

Bölüm 1

SERVİKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOPATOGENEZİ

Semra EROĞLU¹

GİRİŞ

Serviks kanseri dünyadaki son verilere göre kadın kanserleri arasında insidans ve mortalite olarak dördüncü sırada yer almaktadır (1). Prevelansının %85'i tarama testi yetersiz olan düşük sosyoekonomik düzeyli ülkelerde görülmektedir. Servikal sitoloji taramaları ve profilaktik HPV aşılmasına ulaşımın artırılması ile son yıllarda prevelansta belirgin bir azalma izlenmektedir (2). Etyolojide HPV enfeksiyonu büyük önem taşımaktadır ve servikal kanserlerin %99.7 sinde tespit edilmektedir(3). En sık görülen tip skuamoz hücreli (%69), ikinci sıklıkla adenokanserdir (%25) (4).

A.1. 1.EPİDEMİYOLOJİ

Serviks kanseri insidans ve mortalite oranları dünya genelinde ve ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ 2018)'nin Kanser Araştırmaları Uluslararası Ajansı (IARC) tarafından 2018'de yayınlanan GLOBOSCAN verilerine göre uterin serviks kanserleri, dünya genelinde kadınlarda insidansı ve mortalite düzeyinde dördüncü sırada yer almaktadır (1). Her yıl 570000 yeni serviks kanseri vakası görülmekte, 311000 hasta serviks kanseri sebebi ile ölmekte ve bu sayı tüm kadın kanseri ölümlerinin % 7,5'ini oluşturmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu rakam 13.000 yeni invaziv rahim ağzı kanseri vakası ve yaklaşık 4100 serviks kanserine bağlı ölümdür (4,5). Dünyada serviks kanseri prevelansının %85'i düşük ve orta gelirli ülkelerde bulunmakta olup servikal sitoloji taramaları ve profilaktik HPV aşılmasına ulaşımın artırılması ile son yıllarda belirgin bir azalma izlenmektedir (2).

¹ Op. Dr. Semra Eroğlu Başkent Üniversitesi Konya Uygulama Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya drsemraeroglu@gmail.com

HPV aşısı protokollerinin yaygınlaşması ile birlikte serviks kanseri insidansında bir düşüş beklemektedir. Dünya genelinde yüzde 70 aşısı oranlarına ulaşılması durumunda, yıllık 344.520 yeni rahim ağzı kanseri vakası azalması ve 178,182 rahim ağzı kanseri kaynaklı ölümlerden kaçınılması beklenmektedir (58). Bununla birlikte, HPV'ye maruz kalma ile serviks kanseri gelişimi arasındaki 10 ila 15 yıllık gecikme süresi nedeniyle aşılama programlarının uygulanmasından sonraki yıllar boyunca rahim ağzı displazisinde veya kanserde önemli bir düşüş olması muhtemel değildir. Şaşırtıcı bir şekilde, aşılama oranlarını yüksek olduğu Avustralya'da %38'lik, Amerika'nın bazı bölgelerinde ise %18'lik yüksek dereceli servikal displazilerde azalma izlenmiştir. Erken dönemde yakalanmış serviks kanserli kadınların tanı konduktan sonraki 5 yıllık sağ kalımları %92 gibi yüksek düzeydedir. Serviks kanseri, yaklaşık %20 oranda 65 yaş üzeri kadınlarda teşhis edilmesine rağmen kadınları daha çok 30'lu 40'lı ve 50'li yaşlarda etkilemektedir (59,60). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre 2009-2013 yılları arasında serviks kanserinin görülme sıklığı yüz binde 4.42'dir. Her yıl Türkiye'de 1643 yeni serviks kanseri teşhisi aldığı ve 556 kadının serviks kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir (12). Bu oranlar dünyadaki en düşük düzeydedir. Serviks kanseri bir zamanlar dünyada kadınlar arasında kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenlerinden biri iken, HPV aşılama ve tarama programlarının yaygınlaştırılması ile birlikte servikal sitoloji ile erken tanı ve tedavi sonucu servikal kanser insidansı ve mortalite oranlarında azalma beklenmektedir.

Sonuç

Serviks kanseri bir zamanlar dünyada kadınlar arasında kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenlerinden biriydi. HPV aşısı protokollerinin ve servikal sitoloji tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte serviks kanseri insidansında ve mortalite oranlarında belirgin bir düşüş izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serviks, kanser, epidemiyoloji, etyopatogenez

KAYNAKÇA

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: 394-424.
2. Luttmer R, De Strooper LM, Steenbergen RD, Berkhof J, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre) cancer. Expert review of molecular diagnostics.2016; 16: 961-974.
3. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globoacan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Accessed on March 18, 2015).
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians.2016; 66: 7-30.
5. Yu, L. Rural–Urban and Racial/Ethnic Disparities in Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010–2014. Preventing chronic disease. 2019; 16.

6. World Health Organization. NIARC handbooks of cancer prevention. Volume 10: Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. 2005.
7. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Žakelj MP, Lawrence G, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*.2005; 14: 2191-2199.
8. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*.2013; 31: 32-45.
9. Wabinga HR, Nambooze S, Amulen PM, Okello C, Mbus L, Parkin DM. Trends in the incidence of cancer in Kampala, Uganda 1991–2010. *International journal of cancer*.2014; 135: 432-439.
10. Chokunonga E, Borok MZ, Chirenje ZM, Nyakabau AM, Parkin DM. Trends in the incidence of cancer in the black population of Harare, Zimbabwe 1991–2010. *International journal of cancer*.2013; 133:721-729.
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
12. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, Keskinilic B. Trends of gynecological cancers in Turkey: toward Europe or Asia?. *International Journal of Gynecologic Cancer*.2017; 27: 1525-1533.
13. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
15. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *JPathol*. 1999;189:12-19.
16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International journal of cancer*.2007; 121: 621-632.
17. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007; 120:885.
18. Sreedevi A, Javed R, Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *International journal of women's health*.2015; 7: 405.
19. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Ashley R. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.2002; 94: 1604-1613.
20. Koskela P, Anttila T, Børge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, Luostarinen T. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *International journal of cancer*.2000; 85: 35-39.
21. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Persistent area socioeconomic disparities in US incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975–2000. *Cancer*.2004; 101: 1051-1057.
22. Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S, et al. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998-2002. *Obstet Gynecol*. 2007; 109:360.
23. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1931.
24. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
25. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003; 9:348.
26. Castellsagué X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *JNCI monographs*. 2003;31: 20-28.

27. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:1481.
28. Mazarico E, Gómez R, Guirado L, Lorente N, Gonzalez-Bosquet E. Relationship between smoking, HPV infection, and risk of cervical cancer. *Eur. J. Gynaec. Oncol.*2015; 392: 2936.
29. Koshiol J, Schroeder, J, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig, CM, Celentano D. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *American journal of epidemiology.*2006; 164: 176-183.
30. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.*2012; 15: 1413-1414.
31. Liu L, Yang X, Chen X, et al. Association between TNF- α polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39:2683.
32. Bajpai D, Banerjee A, Pathak S, Thakur B, Jain SK, Singh N. Single nucleotide polymorphisms in the DNA repair genes in HPV-positive cervical cancer. *European Journal of Cancer Prevention.*2016; 25: 224-231.
33. Grimm C, Watrowski R, Baumühlner K, et al. Genetic variations of interleukin-1 and -6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011; 121:537.
34. Wang Q, Zhang C, Walayat S, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158:330.
35. Craveiro R, Bravo I, Catarino R, et al. The role of p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism in the susceptibility to cervical cancer. *DNA Cell Biol* 2012; 31:224.
36. Wang L, Gao R, Yu L. Combined analysis of the association between p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms and cancer risk. *Mol Biol Rep* 2012; 39:1731.
37. Wang K, Zhou B, Zhang J, et al. Association of signal transducer and activator of transcription 3 gene polymorphisms with cervical cancer in Chinese women. *DNA Cell Biol* 2011; 30:931.
38. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105.
39. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Franceschi, S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.*2012; 30: 12-23.
40. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, Vaccarella S. International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys Study Group. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer.*2009; 101: 865-70.
41. Xu HH, Wang K, Feng XJ, Dong SS, Lin A, Zheng LZ, Yan WH. Prevalence of human papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.*2018; 9: 15386.
42. Lagheden C, Eklund C, Lamin H, Kleppe SN, Lei J, Elfström KM, Dillner J. Nationwide comprehensive human papillomavirus (HPV) genotyping of invasive cervical cancer. *British journal of cancer.*2018; 118: 1377.
43. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, Ayhan A, Yüce K, de Sanjosé S, Muñoz, N. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *International Journal of Gynecological Pathology.*2009; 28: 541-548.
44. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health.* 2005;37:3-9.
45. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006; 33:502.
46. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 64:1.
47. Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int J Infect Dis.* 2007;11:3-9.

48. Bosch FX, Robles C, Diaz M, et al. HPVFASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13: 119–32.
49. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer.* 2017; 141: 664–670.
50. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral hpv infection. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108.
51. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: the most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:33–35.
52. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1161–1169.
53. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
54. Jones EE, Wells SI. Cervical cancer and human papillomaviruses: inactivation of retinoblastoma and other tumor suppressor pathways. *Current molecular medicine.* 2006; 6: 795–808.
55. Olguç Y. (2010). Serviks Kanseri. Yavuz Ceylan (ed), Williams Jinekoloji (646–664). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
56. van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. *Cancer medicine.* 2017; 6: 416–423.
57. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2012; 21:1031.
58. Van Kriekinge G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014; 32:733
59. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011; 377:2085.
60. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, et al. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22:1446.