

Servikal kanser: Genel bakış Cervical cancer: An overview

Hilal Gökçe NALBANTOĞLU¹ , Pınar ARSLAN² 

Eser Bilgisi / Article Info

Araştırma makalesi / Review article

Geliş tarihi / Received

22.05.2023

Kabul tarihi / Accepted

05.06.2023

Yayın tarihi / Published

30.06.2023

Anahtar kelimeler

Kanser, serviks, hpv, servikal
intraepitelyal lezyon, skuamöz
intraepitelyal neoplazi

Keywords

Cancer, cervix, hpv, cervical
intraepithelial lesion, squamous
intraepithelial neoplasia

Özet

Servikal kanser tüm önlenebilirliğine rağmen dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen 4. kanser türüdür. Risk faktörleri varlığında ve yüksek riskli HPV tiplerinin kalıcı enfeksiyonu sonucunda uzun yıllar içinde gelişmektedir. HPV'ye karşı, aşı ve tarama programlarının uygulandığı gelişmiş ülkelerde insidansı yüksek oranda azalmıştır. Vakaların %90'ı gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Kalıcı HPV enfeksiyonu ilerlediğinde ve immün sistem tarafından yok edilemediğinde kanser öncesi lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Kanser öncesi lezyonların invaziv kansere dönüşmesini engellemek için belirli aralıklarla tarama testleri yapılmalıdır. Servikal kanser teşhisi konulduğunda, evreleme yapılarak uygun tedavi yöntemi belirlenir. Cerrahi operasyon, kemoterapi ve radyoterapi servikal kanserin en yaygın tedavi yöntemleridir. Bu derlemede servikal kanserle ilgili genel bir bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Abstract

Cervical cancer is the 4th most common cancer diagnosed in women worldwide, despite its preventability. It develops over many years as a result of persistent infection of high-risk HPV types in the presence of risk factors. In developed countries where vaccination and screening programs against HPV are implemented, its incidence has decreased at a high rate. 90% of cases occur in underdeveloped and developing countries. When persistent HPV infection progresses and cannot be destroyed by the immune system, precancerous lesions occur. Screening should be performed at regular intervals to prevent precancerous lesions from turning into invasive cancer. When cervical cancer is diagnosed, the appropriate treatment method is determined by staging. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are the most common treatments for cervical cancer. This review, it is aimed to provide general information about cervical cancer.

1. GİRİŞ

Servikal (rahim ağzı) kanser dünya çapında kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından üretilen GLOBOCAN küresel kanser istatistiklerine göre 2020 yılında 604.127 kadına servikal kanser tanısı konmuştur ve 2020 yılında 341.831 servikal kanser kaynaklı ölüm meydana gelmiştir. Kadınlarda servikal kanser; meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra 4. en yaygın görülen kanser türüdür. GLOBOCAN Türkiye istatistiklerine göre yine 2020 yılında ülkemizde 35 kanser türü içinde 19. sırada yer almakta olup 2.532 yeni servikal kanser tanısı ve 1.245 servikal kanser sebebi ölüm görülmüştür (GLOBOCAN 2020).

Servikal kanser vakalarının yaklaşık %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Bunun en önemli sebebi servikal kanserin önlenemez olmasına rağmen bu ülkelerde yaşayan kadınların aşı ve tarama programlarına erişememesidir. Ayrıca servikal kanser, bu ülkelerde kadınlarda kanser sebepli ölümlerin başında gelmektedir. Servikal kanser gelişiminde birincil neden insan papilloma virüsüdür (HPV).

¹hilalgokce2711@gmail.com (Sorumlu yazar); ²pinarslan89@gmail.com

^{1,2}Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı, Türkiye

Neredeyse tüm servikal kanserler HPV ile ilişkilidir. Mevcut HPV aşılı ve tarama programları ile yüksek gelirli ülkelerde, servikal kanser insidansı ve ölüm oranı son 30 yıl içinde yarı yarıya azalma göstermiştir (Cohen et al. 2019).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), servikal kanseri bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırmak için 2020 yılında Servikal Kanser Eliminasyon Programını başlatmıştır. Bu programla 2030 yılına kadar dünya genelinde 15 yaşına gelmiş kızların %90'ının HPV'ye karşı aşılanmış olması, 35-45 yaş arası kadınların %70'inin taranmış olması ve kanser tanısı alan kadınların %90'ının tedaviye ulaşabiliyor olması hedeflenmiştir (WHO 2020).

1.1. Human papillomavirus (HPV)

Servikal kanser oluşumu kalıcı HPV enfeksiyonuna bağlıdır. Skuamöz hücreli servikal kanserlerin neredeyse tamamında HPV DNA'sı saptanmıştır. Ancak HPV enfeksiyonu ile birlikte bazı risk faktörlerinin de devreye girmesi gerekmektedir. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan farklı enfeksiyonların da olması, *Chlamydia* enfeksiyonu, erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner varlığı, sigara kullanımı, uzun süre kullanılan doğum kontrol hapları, yetersiz beslenme ve immün sistemin baskılanması servikal kanserin risk faktörleridir (Chelimo et al. 2013). HIV ile enfekte kadınların, HIV enfeksiyonu bulunmayan kadınlara kıyasla servikal kansere yakalanma olasılığı 6 kat daha fazladır (WHO 2022). HPV varlığı ve bu risk faktörleri gibi kofaktörler, bazı moleküler olaylarla birlikte servikal kanser gelişimini belirler (Burd 2003).

HPV zarfsız, halkasal, çift sarmallı ve genomunda 8.000 baz çifti bulunan bir DNA virüsüdür. Günümüzde 200'den fazla alt tipi tanımlanmıştır ve düşük, orta, yüksek riskli tipler olarak sınıflandırılmıştır (Avcı ve Bozdayı 2013; Olusola et al. 2019). Genellikle dış genital bölge siğillerine neden olan düşük riskli grupta yer alan HPV 6 ve 11, genital siğillerin %90'ında tespit edilmiştir. Yüksek riskli alt tipler arasında en patojenik olduğu bilinen HPV 16 ve 18'dir. Diğer yüksek riskli tipler HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68'dir. Bu grup onkojeniktir ve serviks, vulva, vajina, anüs, penis ve orofaringeal kanserlerinden sorumludur (Aref-Adib and Freeman-Wang 2016). Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri arasındaki en önemli fark, yüksek riskli HPV tiplerinin, konakçı genomuna viral entegrasyonudur. Düşük riskli HPV tiplerinde ise viral genom ekstrasomozomal olarak epizomal formda kalır (Arend et al. 1998). HPV 16 ve 18 servikal ve anal kanserlerin %70-80'ini, vulval ve orofaringeal kanserlerin de %40-50'sini oluşturmaktadır (Aref-Adib and Freeman-Wang 2016). HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 ise servikal kanser vakalarının yaklaşık %19'undan sorumludur (Bhatla et al. 2018). HPV en sık cinsel aktivite yoluyla bulaşır ancak direkt temas yoluyla da bulaşabilmektedir. Tüm HPV alt tipleri yüksek oranda dokuya özgüdür ve hem kutanöz hem de mukozal epiteli enfekte eder. HPV enfeksiyonunda virüs, çoğu zaman immün sistem tarafından temizlenir. Ancak özellikle risk faktörleri varlığında ve yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte olduğunda, hücrelerin bölünme hızında artış olur. Bu artışın kontrol edilemediği durumlarda enfeksiyon devam ederek servikal kanser öncesi lezyonlara yol açabilir (Szymonowicz and Chen 2020). Serviksin skuamöz hücreli karsinom geliştirme riski enfekte olmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, HPV 16 ve 18 ile enfekte kadınlarda 250 ila 400 kat daha fazladır (Aref-Adib and Freeman-Wang 2016; Bhatla et al. 2018).

1.2. Viral Onkoproteinler E6 ve E7

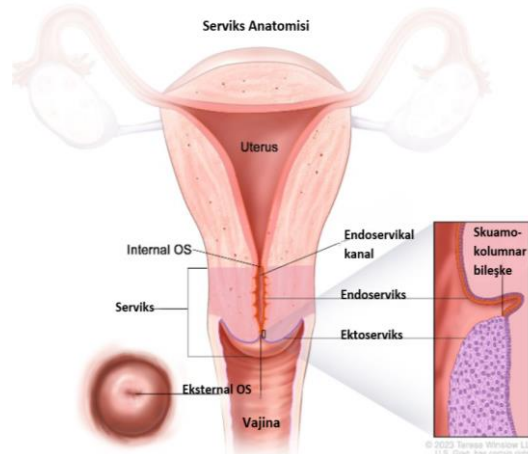
HPV genomlarında gen ekspresyon sırasına göre protein kodlayan erken (E) ve geç (L) olarak isimlendirilen iki protein grubu bulunur. Yüksek riskli HPV tiplerinin onkojenik potansiyeli erken proteinlerden E6 ve E7'nin sürekli ekspresyonu ile ilişkilidir. HPV'nin konakçı genomuna entegrasyonu servikal karsinogenez için gereklidir. Entegrasyon genellikle E6 ve E7'nin yukarı doğru regülasyonuna neden olmaktadır. Ancak E6 ve E7'nin yüksek ekspresyon seviyeleri her zaman görülmez (Christiansen et al. 2015). E2 proteini E6 ve E7'nin ekspresyonunu baskılayan proteinleri kodlar. HPV DNA'sının konak DNA'ya entegrasyonu esnasında genellikle E1 ve E2 bölgelerinin kaybıyla sonuçlanan bir kırılma meydana gelmektedir. E2

proteininin kaybıyla E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonunda kontrolsüz bir artış görüldüğü bilinmektedir (Motoyama et al. 2004).

E6 ve E7 onkoproteinleri tümör baskılayıcı genleri ve sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörlerini (p21, p27, p16) hedef alır (Balasubramaniam et al. 2019). Böylece hücre döngüsünün kontrolünü bozarak enfekte hücrelerin, çoğalması ile malign transformasyonunu indüklerler. E6 hücre döngüsünün kontrol noktasını bozarak p53'ün ve apoptotik bax proteininin inhibisyonu ile telomeraz aktivasyonunu sağlar. E7 onkoproteini de tümör baskılayıcı pRb genini inhibe eder. Her iki protein de enfekte hücrelerin çoğalmasında sinerjik etki gösterir ve HPV'ye bağlı servikal karsinogenezin en önemli sebebi olarak tanımlanırlar (Boulet et al. 2007; Oyervides-Muñoz et al. 2018). Ancak bu iki onkoprotein dışında kanser öncesi lezyonlardan invaziv kansere dönüşüm sürecinde yer alan önemli genomik değişiklikler de vardır. HPV'nin konakçı genomuna entegre olduğu bölgeler de karsinogenezi etkilemektedir. Bilinen 119 entegrasyon bölgesinden 11'inin, kırılğan bölgelerde meydana geldiği belirtilmiştir (Christiansen et al. 2015).

1.3. Serviks Biyolojisi

Uterusu vajinaya bağlayan serviks, endoserviks ve ekto serviks olarak farklı epitellerle kaplanmış iki kısımdan oluşur. Skuamöz epitelle kaplı olan ekto serviks, vajinaya bakan dış kısımdır. Uterusa bakan iç kısım ise endoservikstir ve endoservikal kanal ile birlikte kolumnar (glandüler) epitel ile döşelidir. Endoservikal kanal, uterusa açılan internal os ile vajinaya açılan eksternal os arasında kalan bölgedir (Bhatla et al. 2021). Eksternal os ekto serviksten endoservikse geçilen bir sınırdır; burada skuamöz epitel ile kolumnar epitel karşılaşarak skuamokolumnar bileşkeyi (SCJ) oluşturur (Şekil 1). İki farklı hücre tipinin karşılaşması ile histolojik olarak keskin bir sınır şeklinde görülür (Chumduri et al. 2021). Fizyolojik olarak pubertal hormonların varlığında kolumnar epitelin hücreleri farklılaşarak skuamöz epitel hücrelerine dönüşür ve servikal skuamöz metaplazi gerçekleşir. Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun almasıdır. SCJ'deki kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel tarafından değiştirildiği serviks bölgesi transformasyon zonedir.



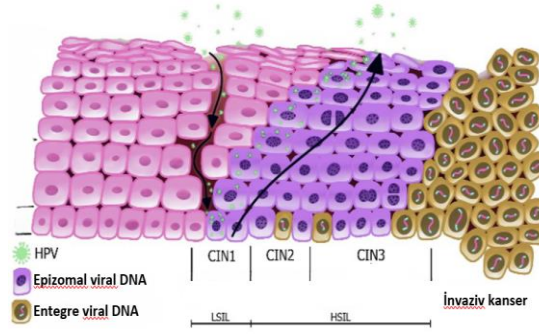
Şekil 1. Serviks anatomisi (cancer.gov)

Servikal kansere neden olan tüm değişimler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişir. Skuamöz metaplazi normal şartlarda fizyolojik ve benign bir olaydır ancak yüksek riskli HPV enfeksiyonu olduğunda atipik skuamöz metaplazi meydana gelir (Hwang et al. 2012; Chumduri et al. 2021). HPV enfeksiyonu diğer risk faktörleri varlığında ve immün sistem tarafından yok edilemediğinde kalıcı hale gelebilir. Enfeksiyonların yaklaşık onda birinin kalıcı hale geldiği bilinmektedir (Bhatla et al. 2018). Kalıcı HPV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde ise atipik skuamöz metaplazi, servikal kanserin öncüsü olan prekanseröz lezyonlara yani servikal displaziye neden olur. Metaplaziden displaziye giden süreç genellikle birkaç yıl içinde gerçekleşir (Cooper and McCathran 2022).

1.4. Kanser Öncesi Lezyonlar ve İnvaziv Kanser

Servikal displazi, skuamöz intraepitelyal neoplazi (CIN) ya da Bethesda sınıflamasına göre servikal intraepitelyal lezyon (SIL) olarak iki farklı şekilde adlandırılmaktadır. SIL, düşük (Low grade-LSIL) ve yüksek dereceli (High grade-HSIL) olarak CIN ise düşük (CIN1) orta (CIN2) ve yüksek (CIN3) dereceli neoplazi olarak derecelendirilir. Bethesda sistemine göre LSIL'dan önce atipik skuamöz hücre (ASC) ve HSIL'dan sonra skuamöz hücreli karsinom olarak hücre anormallikleri, dört kategoride sınıflandırılmaktadır. ASC de ASC-US ve ASC-H olarak iki alt kategoriye içerir (Burd 2003). Lezyonların şiddeti bazal membran üzerindeki etkilenen epitelin oranına göre derecelendirilir. CIN1, HPV'nin epiteli enfekte ettiği ilk aşamadır ve epitelin üçte birinde hafif displazi gelişir. Epitelin üçte ikisi etkilendiğinde CIN2 ve daha fazlası etkilendiğinde CIN3 olarak derecelendirilir. CIN1, LSIL'e CIN2 ve CIN3 de HSIL'e eşittir. Günümüzde kanser öncesi lezyonların derecelendirilmesinde genellikle LSIL ve HSIL kullanılmaktadır.

CIN1 ya da LSIL çoğu zaman tedavi gerektirmeden bağışıklık ile kendiliğinden geriler. Yapılan çalışmalar CIN1 tanısı alan kadınlarda regresyon oranının yaklaşık %70-80 olduğunu göstermiştir. 25 yaşın altındaki ergen ve genç kadınlarda ise bu oran %90'ı aşmaktadır (Rodríguez et al. 2010). HPV çoğunlukla ileri evrelerde konakçı genomuna entegre olmaktadır ancak bazı CIN vakalarında da viral entegrasyon tespit edilmiştir (Oyervides-Muñoz et al. 2018). CIN1'den CIN3'e ilerleme riski yılda %1 iken CIN2'den CIN3'e ilerleme riski 2 yıl içinde %16 ve 5 yıl içinde %25 olarak belirtilmiştir (Burd 2003). CIN şiddeti arttıkça gerileme olasılığı azalırken invaziv kansere dönüşme olasılığı artmaktadır. HPV, kanser öncesi lezyonlardan invaziv kansere geçiş sırasında anjiyogenezi uyaran vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli hücre fonksiyonları düzensizleştirerek hücre proliferasyonunu indükler (Balasubramaniam et al. 2019). Prekanseroz lezyonlar, invaziv hale gelmeden önce uzun yıllar içinde yavaş ve yüzeysel olarak genişler. İlerlemiş CIN3 lezyonlarının yaklaşık olarak üçte biri invaziv kansere dönüşür. Prekanseroz lezyondan kansere geçiş 10-20 yıllık bir süreci kapsarken HPV enfeksiyonu ediniminden kansere geçiş 25-30 yılı bulabilir (Şekil 2) (Rodríguez et al. 2010; Martin and O'Leary 2011).



Şekil 2. Kanser öncesi lezyonların invaziv kansere dönüşümü (Franchini et al. 2022)

İnvaziv serviks kanser vakalarının %75-90'ını ektoserviksten köken alan skuamöz hücreli karsinomlar oluştururken %10-25'ini ise endoserviksten köken alan glandüler hücreli adenokarsinomlar oluşturur. Adenokarsinom gelişimi genellikle endoservikal kanal içinde başlar. Bu yüzden ektoservikte bir anormallik görünmez ve lezyonlar skuamöz hücreli karsinomdan çok daha zor ve geç teşhis edilir (Seoud et al. 2011). Endoservikal adenokarsinomların çoğu HPV 18, 16 ve 45 ile ilişkilidir. Ancak skuamöz hücreli karsinomun aksine adenokarsinomların yaklaşık %10-15'i HPV'den bağımsızdır. HPV ile ilişkili olmayan endoservikal adenokarsinomlardan en yaygın görülen gastrik tip adenokarsinomlardır (Stolnicu et al. 2018). Adenokarsinoma in situ (AIS) adenokarsinomun öncü lezyonlarıdır. CIN iyi tanımlanmıştır ancak AIS epidemiyolojisi hakkında daha az şey bilinmektedir (Cleveland et al. 2019).

Taramanın uygulandığı gelişmiş ülkelerde servikal kanser insidansı düşmesine rağmen servikal adenokarsinom insidansının arttığı belirlenmiştir. Bunun sebebinin AIS'in tespitinin zor olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Fujiwara et al. 2014). Kuzey Amerika'dan son 20 yıllık süre zarfında gelen

raporlara göre skuamöz hücreli karsinom yaklaşık %95'ten %67-84'e düşmüş, adenokarsinom vakaları ise yaklaşık %5'ten %8-27'ye yükselmiştir (Seoud et al. 2011). Ayrıca Amerika'da yapılan 24 yıllık bir süreyi kapsayan çalışmada adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinoma oranının iki katına çıktığı bildirilmiştir (Smith et al. 2000). Bu, tarama programlarının CIN saptanmasında AIS saptanmasından daha etkili olduğunu göstermektedir.

Her iki hücre tipinin de enfekte olduğu adenoskuamöz karsinomlar nadiren görülür ve servikal kanserlerin %5'inden azını oluşturmaktadır (Waggoner 2003).

1.5. Tarama ve Tanı

Taramada prekanseröz lezyonların ve HPV enfeksiyonunun tespiti için Pap smear ile HPV-DNA testi kullanılmaktadır. Her iki yöntemin birlikte kullanılması "co-test" olarak adlandırılır. Co-test, sadece Pap smear testine göre CIN2 ve CIN3 tespitinde çok daha hassastır (Johnson et al. 2019). HPV-DNA testi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA sekanslama gibi çeşitli moleküler tekniklerle yapılmaktadır. Pap smear testi sitoloji tabanlı olup serviksten alınan hücre örneğinin mikroskop altında incelenmesine dayanır. Skuamöz ve glandüler hücrelerdeki anormallikler ayrı ayrı değerlendirilir. (Iavazzo et al. 2012). Anormal Pap smear bulguları olan, HPV 16 veya 18 pozitif olan hastalara kolposkopi yapılır. Kolposkopi, kolposkop adı verilen mikroskop benzeri bir cihaz ile serviksin ve dış genital organların daha net görülmesini sağlayan klinik bir işlemdir. Kolposkopi ile prekanseröz lezyonlar tespit edilebilir ancak mikroinvaziv kanser tespit edilemez. CIN2 veya daha ilerlemiş lezyon tanısı alan hastalara uygun tedavi uygulanır. Loop elektrocerrahi eksizyonu prosedürü (LEEP), kriyoterapi, koterizasyon ve lazer tedavisi ile bu lezyonların serviksten çıkarılarak invaziv kansere dönüşmesi önlenmektedir (Olusola et al. 2019).

Erken evre servikal kanserin semptomları genel olarak adet dönemi dışında hafif kanama, menopoz sonrası lekelenme veya kanama, cinsel ilişkiden sonra kanama ve artan kötü kokulu vajinal akıntıdır (WHO 2022). Bu semptomlar ve klinik değerlendirmede servikte görünür bir lezyon varlığında direkt tanı için biyopsi yapılmaktadır. Histopatolojik inceleme sonucunda servikal kanser teşhisi konulduktan sonra doğru evreleme, hastanın tedavisi ve prognozu açısından önemlidir. Evreleme klinik olarak tümörün büyüklüğüne ve pelvise yayılma durumuna göre belirlenmektedir. Tüm dünyada standart olarak kullanılan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evrelemesidir. FIGO evrelemesine göre servikal kanser 4 evrede sınıflandırılmıştır. Radyolojik görüntüleme ve klinik muayene ile kanserin hangi evrede olduğunu belirlenmesi çok önemlidir. Evre 1'de tümör serviksle sınırlıdır. Evre 2'de serviksi aşmış ancak vajinanın alt üçte birlik kısmına veya pelvis duvarına yayılmamıştır. Evre 3'te vajinanın alt üçte birlik kısmına veya pelvis duvarına yayılmıştır. Evre 4'te ise kanser, metastatik duruma gelmiş ve uzak organlara yayılmıştır. Evreler tümörün boyutuna ve yayılmasına göre kendi içlerinde de ayrılmaktadır. Erken evre kanser, servikal konizasyon, total histerektomi veya radikal histerektomi gibi cerrahi operasyonlar ile tedavi edilebilir (Bhatla et al. 2018). Evre 2B'den itibaren tedavi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılmaktadır (Öztürker ve Sönmez 2015). Kanserli dokuya direkt olarak ışın verilmesi için radyoaktif kaynakların dokunun içine ya da yakınına yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen bir tedavi olan brakiterapi de tedavide kullanılabilir (Banerjee and Kamrava 2014). HPV'nin onkogenezinde antijen üretimine yol açması servikal kanserde immünoterapinin kullanımını da desteklemektedir. Bu sebeple tedavide çeşitli immünoterapötik yaklaşımlar da denmektedir (Liontos et al. 2019).

1.6. Servikal Kanserın Önlenmesi

Servikal kanser insidansının kontrolünde birincil önleme, prekanseröz lezyonların önlenmesi ve ikincil önleme prekanseröz lezyonların invaziv kansere dönüşmeden önce tespit edilmesidir. Birincil önleme HPV enfeksiyonuna karşı yapılır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından onaylanmış 4 profilaktik HPV aşısı vardır. Aşıların tümü servikal kanserlerin %70-80'ine neden olan HPV 16 ve 18'e karşı koruma sağlar (WHO 2022). 9 valanlı aşı HPV 16 ve 18 ile birlikte HPV 6, 11, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı da

koruma sağlamaktadır. Aşıların tümü virüs benzeri partiküllerden (VLP'ler) oluşan rekombinant aşılardır ve viral DNA içermediklerinden bulaşıcı değildirler (Bhatla et al. 2018). Aşının en iyi etkinliği göstermesi için HPV'ye maruz kalmadan önce yapılması gerekmektedir. WHO'nun önerisi 9-14 yaş arası kız çocukların aşılanmasıdır. Bu yaş grubu için 2 doz aşı yapılırken 15 yaş üzerindeki için 3 doz aşı yapılması gerekmektedir (Ngoma and Autier 2019). Aşı erkeklerde de HPV kaynaklı diğer kanser ve siğillerin önlenmesi için kullanılmaktadır (Aydoğdu ve Özsoy 2018). HPV aşısı birçok gelişmiş ülkede ulusal aşı programı kapsamında yer alır ve ücretsiz olarak yapılmaktadır. Ancak ülkemizde aşılama programına dahil edilmemiştir ve ücretli olarak isteğe bağlı şekilde yapılmaktadır.

Servikal kansere karşı ikincil önleme tarama programlarıyla yapılmaktadır. Pap smear ve HPV-DNA testleri ile yapılan tarama sayesinde servikal kanser oluşumu önlenmektedir. Taramaya 30 yaşından itibaren başlanmalıdır. Her 5 yılda bir yapılan tarama ile servikal kanserden ölme riski %85'ten fazla düşmektedir (Bedell et al. 2020). Tarama programı uygulayan ülkelerdeki servikal kanser vakalarının çoğu taramaya katılmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır (Yaslı 2022).

2. SONUÇ

Servikal kanser diğer kanser türlerinin aksine tarama ve aşı ile çok yüksek oranda önlenilebilen bir kanser türü olmasına rağmen kadınlarda çok sık teşhis edilen ve ölüm oranı yüksek, küresel ve ciddi bir sağlık sorunudur. İnsidansı yalnızca tarama ve aşılama erişilebilen gelişmiş ülkelerde azalmaktadır. Servikal kanserin önlenmesi, servikal kansere bağlı mortalite ve morbidite oranlarında ciddi düşüşler sağlamak için en iyi seçenektir. Ülkemizde, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde HPV aşısının ulusal aşı programlarına dahil edilmesi ve ücretsiz olarak sunulması sağlanmalıdır.

Yazar Katkısı

Bu çalışmada tüm yazarlar eşit bir şekilde çalışmışlardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Aref-Adib, M. and Freeman-Wang, T. (2016). Cervical cancer prevention and screening: the role of human papillomavirus testing. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 18(4): 251-263.
- Arends, M.J., Buckley, C.H., Wells, M. (1998). Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *Journal of Clinical Pathology*, 51(2): 96-103.
- Avcı, G.A. and Bozdayı, G. (2013). Human Papillomavirus. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 3(3): 136-144
- Aydoğdu, S.G.M. and Özsoy, Ü. (2018). Serviks kanseri ve HPV. *Androloji Bülteni*, 20: 25-29.
- Balasubramaniam, S.D., Balakrishnan, V., Oon, C.E., Kaur, G. (2019). Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina*, 55(7): 384.
- Banerjee, R. and Kamrava, M. (2014). Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *International Journal of Women's Health*, 555-564.
- Bedell, S.L., Goldstein, L.S., Goldstein, A.R., Goldstein, A.T. (2020). Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sexual Medicine Reviews*, 8(1): 28-37.

- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D.N., Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143: 22-36.
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharm, D.N., Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155: 28-44.
- Boulet, G., Horvath, C., Broeck, D.V., Sahebali, S., Bogers, J. (2007). Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(11): 2006-2011.
- Burd, E.M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1): 1-17.
- Chelimo, C., Wouldes, T.A., Cameron, L.D., Elwood, J.M. (2013). Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection*, 66(3): 207-217.
- Christiansen, I.K., Sandve, G.K., Schmitz, M., Dürst, M., Hovig, E. (2015). Transcriptionally active regions are the preferred targets for chromosomal HPV integration in cervical carcinogenesis. *PloS One*, 10(3): e0119566.
- Chumduri, C., Gurumurthy, R.K., Berger, H., Dietrich, O., Kumar, N., Koster, S., Meyer, T.F. (2021). Opposing Wnt signals regulate cervical squamocolumnar homeostasis and emergence of metaplasia. *Nature Cell Biology*, 23(2): 184-197.
- Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A., Denny, L. (2019). Cervical cancer. *The Lancet*, 393(10167): 169-182.
- Cooper, D.B., McCathran, C.E. (2022). Cervical dysplasia. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Franchini, A.P.A., Iskander, B., Answer, F., Oliveri, F., Fotios, K., Panday, P., Hamid, P. (2022). The Role of Chlamydia Trachomatis in the Pathogenesis of Cervical Cancer. *Cureus*, 14(1).
- Fujiwara, K., Monk, B., Devouassoux-Shisheboran, M. (2014). Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Current Oncology Reports*, 16: 1-9.
- GLOBOCAN. (2020). Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/> Erişim tarihi: 15.04.2023
- Hwang, L.Y., Ma, Y., Shiboski, S.C., Farhat, S., Jonte, J., Moscicki, A.B. (2012). Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(4): 504-511.
- Iavazzo, C., Boutas, I., Grigoriadis, C., Vrachnis, N., Salakos, N. (2012). Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears. A retrospective study. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 33(6): 605-609.
- Johnson, C.A., James, D., Marzan, A., Armaos, M. (2019). Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 35, No. 2, pp. 166-174). WB Saunders.
- Liontos, M., Kyriazoglou, A., Dimitriadis, I., Dimopoulos, M.A., Bamias, A. (2019). Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 137: 9-17.
- Martin, C.M. and O'Leary, J.J. (2011). Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best practice & research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(5): 605-615.
- National Cancer Institute (NIH). Web sitesi. <https://www.cancer.gov/types/cervical>. (Erişim tarihi 29.04.2023).
- Ngoma, M. and Autier, P. (2019). Cancer prevention: cervical cancer. *ecancermedalscience*, 13, 952.
- Olusola, P., Banerjee, H.N., Philley, J.V., Dasgupta, S. (2019). Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*, 8(6): 622.

- Oyervides-Muñoz, M.A., Pérez-Maya, A.A., Rodríguez-Gutiérrez, H.F., Gómez-Macias, G.S., Fajardo-Ramírez, O.R., Treviño, V., Garza-Rodríguez, M.L. (2018). Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infection, Genetics and Evolution*, 61: 134-144.
- Öztürker, C. and Sönmez, G. (2015). Endometrium ve serviks kanserlerinde görüntüleme. *Trd Sem*, 3: 1-11.
- Rodríguez, A.C., Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M.E., Burk, R.D. (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(5): 315-324.
- Seoud, M., Tjalma, W.A., Ronsse, V. (2011). Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention. *Vaccine*, 29(49): 9148-9158.
- Smith, H.O., Tiffany, M.F., Qualls, C.R., Key, C.R. (2000). The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecologic Oncology*, 78(2): 97-105.
- Szymonowicz, K.A. and Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biology & Medicine*, 17(4): 864.
- Yaslı, G. (2022). Türkiye’de Servikal Kanser Tarama Programı Saha Deđerlendirmesi. *Sağlık ve Toplum*, 32(3): 14-22
- Waggoner, S.E. (2003). Cervical cancer. *Lancet*, 361(9376): 2217-2225
- WHO. (2022). Web sitesi. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Erişim tarihi 30.04.2023.
- WHO. (2020). Web sitesi. World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>. Erişim tarihi 15.04.2023.