışlanamayan atipik squamöz hücreler (ASC-H) olarak adlandırılır. Bu bulgu ASC-US ile karıştırılmamalıdır. ASC-H, HSIL sitolojisi için kriterleri tam olarak karşılamayan, buna karşılık high grade lezyonların da dışlanamadığı hücresel değişiklikleri tanımlar. Olguların % 25 inden fazlasında histolojik HSIL saptanır. Bu, ASC-US ta görülen orandan daha yüksektir ve bu nedenle değerlendirme için kolposkopi endikasyonu vardır (5).

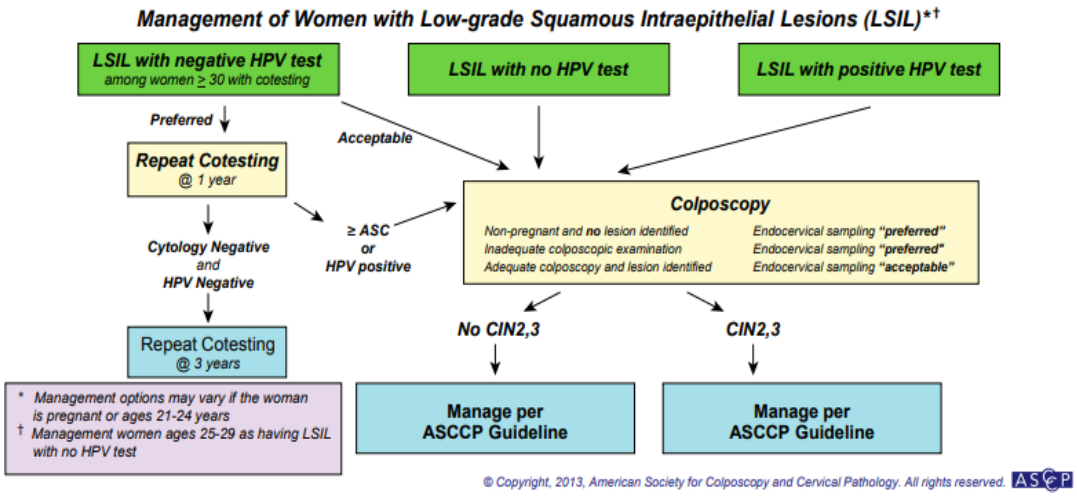


Şekil 13: ASC-H yönetimi (65)

LSIL: Low grade SIL, HPV enfeksiyonunun ve CIN 1'in sitolojik özelliklerini göstermektedir. Ancak % 15-30 oranında CIN 2-3 riski taşır. Bu nedenle Pap smear sonucu LSIL gelen olguların çoğunda kolposkopi endikasyonu vardır (90).

Postmenapozal kadınlarda LSIL'ın alternatif yönetimi refleks HPV DNA testini veya 6-12 ay sonra sitoloji tekrarını içerir (5).

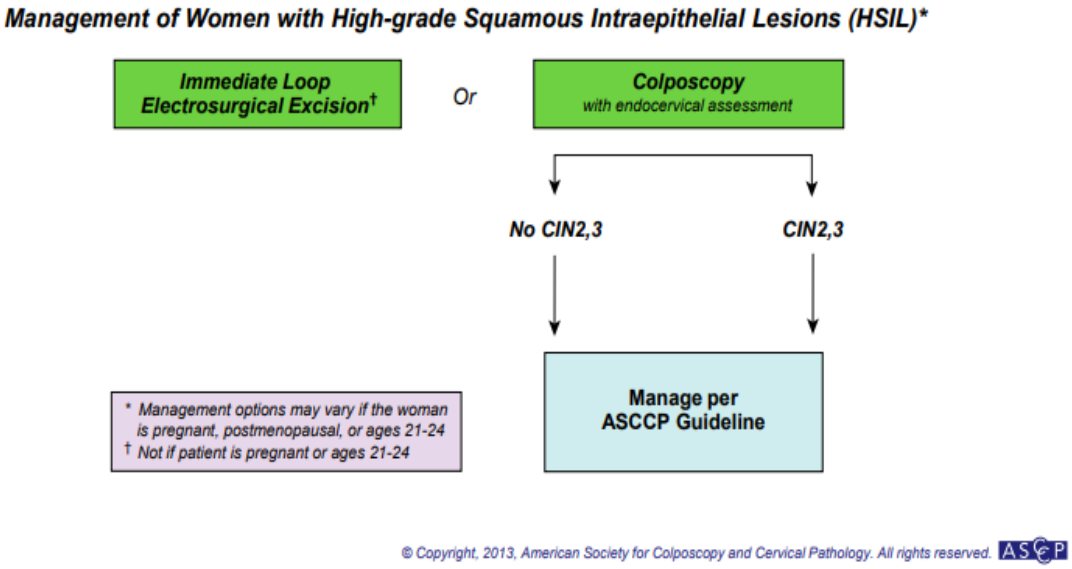
Yeni ASCCP kılavuzuna göre en az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilir ancak, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir (65).



Şekil 14: LSIL yönetimi (65)

HSIL: High grade SIL, glandüler hücre anormalliklerinin tümü ve karsinom kuşkusu durumlarında zaman kaybetmeden kolposkopik değerlendirme yapılmalıdır. HSIL sitolojisinin yönetiminde, HPV DNA testini yeri yoktur. HSIL sitolojisi, CIN 2-3 (en az % 70 olguda) veya invaziv kanser (% 1-2) için yüksek risk taşır (91).

ASCCP'nin güncel kılavuzunda belirtildiği üzere ise eğer patoloji raporunda CIN 2 veya CIN 3 olduğu belirtilmişse, CIN 2 için anlamlı regresyon oranları nedeniyle fertilite beklentisi olan hastalarda gözlem kabul edilebilir. CIN 3 için ise her zaman tedavi önerilir, gebelik haricinde gözlem asla kabul edilemez (65).

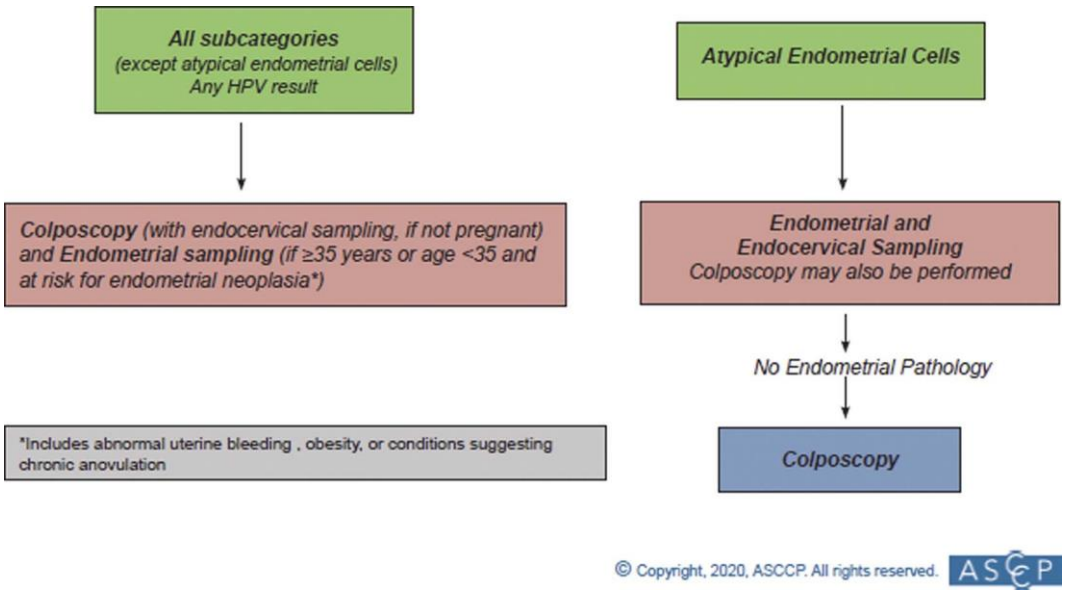


Şekil 15: HSIL yönetimi (65)

Atipik Glandüler Hücreler

Bu kategori yüksek neoplazi riskini beraberinde taşımaktadır (92). Yapılan araştırmalara göre, atipik glandüler hücre (AGC) sitolojisinin değerlendirilmesinde, glandüler hastalıklara kıyasla squamöz neoplazilerin daha sık tanı aldığı görülmüştür (93). Endometrial ve diğer üreme sistemi kanserleri için de artmış risk söz konusudur. Bu nedenle , glandüler hücre anormalliklerinin değerlendirilmesi, kolposkopi ve endoservikal küretajı mutlaka içermelidir. Ayrıca risk faktörü bulunan kadınlarda endometrial örnekleme de mutlaka yapılmalıdır. AGC sonrası tanı konan patolojilerin yaklaşık yarısı endometrial hastalığa işaret eder.

Glandüler sitoloji bozuklukların triajı için refleks HPV DNA testi önerilmez (5). Ancak HPV DNA testi endometrial ve endoservikal hastalıkların arasında ayrım yapılmasını sağladığı da göz önünde bulundurulmalıdır (94).

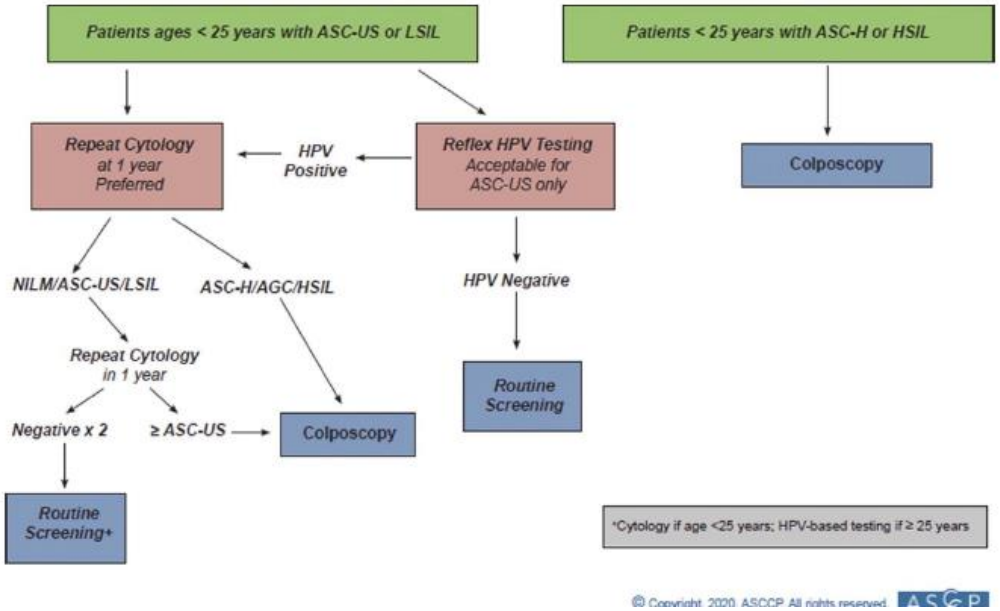


Şekil 16: Atipik glandüler hücrelerin yönetimi (65)

25 yaş altı hastalarda yönetim:

25 yaş altında ASC-US ve LSIL sitolojileri, HPV pozitiflik oranının yüksek olmasına ancak regresyon oranının da yüksek olmasına, serviks kanserinin ise nadir olmasına bağlı olarak normal popülasyondan daha farklı değerlendirilmelidir (65). Refleks HPV DNA testinin önerilmediği bu grupta 1 yıl arayla 2 kez ardışık sitoloji alınması gereklidir. Kolposkopi ise yalnızca high grade sitoloji sonucu görüldüğünde veya tespit edilen sitolojik anormalliğin 2 yıl

devam etmesi durumunda durumunda yapılmalıdır. Pap testi sonucunun 2 kez negatif gelmesinin ardından taramaya 25 yaşından sonra devam edilebilir (5).



Şekil 17: 25 yaş altı hastalarda yönetim (65)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Pap smear ve HPV DNA test (co-test) yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. HPV DNA sonucu pozitif olan 429 hasta çalışmaya dahil edilirken HPV DNA sonucu negatif olan hastalar, gebe olan hastalar, immün yetmezlikli hastalar ve total histerektomili hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastanemizin etik kurul heyetinden 13.01.2020 tarihli toplantıda 24 no lu karar numarasıyla etik kurul onayı alındı.

HPV DNA tarama testi için hastanemiz mikrobiyoloji bölümünde The Roche Cobas 4800 marka cihaz kullanıldı. Bu cihazın çalışma prensibi real time PCR üzerine kuruludur. Örnekleme yöntemi olarak SurePath ve ThinPrep ile uyumludur. HPV nin L1 genom bölgesini hedefler. HPV nin 14 tipi taranmakta olup özellikle HPV tip 16 ve 18 e spesifik sonuç verilirken diğer 12 tip için havuzlanmış sonuç verilmektedir. 25 yaş ve üzerinde başlangıç tarama yöntemi olarak kullanım için 2014 yılında FDA onayı almıştır. (95).

Hastaların pelvik muayeneleri, servikal sitoloji örnekleri ve kolposkopik muayenesi yine hastanemiz bünyesinde jinekolojik onkoloji bölümü tarafından yapılmış olup sitoloji için sıvı bazlı sitoloji yöntemi kullanıldı ve bu preparatlar Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Sitoloji sonuçları Bethesda sistemine göre raporlandı.

HPV DNA taramasında tip 16 ve 18 pozitifliği olan hastalar ile diğer HPV DNA pozitifliği olup smear sonucu ≥ASCUS raporlanan hastalar kolposkopik muayeneye alındı. Yine kolposkopi esnasında gerekli duyulması üzerine alınan biyopsi materyalleri de hastanemiz Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Servikal biyopsi örnekleri LAST sınıflandırma sistemine göre raporlandı. Hastaların tüm sonuçları ilgili bölümlerin arşivinden temin edildi.

İstatiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde ve sayı değerleri verildi. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik niceliksel verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS); nonparametrik verilerin gösteriminde ortanca ve interquantile range (IQR); niteliksel veriler gösteriminde ise olgu sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza HPV DNA test sonucu pozitif olan 429 dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 41,3± 10,1 (20-77 yaş) idi.

Tablo 3: Hastaların yaş dağılımları

Yaş aralıkları	**Freguency (n)**	**Percent (%)**
20-29	53	12,4
30-39	144	33,6
40-49	140	32,6
50-59	73	17,0
60-69	16	3,7
>70	3	0,7
Toplam	**429**	**100,0**

Sitoloji sonuçları ve kolposkopik biyopsi sonuçları yaşa göre gruplandırıldı. Bu grupların yaş ortalamalarına bakıldı.

Hastaların sitoloji sonuçlarına göre yaş dağılımı tablo 4'de, kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre yaş dağılımı ise tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4: Sitoloji sonucuna göre yaş dağılımları

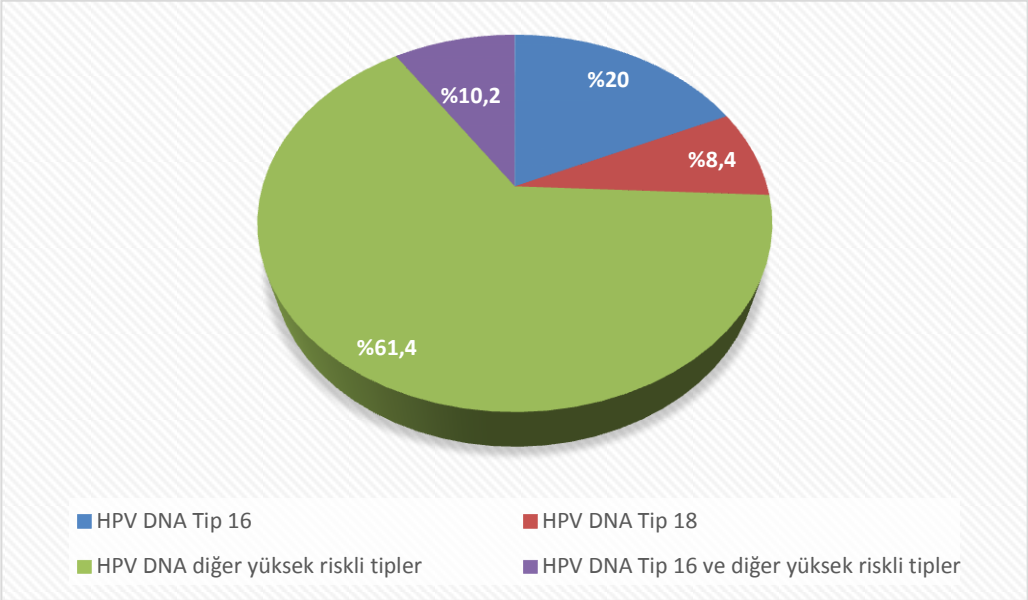
Sitoloji sonucu	Yaş Ortalaması
Malignite negatif	42±11 (20-77)
ASC-US	42±10 (23-66)
ASC-H	39±9 (26-54)
LSIL	37±9 (20-63)
HSIL	41±9 (28-59)

Tablo 5: Kolposkopik biyopsi sonucuna göre yaş dağılımları

Kolposkopik biyopsi sonucu	Yaş Ortalaması
Kronik servisit	42±10 (20-77)
CIN1	38±9 (23-60)
CIN2-3	39±9 (26-59)
Adenokarsinoma in situ	40±1 (39-41)
Squamöz h.li karsinom	47±2 (45-48)

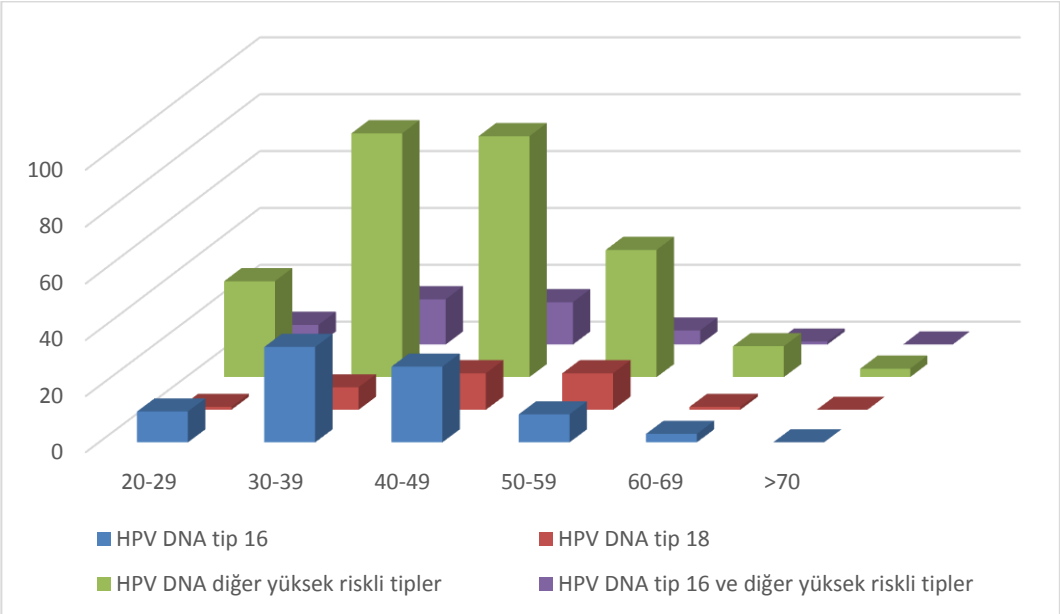
HPV tiplerinin dağılımına baktığımızda diğer yüksek riskli HPV DNA tipleri pozitif olanların % 61,4 oranla grubun en büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülürken HPV DNA tip 16 pozitif olanların % 20.0 sini, HPV DNA tip 18 pozitif olanların %8,4 ünü, HPV DNA tip 16 ve diğer yüksek riskli HPV DNA tiplerinin birlikteliğinin ise %10,2 sini oluşturduğu görülmüştür.

Tablo 6: HPV DNA tiplerinin dağılımı



Hastaların HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımı tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: HPV DNA tiplerine göre yaş dağılımları



Hastaların sitoloji sonuçlarına göre dağılımına bakıldığında malignite negatif olanlar %61.1, ASC-US % 15.2, ASC-H %2.3, LSIL %65, HSIL %5.8, AGC-NOS %0.2 oranında görülmüştür.

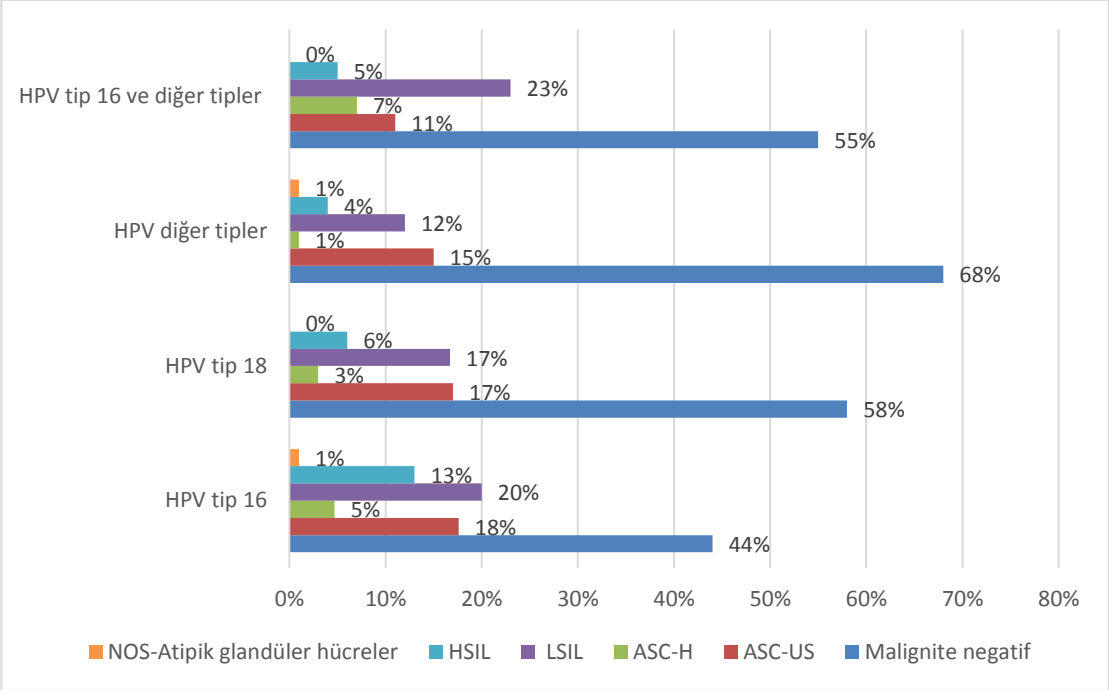
Tablo 8: Hastaların Pap smear sitoloji sonuçlarına göre dağılımı

Sitoloji Bulguları	**Freguency (n)**	**Percent (%)**
Malignite negatif	262	61,1
ASC-US	65	15,2
ASC-H	10	2,3
LSIL	65	15,2
HSIL	25	5,8
AGC-NOS	1	0,2
Toplam	**429**	**100,0**

Hastaların HPV DNA tiplerine baktığımızda bunlardan HPV tip 16 pozitif olan 85 hasta, HPV tip 18 pozitif olan 36 hasta, HPV diğer tipler pozitif olan 264 hasta HPV tip 16 ve diğer tiplerin birlikte pozitifliği olan 44 hasta olduğu görülmüştür.

Bu hastaların sitoloji sonuçları incelenip oransal olarak Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: HPV DNA tiplerine göre sitoloji sonuçlarının değerlendirilmesi



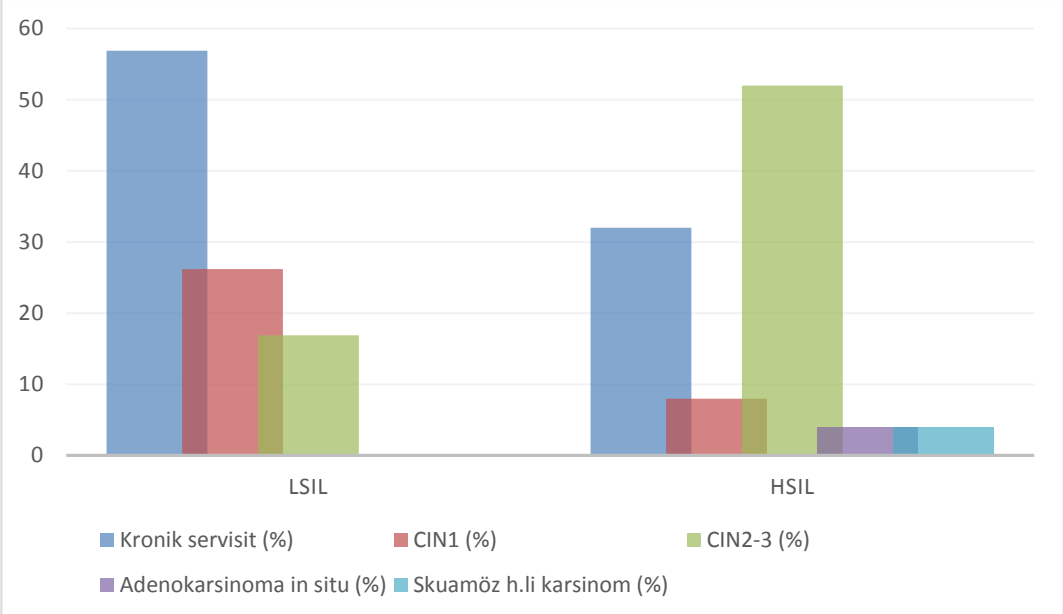
Çalışmaya dahil edilen 429 hastadan 141 tanesine kolposkopi yapılmış olup hastaların kolposkopide alınan biyopsi sonuçlarına göre dağılımı Tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre dağılımı

Kolposkopik biyopsi sonuçları	**Freguency (n)**	**Percent (%)**
Kronik servisit	62	43,9
CIN1	37	26,2
CIN2-3	38	26,9
Adenokarsinoma in situ	2	1,4
Skuamöz h.li karsinom	2	1,4
Toplam	**141**	**100,0**

Sitoloji sonucu LSIL ve HSIL olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının yüzdelerine bakılmıştır. Sitoloji sonucu LSIL olarak raporlanan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının % 56,9 oranında kronik servisit, % 26,2 oranında CIN1, %16,9 oranında CIN2-3 olduğu görülürken sitoloji sonucu LSIL olup biyopsi sonucu malign olan hastaya rastlanmamıştır. Aynı sekilde sitoloji sonucu HSIL olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarına bakıldığında %32 oranında kronik servisit, % 8 oranında CIN1, %52 oranında CIN2-3 sonuca rastlanırken bu grupta %4 oranında adenokarsinoma in situ, %4 oranında skuamöz h.li karsinom tespit edilmiştir.

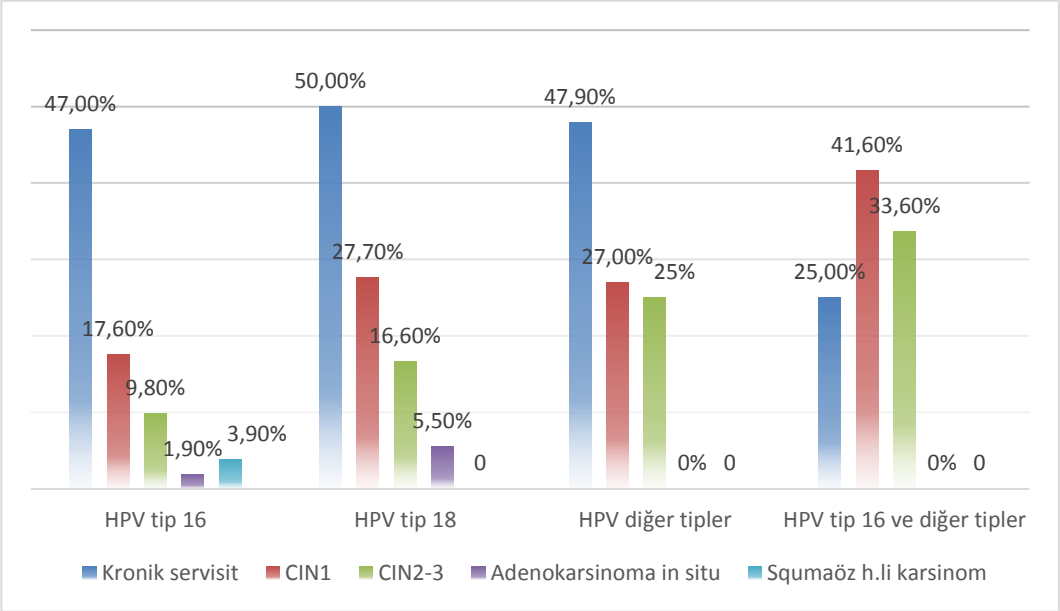
Tablo 11: Sitoloji sonuçlarına göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi



HPV DNA tip 16 pozitif hastaların %36,2 sine, HPV DNA tip 18 pozitif olan hastaların %12,8 ine, HPV DNA diğer yüksek riskli tipler pozitif olan

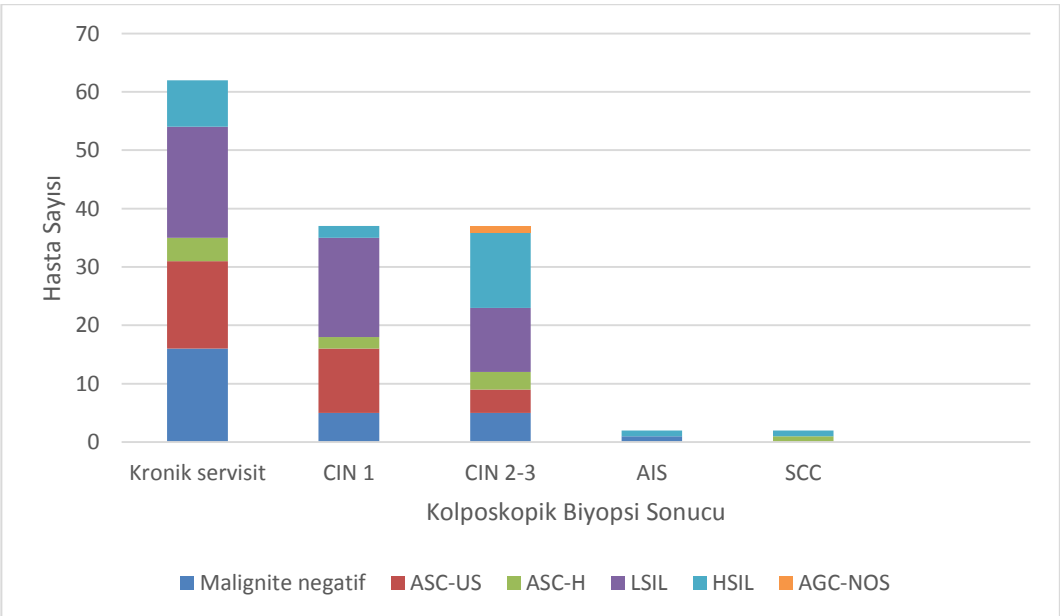
hastaların %34 üne, HPV DNA tip 16 ve HPV DNA diğer yüksek riskli tipler birlikte pozitif olan hastaların %17 sine kolposkopik biyopsi yapılmıştır. Alınan örneklerin sonucu değerlendirildiğinde HPV diğer yüksek riskli tipler pozitif olan hastalarda biyopsi sonuçlarının %47,9 oranla kronik servisit, %27 oranla CIN1, %25 oranla CIN2-3 olduğu görülürken bu grupta kolposkopik biyopsi sonucu adenokarsinoma in situ veya squamöz h.li karsinom olan hastaya rastlanmamıştır. HPV tip 16 pozitif olan hastaların biyopsi sonuçlarının %47 oranla kronik servisit, %17,6 oranla CIN1, %9,8 oranla CIN2-3, %1,9 oranla adenokarsinoma in situ, %3,9 oranla squamöz h.li karsinom olduğu görülmüştür. HPV tip 18 pozitif olan hastaların biyopsi sonuçlarının %50 oranla kronik servisit, %27,7 oranla CIN1, %16,6 oranla CIN2-3, %5,5 oranla adenokarsinoma in situ olduğu görülmüştür. Ancak bu grupta skuamöz hl.li karsinom olan hasta tespit edilmemiştir HPV tip 16 ve diğer yüksek riskli tiplerin birlikte pozitifliğinde hastaların %25 oranla kronik servisit, %41,6 oranla CIN1, %33,3 oranla CIN2-3 olduğu saptanmıştır. Ancak bu grupta da kolposkopik biyopsi sonucu adenokarsinoma in situ veya squamöz h.li karsinom olan hasta görülmemiştir.

Tablo 12: HPV DNA tiplerine göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi



Sitoloji sonuçlarına göre kolposkopik biyopsi sonuçları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Sitoloji sonuçlarına göre kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi



5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, tüm dünyada tarama programları yapılmasına rağmen günümüzde hala önemli bir kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde servikal kanser tarama programları ile preinvaziv hastalıklar saptanarak servikal kansere progresyonun önüne geçilebilmektedir. Bu sayede preinvaziv lezyonların görülme sıklığı artmakta ancak serviks kanseri ve buna bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu önlenebilmektedir. Bu tarama programlarının uygulanması ile servikal kanser mortalitesinin % 70 oranında azalacağı hesaplanmaktadır (58).

30 yaşından sonra kadınlarda Pap smear ile tarama 3 yıllık aralıklarla ya da Pap smear ve HPV DNA testinin beraber değerlendirildiği co-test ile tarama 5 yıllık aralıklarla yapılmalıdır (67).

Ülkemizde 2014'ten beri HPV tabanlı tarama programı uygulanmaktadır. Hedef olarak 30-65 yaş grubu belirlenmiştir. Bu tarama programı, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM) uygulanmaktadır. Alınan servikal örnekte HPV tiplendirmesi yapılmakta, yüksek riskli HPV pozitif olgularda sitoloji bakılıp çıkan sonuçlara göre hastalar bilgilendirilerek kadın doğum hekimine yönlendirilmektedirler (96). Diğer yandan American Cancer Society'nin 2020 yılında yayınladığı yeni kılavuza göre ise birincil HPV DNA test ile taramaya 21 değil 25 yaşında başlanması, birincil teste erişimin olmadığı durumlarda ise co-test veya birincil Pap smear test ile taramaya 30 değil 25 yaşında başlanması önerilmektedir (67).

Bizim kliniğimizde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığının Ulusal Serviks Kanser Tarama Programına göre taramaya 30 yaşında başlanmaktadır. Çalışmamızda 11 adet 20-25 yaş arası, 42 adet 25-30 yaş arası hastanın verisi mevcuttur. Bu hastalar, başka merkezlerde HPV DNA test yapılan ve pozitif tespit edilen olgular olup kliniğimize başvurmaları üzerine takip programına dahil edilmek durumunda kalınmıştır. Ülkemizdeki bazı merkezlerin bu yaklaşımında American Cancer Society'nin güncel kılavuzunun etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamıza tarama yaş aralığı dışındaki hastaların dahil edilmesinde; servikal ve dış genital muayenesinde şüpheli lezyonu olan hastaların olması veya partnerinde lezyonların olması ve bazı hastaların yüksek düzeyde anksiyete ile tarafımıza başvurması da etken olmuştur.

HPV, Papillomaviridae ailesinden, çift sarmal, zarfsız bir DNA virusudur. Dünyada sitolojisi normal olan hastalarda tahmini prevalansı %11,7 'dir (97). Tüm dünyada cinsel yolla bulaşan viruslar içerisinde en sık görülenidir. Cinsel aktif kadınların % 80'i yaşamları boyunca bu virüs ile karşılaşır fakat çoğu immun sistem tarafından ortadan kaldırılır (98).

HPV'nin kapsid proteinlerini kodlayan L1 gen dizinleri kullanılarak yapılan sınıflandırmada en az 200 farklı tipi olduğu, bunlardan da en az 40 tanesinin anogenital sisteme yönelik doku tropizmi olduğu tespit edilmiştir (99). HPV tipleri onkojenitesine göre yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle yüksek riskli tipleri ile serviks kanseri arasındaki

neden-sonuç ilişkisi çok önemlidir. Çünkü bu sayede günümüzde birinci basamak sağlık hizmeti olarak serviks kanserinin hem taraması, hem de aşı ile koruyuculuğu sağlanmaktadır. Yüksek riskli HPV'ler incelendiğinde; en sık saptanan tiplerin sırasıyla 16,18,33,45,31,58,52 ve 35 olduğu görülmektedir (100).

Bizim araştırmamıza da 20-77 yaş arası 429 HPV DNA pozitif hasta dahil edilmiş olup bu hastaların genel yaş ortalaması 41,3± 10,1 dir. Tüm hastaların yaş aralıklarına dağılımına baktığımızda ise % 33,6 lık oranla 30-39 yaş aralığının en yoğun olduğu bunu %32,6 lık oranla 40-49 yaş aralığındaki hasta grubunun izlediği görülmüştür. HPV DNA tip 16 pozitiflerin yaş ortalaması 40±10 (20-63) , HPV DNA tip 18 pozitiflerin yaş ortalaması 45±9 (29-60), HPV DNA diğer yüksek riskli tip pozitiflerin yaş ortalaması 41±10 (20-77) olarak tespit edilmiştir. Yani HPV DNA tip 16 nın tüm tiplere, özellikle HPV DNA tip 18 e kıyasla daha genç popülasyonda görüldüğü tespit edilmiştir.

Çalışmamızda HPV DNA tiplendirmesi için çalışma prensibi real time PCR üzerine kurulu The Roche Cobas 4800 marka cihaz kullanılmış olup, günümüzde PCR yöntemi tüm dünyada kullanılmaktadır. Çünkü HPV, bilinen hücre kültürü ortamlarında üretilememektedir ve serolojik testlerin de tanı kısıtlılığı bulunmaktadır (75). PCR yöntemiyle yapılan HPV DNA tiplendirmesi için gereken örnek miktarı, sitoloji için gereken örnek miktarından daha azdır. Bu nedenle hastaların kendi kendine örnek alması (self sampling) tarama merkezlerine gelemeyen veya gelmekten çekinen hastalara ulaşmak için bir seçenek olarak görülmektedir. Burada amaç daha çok kişiye ulaşabilmektir.

Böylece sonuçları tarama merkezlerine ulaşanlardan sadece HPV DNA pozitif olanları sitoloji için çağrılabilir, sitoloji negatif olanlar ise 5 yıl sonra tekrar self sampling uygulayabilir. Hastaların bu şekilde taranması durumunda, daha geniş kitlelere ulaşılacağını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu uygulamadaki handikap; kitlerin, gönderildiği kadınların yaklaşık dörtte biri tarafından herhangi bir işlem yapılmadan geri gönderilmesidir (101-103). Ayrıca bu handikapa ülkemizde hastaların büyük bir kısmının sosyokültürel yansıma nedeniyle düzenli jinekolojik muayeneden kaçınması da eklendiğinde, hem bütün bunlar göz önünde bulundurularak hem de kliniğimiz yaklaşımı nedeniyle self sampling yöntemi kullanılmamış, HPV ve sitoloji örneklemeleri bizzat hastayı takip eden hekim tarafından yapılmıştır.

HPV DNA tiplendirmesinin önemi hem yaşadığımız bölgedeki HPV DNA tiplerinin oranlarını tespit etmek, buna bağlı olarak bölgedeki aşılama çalışmalarına katkı da bulunmak; hem de HPV DNA tiplerine göre hastaların tarama tanı ve tedavi programlarını, klinik yönetimlerini belirlemektir.

M. Gültekin ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı 4.099.230 hastayı içeren toplum bazlı çalışmada hastaların %4,39 unun HPV DNA (+) olduğu, tüm yaş aralıklarında ve coğrafi bölgelerde en yaygın HPV DNA tipinin HPV DNA tip 16 olduğu, bunu HPV DNA tip 51, 31, 52, 56 ve 18 in izlediği görülmüştür (104). P. Dursun ve arkadaşlarının yaptığı real time PCR kullanılan bir diğer çalışmada ise en yaygın tip yine HPV DNA tip 16 olup (%36) bunu HPV DNA tip 6 (%22) ve HPV DNA tip 18 (%13) izlemiştir (105). Biz de bu çalışmayı yaparken kliniğimize başvuran ve HPV DNA pozitif olan hasta popülasyonunda %20

oranında HPV DNA tip 16, %8,4 oranında HPV DNA tip 18, %61,4 oranında HPV DNA diğer yüksek riskli tipler ve %10,2 oranında HPV DNA tip 16 ve diğer yüksek riskli tiplerin birlikte pozitifliği olduğunu tespit etmiş bulunmaktayız. Bu veriler ışığında ise bölgemizde en sık HPV DNA diğer yüksek riskli tipler görülürken en az HPV DNA tip 18 görüldüğünü anlıyoruz. Bu farklılığın sebebi olarak yapılan diğer çalışmalarda kullanılan testlerin sonuçlarda HPV DNA diğer yüksek riskli tipleri havuzlanmış olarak değil de ayrı ayrı raporlaması, ancak bizim kullandığımız The Roche Cobas 4800 testin sonuçları HPV DNA diğer yüksek riskli tipler için havuzlanmış olarak raporlaması düşünülebilir.

P. Dursun ve arkadaşlarının yaptığı, Türkiye'deki HPV tiplerinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında 12 merkezden gelen 6388 hastanın verisi alınmış, HPV DNA tiplendirmesi için Hybrid Capture-II ve real time PCR yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada anormal sitolojiye sahip hastaların % 57 sinde HPV DNA (+) liği olup % 37 oranında ASC-US, %9 oranında ASC-H, %27 oranında LSIL, %20 oranında HSIL, %22 oranında glandüler anormallikler, %41 oranında ise squamöz h.li karsinom tespit edilmiştir. HPV dağılımına bakıldığında ise en sık görülen tiplerin %32 oranla HPV tip 16 olduğu görülmüş. Bunu %17 oranla HPV tip 6, %9 oranla HPV tip 11, %8 oranla HPV tip 18, %6 oranla HPV tip 31, %5 oranla HPV tip 51 ve %3 oranla HPV tip 33 ün takip ettiği görülmüştür (106). Bizim çalışmamızda ise %61,1 oranında malignite negatif, %15,2 oranında ASC-US, %2,3 oranında ASC-H, %15,2 oranında LSIL, %5,8 oranında HSIL, %0,2 oranında ise AGC-NOS saptanmıştır. Sitolojik anormalliklerin HPV tiplerine göre dağılımına bakıldığında HPV tip 16

(+) olan hastalarda %56 oranında HPV tip 18 (+) olan hastalarda %42 oranında HPV diğer yüksek riskli tipler (+) olan hastalarda % 32 oranında ≥ASC-US lezyon saptanmıştır. Ancak tüm hastalarda toplam %0,5 adenokarsinoma in situ, %0,5 squamöz h.li karsinom tespit edilmiştir. Çalışmamızda ASC-US, LSIL, HSIL ve ASC-H arasında görülen oransal sıralama literatürdeki ile benzer olup adenokarsinoma in situ ve squamöz h.li karsinom arasındaki belirgin farklılığın bizim çalışmamızda vaka sayısının yetersizliğinden olduğu düşünülmektedir.

Hiroyuki Fujiwara ve arkadaşlarının Çin'de 2018 yılında yayınladıkları yazıda 2012-2014 yılları arasında takip ettikleri co-test verilerine göre smear sitolojisi normal olup HPV pozitif olan hastalarda 1 yıl sonra co-test tekrarı önerilmektedir. 1 yıl sonra yapılan co-test'te LSIL veya HSIL çıkma olasılığı %3'tür (107). Philip E Castle ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada ise 1,156,387 hastanın 4 yıllık co-test takiplerinde her yıl %5 oranında co-test pozitifliği saptanmıştır (108). Yuri Sasaki ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları çalışmada ise sitolojisi normal yüksek riskli HPV pozitifliği olan hastaların takiplerinde %7 oranında LSIL veya HSIL oranı saptanmıştır (109). M Gültekin ve arkadaşlarının bir milyon kadın üzerinde yaptığı çalışmada, HPV testi (Hybrid Capture-II) ve sitoloji kullanılarak servikal kanser taraması yapılmış ve HPV pozitifliği bulunan 37.515 hastanın %19,1'inde sitolojik anormallik tespit edilmiştir. Kolposkopiye yönlendirilen 3499 hastada, 1.985 hastada patoloji saptanmazken, 708 hastada CIN1, 285 hastada CIN2, 436 hastada CIN3, 85 hastada ise serviks kanseri tespit edilmiştir. Sadece Pap smear programının CIN3

ve kanser vakalarının % 45.9'unu kaçırabildiğini ve co-testin Pap-smear kullanımına kıyasla çok daha etkili olduğunu göstermişlerdir (2).

Bizim çalışmamızda ise HPV tip 16 pozitif olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının %47 oranla kronik servisit, %17,6 oranla CIN1, %9,8 oranla CIN2-3, %1,9 oranla adenokarsinoma in situ, %3,9 oranla squamöz h.li karsinom olduğu görülmüştür. HPV tip 18 pozitif olan hastaların biyopsi sonuçlarının %50 oranla kronik servisit, %27,7 oranla CIN 1, %16,6 oranla CIN 2-3, %5,5 oranla adenokarsinoma in situ olduğu görülmüştür. Ancak bu grupta skuamöz hl.li karsinom olan hasta tespit edilmemiştir. HPV diğer yüksek riskli tipler pozitif olan hastalarda ise biyopsi sonuçlarının %47,9 oranla kronik servisit, %27 oranla CIN 1, %25 oranla CIN 2-3 olduğu görülürken bu grupta kolposkopik biyopsi sonucu adenokarsinoma in situ veya squamöz h.li karsinom olan hastaya rastlanmamıştır. Toplamda ise en sık kronik servisit olan hasta görülürken ikinci sıklıkta CIN 1, üçüncü sıklıkta CIN 2-3, dördüncü sıklıkta ise squamöz h.li karsinom görülüyor. Çalışmamızda kolposkopik biyopsilerde elde ettiğimiz verilerle literatürün oransal olarak uyumlu olduğunu görüyoruz.

Ayrıca bu durumda HPV pozitifliğinin sitolojiye ve kolposkopik biyopsi sonuçlarına yansıması görülmekle birlikte HPV tiplendirmesinin de önemi görülmektedir. Alınan kolposkopik biyopsilerde HPV tip 16 da tip 18 e kıyasla daha yüksek malignite oranları görülürken; HPV diğer yüksek riskli tiplerde malignite oranının daha düşük olduğu hatta bizim verilerimizde hiç maligniteye rastlanmadığı görülmüştür. Burada HPV tip 16 nın daha fazla sitolojik anormalliğe yol açtığı görülmekte ve verilerimiz literatürle örtüşmektedir (106).

Serviks kanseri tarama ve yönetiminde; ülkemizin de içinde bulunduğu birçok ülke, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin (ASCCP) algoritmalarına göre hastaları takip etmektedir. Bu algoritmalara göre HPV tip 16 ve tip 18 pozitifliğinde, sitoloji normal bile olsa direk kolposkopi önerilmektedir. HPV diğer yüksek riskli tip pozitif hastalarda ise, sitoloji normalse, 1 yıl sonra co-test önerilmektedir (110).

Ülkemizde de hekimler ASCCP nin önerileri ışığında HPV tip 16 ve 18 pozitifliğinde direk kolposkopi yapılmasını, HPV diğer tipler pozitifliğinde sitolojiye göre yönetimi uygun görmektedir. Ancak bu konuda hekimler arasında bazı anlaşmazlıklar söz konusudur. Kimi hekimler HPV nin pozitif olduğu durumlarda HPV tipine ve sitolojiye bakılmaksızın kolposkopi yapmaktadır. Bunun nedeni ise kolposkopinin maliyetinin düşük olması; ve ülkemiz hekimlerinin bir çoğunda oluşmuş kendini koruma davranışıdır. Yine aynı şekilde hastaları az da olsa serviks kanseri riskiyle karşı karşıya getirmemek için de bu yaklaşım tercih edilmektedir.

Ayrıca Matsumoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise; HPV tip 16,18, 31, 33, 35, 52 ve 58'li kadınlarda LSIL'den HSIL'e ilerlemenin, diğer yüksek riskli tiplere kıyasla 3,5 kat daha hızlı olduğu tespit edilmiştir (111). Bu da yine maliyeti arttırmakla birlikte yüksek riskli HPV pozitif tüm hastalara kolposkopi önermenin pek de yanlış bir seçenek olmadığını göstermektedir.

Sitoloji ve kolposkopik biyopsi sonuçları incelendiğinde; HPV tip 16 ve tip 18 pozitif hastalar ile HPV diğer yüksek riskli tipler pozitif hastaların sonuçları

arasında fark olduğu ve HPV tip 16-18 pozitif hastalardaki anormal sonuçların daha yüksek oranda olduğu tespit edildi.

Yine aynı şekilde sitoloji sonucu LSIL ve HSIL olanlar arasında yapılan kıyaslamada kolposkopik biyopsilerin sonuçlarında da sitoloji sonucu HSIL olanlarda malignite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Hatta bizim verilerimizde sitoloji sonucu LSIL olanlarda hiç malignite saptanmamış olması göze çarpmaktadır.

Kliniğimizde yapılan bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı özeliği vaka sayısının limitli olmasıdır. Ayrıca tarama amaçlı kullanılan testlerin farklılığı farklı sonuçlar doğmasına neden olmuştur. Daha anlamlı sonuçlar için uygulanan testlerin standardize edildiği, daha büyük hasta populasyonuna ulaşılabilen çalışmalar gereklidir.

6. SONUÇ

HPV, serviks kanserlerinin ve öncül lezyonların tamamına yakınından sorumlu tutulmaktadır. Tüm dünyada cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalar arasında en sık görülenidir ve kanser etkenleri arasında neden-sonuç ilişkisi en iyi ispatlanmış olanıdır. HPV'nin elimine edilmesi durumunda, serviks kanserinin de önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Bunun için toplumdaki farkındalığı artırmak önemlidir. Bulaş şekli, erken yaşta cinsel ilişkinin önüne geçilmesi gerektiği, tek eşliliğin önemi, kondomun koruyucu olmadığı, aşı ile korunulabileceği, taramaların aksatılmaması durumunda erken tanı ve tedavi imkanının olduğu ve bunun hayat kurtarıcı olduğu konusunda toplum bilinçlendirilmeli ve hastalık henüz birinci basamakta engellenmelidir.

Bu amaçla da ülkemizde de bu kansere olan farkındalığı arttırmak için her yıl Ocak ayında çeşitli kurum ve kuruluşlarda serviks kanseri farkındalık programları düzenlenmekte, çeşitli görsel ve yazılı bildiriler hazırlanarak kadınlarımız tarama testlerine yönlendirilmektedirler. Bu farkındalık arttıkça tarama programlarına katılan kadınların sayısı artmakta, serviks kanserinin görülme insidansı düşmektedir.

Ülkemizde serviks kanseri için tarama programları KETEM üzerinden yürütülmekte ve 30-65 yaş arası kadınlarda birincil HPV taraması yapılmaktadır. Tarama için 30-65 yaş arası kadınlar telefon (SMS) ile ve yüz yüze davet yöntemi ile muayeneye davet edilmektedir. HPV tiplendirme sonucunda yüksek riskli HPV tipleri saptanan örnekler için eş zamanlı alınan sitolojiler incelenmekte ve hasta

bu sonuçlarla kadın doğum hekimlerine yönlendirilmektedir. Kadın doğum hekimlerimiz ise Sağlık Bakanlığının da önerileri doğrultusunda birçok ülke tarafından kabul gören ASCCP algoritmalarına göre hastayı yönetmekte ve tedavi etmektedir. Bu tarama programının başlaması ile taramaya katılım 2012-2017 yılları arasında %3 den %35 e yükselmiştir(112).

Bizim çalışmamızda; hastalardan alınan Pap smear sonuçları, kolposkopik biyopsi sonuçları ve HPV birlikteliği incelenmiş; özellikle HPV DNA tipi ve onkojenitesinin histopatolojiye yansıması araştırılmıştır. Tarama ve tanıya yönelik yöntemlerin birlikte kullanımının, HPV DNA tiplendirmesi yapmanın, HPV DNA sonucu ile sitolojiyi birlikte yönetmenin önemi gösterilmiştir. Ayrıca bölgemizdeki HPV DNA tiplerinin dağılımı belirlenerek bunun aşı programına katkıda bulunması amaçlanmıştır.

Serviks kanseri ile mücadele için hedeflerimiz; 9-26 yaş grubuna ulaşarak HPV'ye karşı aşı ile bağışıklamak, sonrasında ise 30-65 yaş grubu kadınların KETEM'e başvurarak tarama testlerini yaptırmalarını sağlamak olmalıdır.

7. ÖZET

Serviks kanseri kadınlarda meme kolon ve akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen 4. kanserdir. Bunların da tamamına yakını HPV enfeksiyonuna dayandırılabilir. Gelişmemiş ülkelerde %90'a yakın ölümcül olan bu kanser progresyonu yavaş olan preinvaziv lezyonlardan gelişmektedir. Bu nedenle latent evresi uzun süren bir hastalıktır. Pap smear'in rutin taramada kullanıma girmesi, HPV testinin tarama için FDA tarafından onaylanması ve kolposkopik muayenelerin de sürece eklenmesiyle serviks kanseri dünya çapında elimine edilebilir bir malignite konumuna gelmiştir.

Bu retrospektif çalışmada amacımız kliniğimize başvuran, Pap smear ve HPV DNA testi (co-test) yapılan hastalar arasında, HPV DNA pozitif hastaların klinik ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirerek, Türkiye istatistiklerine katkıda bulunmak, buna bağlı olarak Türkiye tarama ve tanı programlarına, aşılama programlarına katkı sağlamaktır.

Bu amaçla çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran, Pap smear ve HPV DNA test (co-test) yapılan, HPV DNA testi pozitif olan 429 hasta dahil edilmiştir. Elde ettiğimiz verilerde HPV tiplerinin dağılımına baktığımızda HPV DNA tip 16 pozitif olanların grubun %20.0 sini, HPV DNA tip 18 pozitif olanların %8,4 ünü, HPV DNA tip 16 ve HPV DNA diğer yüksek riskli tiplerin birlikte pozitifliği olan hastaların %10,2 sini, HPV DNA diğer yüksek riskli tipler pozitif olanların ise % 61,4 oranla en büyük çoğunluğu oluşturduğu görülmüştür. Sitoloji sonucu LSIL olarak raporlanan hastaların kolposkopik biyopsi

sonuçlarının % 56,9 oranında, sitoloji sonucu HSIL olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarına bakıldığında ise %32 oranında kronik servisit olduğu görülmüştür. LSIL grubunda maligniteye saptanmazken HSIL grubunda %4 oranında adenokarsinoma in situ, %4 oranında skuamöz h.li karsinom tespit edilmiştir. HPV DNA tip 16 pozitif olan hastaların biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde %1,9 oranla adenokarsinoma in situ, %3,9 oranla squamöz h.li karsinom olduğu görülürken, HPV DNA tip 18 pozitif olan hastalarda %5,5 oranla adenokarsinoma in situ olduğu görülmüştür. Ancak bu grupta skuamöz h.li karsinom olan hasta tespit edilmemiştir. Yine aynı şekilde HPV DNA diğer yüksek riskli tipler pozitif grupta da maligniteye rastlanmamıştır.

Bu verilerden de anlaşıldığı gibi serviksten alınan örneklerde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA'nın tespiti, bunların Pap smear sonucu ve kolposkopi esnasında alınan biyopsi sonuçları ile harmanlanması serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun tedavi ve takip protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Serviks kanseri ile mücadele için hedeflerimiz; 9-26 yaş grubuna ulaşarak HPV'ye karşı aşı ile bağışıklamak, sonrasında ise 30-65 yaş grubu kadınların KETEM'e başvurarak tarama testlerini yaptırmalarını sağlamak olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, Preinvaziv lezyon, HPV DNA test, Pap smear test

8. SUMMARY

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women after breast, colon and lung cancer. Almost all of these are caused by HPV infection. This cancer, which is 90% mortal in underdeveloped countries, develops from preinvasive lesions with slow progression. Therefore, the latent phase is a long lasting disease. With the introduction of Pap smear in routine screening, the approval of the HPV test for screening by the FDA, and the addition of colposcopic examinations to the process, cervical cancer has become the only cancer that can be eliminated worldwide.

Our aim in this retrospective study is to determine the demographic characteristics of HPV DNA positive patients who applied to our clinic, who underwent Pap smear and HPV DNA test (co-test), to evaluate the histopathological results of cervical cytology, and results of biopsy during colposcopy and clinical management according to the HPV DNA types of the patients. Another aim is to determine the types of HPV DNA in our region, with the results to contribute Turkey statistics, to contribute the screening and diagnosis programmes and also immunization programmes.

For this purpose, 429 patients who applied to Gazi University Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2018 and December 2019, had Pap smear and HPV DNA test (co-test) and had positive HPV test were included in our study. When we look at the distribution of HPV types in the data we obtained, it was seen that those with HPV DNA type 16 positive constitute 20.0% of the group, those with HPV DNA type 18 positive with 8.4%, and those

with other high risk types of HPV DNA positive with a rate of 61.4%. Colposcopic biopsy results of patients with cytology reported as LSIL were found to be chronic cervicitis at a rate of 56.9% and colposcopic biopsy results of patients with cytology results of HSIL were found to be chronic cervicitis at a rate of 32%. While malignancy was not detected in the LSIL group, 4% adenocarcinoma in situ and 4% squamous cell carcinoma in the HSIL group were detected. When the biopsy results of patients with HPV DNA type 16 positive were evaluated, it was observed that there was adenocarcinoma in situ with a rate of 1.9% and squamous cell carcinoma with a rate of 3,9%, while it was found that patients with HPV DNA type 18 had adenocarcinoma in situ with a rate of 5,4%. However, no patients with squamous cell carcinoma were detected in this group. Similarly, no malignancy was found in the HPV DNA other high risk types positive group.

Detection of HPV DNA with low and high oncogenic risk in samples taken from the cervix, combining them with the results of Pap smear and biopsy results obtained during colposcopy are important in predicting the development of cervical cancer or showing pre-cancerous changes and planning the appropriate treatment and follow-up protocol.

Our aim to reduce the incidence of cervical cancer are; Reaching the 9-26 age group, immunizing against HPV with vaccine, and then making the 30-65 age group women apply to KETEM for screening tests.

Keywords: Cervical cancer, Preinvasive lesion, HPV DNA test, Pap smear test

9. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.

2. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018;142(9):1952-8.

3. Kreimer AR, Struyf F, Hildesheim A, David MP, Wheeler CM. Fewer than three doses of HPV vaccine - Authors' reply. Lancet Oncol. 2015;16(9):e424-e5.

4. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. Cancer Causes Control. 2013;24(9):1727-36.

5. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):346-55.

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

7. Waggoner SE. Cervical cancer. The Lancet. 2003;361(9376):2217-25.

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

9. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. The Lancet. 2006;367(9505):122-32.

10. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. Cancer. 2008;113(7 Suppl):1980-93.

11. Barbara L. Hoffman M, John O. Schorge M, Karen D. Bradshaw M, Lisa M. Halvorson M, Joseph l. Schaffer M, Marlene M. Corton M. Williams Gynecology, Third Edition. 3 ed: McGraw-Hill; 2016.

12. Hoffman BL, Williams JW. Williams gynecology: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2012.

13. Jonathan S. Berek M, MMS, Professor LKL, Emeritus Chair Department of Obstetrics and Gynecology Stanford University School of Medicine Stanford C, Deborah L. Berek M, Design EA. Berek & Novak's gynecology / [edited by] Jonathan S. Berek. 16 ed: Wolters Kluwer; 2020.

14. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clinical microbiology reviews. 2003;16(1):1-17.

15. Boehner CW, Howe SR, Bernstein DI, Rosenthal SL. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. Sexually transmitted diseases. 2003;30(10):774-8.

16. Hutter JN, Decker CF. Human papillomavirus infection. Disease-a-month: DM. 2016;62(8):294.

17. Hwang SJ, Shroyer KR. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. Journal of oncology. 2012;2012.

18. Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. Viruses. 2017;9(8):229.

19. Control CfD, Prevention, Program NI, Prevention). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for …; 2005.

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

21. Xiong W-M, Xu Q-P, Li X, Xiao R-D, Cai L, He F. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(56):96419.

22. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. Prev Med. 2011;53 Suppl 1:S12-21.

23. D'Abramo C, Archambault J. Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein-protein interactions. The open virology journal. 2011;5:80.

24. Avcı G, Gülendam B. Human papillomavirus. Kafkas J Med Sci. 2013;3(3):136-44.

25. Gülçin A. İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. Mikrobiyol Bul. 2012;46(3):507-15.

26. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, Smith DI. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. Oncogene. 2003;22(8):1225-37.

27. Monsonégo J. Emerging issues on HPV infections: From science to practice: Karger Medical and Scientific Publishers; 2006.

28. Yim E-K, Park J-S. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2005;37(6):319.

29. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.

30. Gornick MC, Castellsague X, Sanchez G, Giordano TJ, Vinco M, Greenson JK, et al. Human papillomavirus is not associated with colorectal cancer in a large international study. Cancer Causes & Control. 2010;21(5):737-43.

31. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2008;35(4):519-36.

32. Guess JC, McCance DJ. Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3α production. Journal of virology. 2005;79(23):14852-62.

33. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(19):241-68.

34. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. PLoS One. 2013;8(1):e52391.

35. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. Kobe J Med Sci. 2004;50(1-2):9-19.

36. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. The Lancet. 2015;386(10008):2078-88.

37. Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerging infectious diseases. 2003;9(1):37.

38. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. Journal of Infectious Diseases. 2011;204(3):377-84.

39. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2015;15(5):565-80.

40. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. New England Journal of Medicine. 2008;359(8):821-32.

41. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: effects on the resilience of programs. The Journal of Infectious Diseases. 2016;213(2):199-205.

42. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. Ann Intern Med. 2020;172(5):337-47.

43. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014;63(Rr-05):1-30.

44. Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64(11):300-4.

45. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(32):698-702.

46. Laprise J-F, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Annals of Internal Medicine. 2020;172(1):22-9.

47. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Annals of internal medicine. 2017;166(3):209-19.

48. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2014;63(5):1-30.

49. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger—United States, 2019. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2019;68(5):112.

50. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. The Lancet. 2014;384(9961):2213-27.

51. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. British journal of cancer. 2011;105(1):28-37.

52. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bulletin of the World Health Organization. 2008;86:317-9.

53. DALI KHVDA. SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMINDA SİTOLOJİK PATOLOJİ SAPTANAN HASTALARDA HPV DNA TAYİNİ VE TİPLEMESİNİN KOLPOSKOPİK VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARLA VE SİTOLOJİ TEKRARIYLA KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ.

54. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. JNCI Monographs. 2003;2003(31):80-8.

55. Schiffman M, Wheeler CM, Dasgupta A, Solomon D, Castle PE, Group A. A comparison of a prototype PCR assay and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal papanicolaou smears. American journal of clinical pathology. 2005;124(5):722-32.

56. Baseman JG, Kulasingam SL, Harris TG, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, et al. Evaluation of primary cervical cancer screening with an oncogenic human papillomavirus DNA test and cervical cytologic findings among women who attended family planning clinics in the United States. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(1):26. e1-. e8.

57. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine. 2006;24:S78-S89.

58. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. Journal of infectious Diseases. 1994;169(2):235-40.

59. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's gynecology: Williams & Wilkins Baltimore; 1996.

60. Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. Bmj. 2003;327(7409):289.

61. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Agenda. 2003.

62. Organization WH. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines: World Health Organization; 2002.

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

64. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro ME. A review of methods for detect human Papillomavirusinfection. Virology journal. 2012;9(1):262.

65. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of lower genital tract disease. 2020;24(2):102.

66. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Obstetrics & Gynecology. 2000;96(2):219-23.

67. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;70(5):321-46.

68. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstetrics & Gynecology. 2004;103(2):304-9.

69. Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2012;156(12):880-91.

70. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(1):46-52.

71. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Obstetrics and gynecology. 2010;116(2 Pt 1):469.

72. [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html.

73. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the US preventive services task force. 2011.

74. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Valleur JL, Barnabei VM, Bass K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Annals of internal medicine. 2000;133(12):942-50.

75. Saslow D, Solomon D, Lawson H. Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147-72.

76. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstetrics and gynecology. 2012;120(6):1465.

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

78. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Archives of pathology & laboratory medicine. 2012;136(10):1266-97.

79. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. Pathology. 2007;39(1):97-111.

80. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. Advances in anatomic pathology. 2006;13(1):8-15.

81. Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, Becattini V, Cariaggi MP, Pontenani G, et al. Role of P16 (INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. Cancer

Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2006;108(2):119-23.

82. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. International journal of cancer. 2001;92(2):276-84.

83. Yıldız IZ, Usubütün A, Fırat P, Ayhan A, Küçükali T. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. Pathology-Research and practice. 2007;203(6):445-9.

84. Schmitt-Graeff A, Koeninger A, Olschewski M, Haxelmans S, Nitschke R, Bochaton-Piallat ML, et al. The Ki67+ proliferation index correlates with increased cellular retinol-binding protein-1 and the coordinated loss of plakophilin-1 and desmoplakin during progression of cervical squamous lesions. Histopathology. 2007;51(1):87-97.

85. Kuo K, Chang H, Hsiao C, Lin M. Increased Ki-67 proliferative index and absence of P16INK4 in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. British journal of ophthalmology. 2006;90(7):894-9.

86. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of lower genital tract disease. 2013;17:S1-S27.

87. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2015;64(RR-03):1.

88. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2000;154(2):127-34.

89. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. Diagnostic cytopathology. 1994;11(4):390-6.

90. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Archives of pathology & laboratory medicine. 2003;127(8):946-9.

91. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. Obstetrics & Gynecology. 1998;91(6):973-6.

92. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. Gynecologic oncology. 2009;114(3):383-9.

93. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(3):701-8.

94. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. Cancer research. 2010;70(8):3159-69.

95. Cui M, Chan N, Liu M, Thai K, Malaczynska J, Singh I, et al. Clinical performance of Roche cobas 4800 HPV test. Journal of clinical microbiology. 2014;52(6):2210-1.

96. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 2002;52(6):342-62.

97. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England journal of medicine. 2003;348(6):518-27.

98. Barbieri D, Nocera M, Gallinella G, Gentilomi GA, Plazzi M, Costa S, et al. Comparison of HPV sign genotyping test with INNO-LiPA HPV genotyping extra assay on histologic and cytologic cervical specimens. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2012;74(1):43-8.

99. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. Vaccine. 2012;30:F107-F16.

100. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hansson B-G, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. British journal of cancer. 2007;97(1):129-32.

101. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012;30:F88-F99.

102. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(19):1478-88.

103. Berkhof J, Bulkmans NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ, 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 Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2006;15(7):1268-73.

104. Gultekin M, Dundar S, Keskinkilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. Gynecologic oncology. 2020;158(1):105-11.

105. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC infectious diseases. 2009;9(1):1-6.

106. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers/Türkiye'deki HPV Tipleri: Türk Jinekolojik Onkoloji Grubuna Üye Merkezlere Başvuran 6388 Hastanın Retrospektif Analizi. Turkish Journal of Pathology. 2013;29(3):210-6.

107. Fujiwara H, Suzuki M, Morisawa H, Sayama M, Kimura K. The Impact of Triage for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance with Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Japan. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. 2019;20(1):81.

108. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Poitras NE, et al. Role of screening history in clinical meaning and optimal management of positive cervical screening results. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2019;111(8):820-7.

109. Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, Moriya T, Mikami Y, Iihara K, et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. International Journal of Gynecologic Cancer. 2017;27(3).

110. Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, et al. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. International journal of clinical oncology. 2012;17(3):233-9.

111. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. International journal of cancer. 2011;128(12):2898-910.

112. Gultekin M, Karaca MZ, Kucukyildiz I, Dundar S, Keskinkilic B, Turkyilmaz M. Mega HPV laboratories for cervical cancer control: challenges and recommendations from a case study of Turkey. Papillomavirus Research. 2019;7:118-22.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı **:** Damla

Soyadı **:** Sönmez

Doğum Yeri ve Tarihi **:** Ankara / 21.08.1990

Eğitimi:

1- Anıttepe İlköğretim Okulu, Ankara (1996-2004)
2- Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, Ankara (2004-2008)
3- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2009-2015)

Yabancı Dili: İngilizce, İtalyanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):