



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

**MEME KANSERİ TANILI TAMOKSİFEN KULLANAN  
HASTALARDA HPV SIKLIĞI**

Dr. RÜMEYSA BELEN GÜMÜŞ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



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

**MEME KANSERİ TANILI TAMOKSİFEN KULLANAN  
HASTALARDA HPV SIKLIĞI**

Dr. RÜMEYSA BELEN GÜMÜŞ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İdris KOÇAK

SAMSUN-2022

## TEŞEKKÜR

Tıp eğitimine başladığım ilk günden itibaren hayata karşı duruşuyla ve hekimlik sanatını icra edişiyile bana ilham kaynağı olan çok değerli hocalarıma, gerek ameliyathane gerekse klinikte bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren tez danışman hocam Prof.Dr. İdris KOÇAK'a, tez sürecimde desteğini esirgemeyen üzerimde izi olmasından onur duyduğum hocam Doç.Dr. İbrahim YALÇIN'a, yakınlığını ve desteğini her zaman hissettiren, bu uzun ve zorlu süreçte elini her zaman omzumda hissettiğim hocalarım Doç.Dr. Ayşe Zehra ÖZDEMİR'e ve Dr.Öğr.Üyesi Mesut ÖNAL'a, asistanlık sürecimde emeği geçen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına, sevgili asistan arkadaşlarıma, ekibimizin içinde bize sonsuz destek sağlayan kliniğimizdeki tüm sağlık çalışanlarına, sabrı ve şefkati bana katan babama ve anneme, iyiliğe olan inancımı yitirmememi sağlayan kardeşlerime, her anımda desteği ve sevgisi için eşime teşekkür ederim.

Rümeysa BELEN GÜMÜŞ

TEMMUZ 2022

## **BEYAN**

“Meme Kanseri Tanılı Tamoksifen Kullanan Hastalarda HPV Sıklığı” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Etik onay tarih-no: 05.07.2022-2022/311

## ÖZET

**Amaç:** Meme Kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan kadınlardaki servikal smear sonuçlarının analizi ve HPV sıklığını, ikincil olarak ise çalışmamızdaki hastaların endometrial kalınlık ile endometrial patoloji ilişkisini ve meme kanserine en sık eşlik eden hastalıkları değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif bu çalışmada Şubat 2015 ve Mart 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde servikal smear örneklemede HPV testi bakılan, meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan hastaların HPV sonuçlarının sıklığı araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler tek değişkenli ve çok değişkenli yöntemlerle gerçekleştirildi. Araştırmadan elde edilen nicel verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Meme kanseri nedeni ile takipli cotest çalışılan toplam 252 hasta saptandı. 199 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Bu hastaların on ikisinde (%6,0) onkojenik HPV sonucu pozitif, yüz elli yedisinin sitoloji sonucu (%79,4) normal, yirmi dokuzu (14,6) ASCUS, yedisi (%3,5) ASC-H, üçü (%1,5), ikisi (%1) AGC-NOS olduğu görüldü. Hastaların yüz beşinde (%53) endometrial örnekleme yapılmış altmışında (%30,2) endometrial polip izlendi. Endometrial polip hastalarının ortalama endometrium kalınlığı  $12,75 \pm 6,37$  mm bulundu. Meme kanseri hastalarının %28,8'inde tiroid hastalıkları en sık eşlik eden ek hastalık olarak görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Tamoksifen kullanan hastalarda servikal HPV sıklığı % 6,0 olarak bulundu. Daha çok çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber tamoksifen kullanan hastaların birincil ve ikincil koruma yöntemleri hakkında bilgilendirilmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Serviks Kanseri, Servikal smear, Meme Kanseri, Tamoksifen, HPV DNA

## **ABSTRACT**

**Objective:** We aimed to analyze the cervical smear results and HPV frequency in women using tamoxifen for breast cancer, secondarily, to evaluate the relationship between endometrial thickness and endometrial pathology in the patients in our study, and the most common comorbidities with breast cancer.

**Patients and Methods:** In this single-center retrospective study, the frequency of HPV results of patients who used tamoxifen for breast cancer and whose cervical smear sampling was performed at Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital between February 2015 and March 2022 was investigated. Statistical evaluations were performed with univariate and multivariate methods. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) program was used in the statistical analysis of the quantitative data obtained from the study.

**Results:** A total of 252 patients who were followed-up cotest for breast cancer were identified. 199 patients met the inclusion criteria. Twelve (6.0%) of these patients had positive oncogenic HPV results, one hundred and fifty-seven (79.4%) had normal cytology results, twenty-nine (14.6%) ASCUS, seven (3.5%) ASC-H, three (1.5%) and two (1%) were found to be AGC-NOS. Endometrial sampling was performed in one hundred and five (53%) patients, and endometrial polyps were observed in sixty (30.2%) patients. The mean endometrial thickness of the patients with endometrial polyps was  $12.75 \pm 6.37$  mm. Thyroid diseases were seen as the most common comorbid disease in 28.8% of breast cancer patients.

**Discussion and Conclusion:** The frequency of cervical HPV was found to be 6.0% in patients using tamoxifen. Although more studies are needed, it is recommended that patients using tamoxifen be informed about primary and secondary prevention methods.

**Keywords:** Cervical Cancer, Cervical smear, Breast Cancer, Tamoxifen, HPV DNA

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.2.Etiyopatogenez ve Sınıflandırma .....	4
2.2.1.Serviks kanseri HPV ilişkisi .....	4
2.2.2.HPV serviks kanseri ilişkisinin moleküler temeli .....	5
2.2.3.Serviks kanseri patogenezi .....	6
2.2.4.Serviks kanseri histopatolojisi .....	7
2.3.Primer ve Sekonder Koruma.....	10
2.4. Semptom ve Bulgular .....	13
2.5. Tanı .....	13
2.6. Evreleme ve Görüntüleme .....	14
2.7.Meme Kanseri Genel Bilgiler .....	15
2.7.1.Meme kanserinde tamoksifen kullanımı .....	19
2.8.Tamoksifen HPV İlişkisi.....	20
2.9.Tamoksifenin Genital Sistem Üzerine Etkileri .....	21
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>23</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>31</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>32</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>40</b>

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

ACOG	:American College of Obstetricians and Gynecologist
AJCC	:American Joint Committee on Cancer
ASC-H	:Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon'un Dışlanamadığı Atipik Skuamoz Hücreler)
ASC-US	:Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, Önemi Belirsiz Atipik Skuamoz Hücreler
DCIS	:Duktal Karsinoma İn Situ
ER	:Estrojen Reseptörü
FIGO	:Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
HER2	:Human Epidermal Growth Factor 2, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HPV	:Human Papilloma Virüs (insan papilloma virüsü)
HSIL	:High grade squamous intraepithelial lesion (Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon)
KT	:Kemoterapi
LCIS	:Lobuler Karsinoma İn Situ
LSIL	:Low grade squamous intraepithelial lesion (Düşük Dereceli İntraepitelyal Lezyon)
NCCN	:National Comprehensive Cancer Network, Ulusal kapsamlı kanser ağı
PR	:Progesteron Reseptörü
RT	:Radyoterapi
TNM	:Tümör, Nod, Metastaz

## **TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo 1:**Servikal Kanser Histopatolojik Tipleri

**Tablo 2:**Servikal Premalign Lezyonların Terminolojisi

**Tablo 3:**Servikal İntrapitelyal Neoplazi Progresyon Oranları

**Tablo 4:**Servikal Kanser FIGO Evrelemesi

**Tablo 5:**Meme Kanseri Histopatolojik Tipleri

**Tablo 6:**PAP Smear Sonuçları, HPV Sonuçları ve Tiplerinin Dağılımı

**Tablo 7:**Endometrial Örnekleme Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 8:**Probe Küretaj Sonuçlarına Göre Endometrium Kalınlığına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

**Tablo 9:**Probe Küretaj Sonuçlarına Göre Endometrium Kalınlığının Karşılaştırılması

**Tablo 10:**Meme Kanseri Hastalarındaki Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

**Tablo 11:**Meme Kanseri'nde Eşlik Eden Hastalık Dağılımı

## 1. GİRİŞ ve AMAC

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 verilerine göre (1) kanser 183 ülkenin 112'sinde 70 yaş öncesi ölümlerin birinci veya ikinci önde gelen nedenidir. Kanser, dünyanın her yerinde artan yaşam beklentisinin önünde önemli bir engel olarak yer almaktadır. 2020 Küresel Kanser İstatistikleri verilerine göre (2) 185 ülkede 36 kanser tipi arasında kadınlarda en sık teşhis edilen iki kanser; meme kanseri (159 ülke) ve serviks kanseri (kalan 26 ülkeden 23'ü)'dir. Meme ve serviks kanseri sırasıyla 110 ve 36 ülkede kanser ölümlerinin önde gelen nedenleridir. Meme ve serviks kanseri ülkemizde tarama programı uygulanan üç kanserden ikisidir.

Human Papilloma Virüs (HPV) serviks kanserinin oluşumuna neden olan bilinen en önemli faktör olarak tanımlanır, HPV vakaların %99,7'sinde saptanmıştır (3). Cinsel aktif kadınların %84'ünün 45 yaşına kadar HPV ile karşılaşmış olduğu tahmin edilmektedir (4). Rekürren HPV enfeksiyonun prekanseröz servikal lezyona ve servikal kansere ilerlemesi uzun yıllar gerektirir. Hastalık oluşumu için on yıllara ihtiyaç olması ve HPV'nin neredeyse hastaların tamamında saptanması hastalığın yüksek oranda kontrol altına alınabilmesi açısından umut vericidir. Yüksek etkili birincil ve ikincil koruma yöntemleri ile serviks kanserinin neredeyse tamamen önlenbilir olduğu düşünülmektedir (2). Ancak ülkelerin gelir düzeyi ile ilişkili olarak HPV aşısına erişiminin olmaması veya kısıtlı olması, servikal tarama programının olmaması veya yetersiz şekilde uygulanması, kanser tedavisi hizmetlerine erişimin değişken olması serviks kanserinin hala dünya çapında 20-39 yaş arası kadınlarda kansere bağlı ölümlerin devamlı olarak ikinci önde gelen nedeni (5) olmaya devam etmektedir.

Östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif meme kanserleri, tüm vakaların yüzde 75-80'ini oluşturur (6). Tamoksifen premenopozal hastalarda ve bazı postmenopozal hastalarda öncelikle östrojen veya progesteron reseptörü pozitif meme kanserinin adjuvan endokrin tedavisi için kullanılan, steroid olmayan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (7). Tamoksifen memede antiöstrojenik etki gösterirken kadın genital sisteminin farklı bölgelerinde dokuya özgü bir şekilde ve hormon düzeyine göre östrojen reseptörü metabolizmasını modüle eder. Tamoksifenin endometriuma etkilerini gösteren çok sayıda çalışma vardır fakat serviks üzerine etkilerinin

araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır ve sonuçlar daha çok benign skuamöz atipi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (8, 9).

Onkojenik HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri, servikal epitel hücrelerinin malign transformasyonunda kritik rol oynar (10). Daha önceki epidemiyolojik verilerden, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı serviks kanseri için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (11, 12). Sürekli östrojen kaynaklı proliferasyon, HPV16 ve HPV18 E6/E7 transgenik farelerde ve bunların moleküler sistemlerinde serviks ve vajinadaki glandüler hücrelerde ve skuamöz hücrelerde neoplastik ilerlemeye izin verdiği in vivo ve in vitro mekanizmalarla gösterilmiştir (10, 13). Serviks kanser hücrelerinin proliferasyonu ve HPV'nin gen ekspresyonu üzerindeki östrojenik ve antiöstrojenik etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada HPV pozitif rahim ağzı kanseri hücrelerinin östrojen tarafından büyüme uyarımı, HPV E6/E7'nin artan ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (14). Literatürde tamoksifenin servikal HPV üzerine etkilerinin araştırıldığı (15) çalışmanın sonuçları ise bize ilk kez tamoksifenin rahim ağzı kanseri hücrelerinin hücre proliferasyonunu uyardığını gösteriyor ve arttırılmış HPV16 mRNA ve E7 protein seviyelerinin muhtemelen sorumlu olduğunu ortaya koyuyor.

Tamoksifenin servikse nasıl etki ettiğine dair net bir mekanizma ortaya konulmamıştır ve tamoksifen kullanan hastalarda endometrium üzerine etkileri üzerine çok sayıda çalışma varken serviks üzerine etkilerini gösteren çalışma kısıtlıdır. Ek olarak HPV sıklığının değişiklik gösterip göstermediğine bakılan bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda tamoksifen kullanan hastalardaki HPV sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Tamoksifen kullanan hastaların histerektomi materyallerinde serviksin ve endometriumun değerlendirildiği Fotiou, Tserkezoglou (16) ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmayı referans olarak çalışmamıza en az 5 ay süre ile tamoksifen tedavisi alan hastaları dahil ettik. Çalışmamızda ikincil olarak; dahil edilen hastaların endometrial değerlendirme sonuçlarını ve meme kanserine eşlik eden en sık hastalıkları değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Serviks kanseri, 2020'de dünya çapında tahmini 604.000 yeni vaka ve 342.000 ölümlle kadınlarda en sık teşhis edilen dördüncü kanser ve kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir [2]. Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 (17) verilerine göre kadın kanserleri arasında dokuzuncu sırada bulunmaktadır. İnsidans ve ölüm oranları ülkeler arası belirgin farklılık göstermektedir. Ülkelerin gelir düzeyi arasındaki değişkenlikler bu farklılıkta büyük rol oynamaktadır. Serviks kanseri 23 ülkede en sık teşhis edilen kanserdir ve büyük çoğunluğu Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya'da bulunan 36 ülkede kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir. En yüksek bölgesel insidans ve ölüm oranları, Güney Afrika'da görülmektedir [2].

Serviks kanserinde tanı konulma yaşı ortalama 48'dir ve 50-54 yaş aralığındaki kadınlarda, 30-34 yaş aralığındaki kadınlara göre risk 89.3 kat artmıştır (18).

Servikal karsinomlarda dünya çapında HPV prevalansı yüzde 99.7'dir [3]. Serviks kanserinde risk faktörlerinin çoğu HPV ilişkilidir. Risk faktörleri artan cinsel partner sayısı, ilk ilişkide daha genç yaş, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, immunsupresyon, artan parite (>3), ilk tam dönem gebelikte daha genç yaş(<20), artan oral kontraseptif kullanım süresi (>5yıl), düşük sosyoekonomik seviye, siyah ırk, daha önce Pap smear testi yaptırmamış olmak, sigara içmek olarak tanımlanmıştır (19). Bunlara ek olarak erkek sünnetinin de penil HPV enfeksiyonu riskinde azalma ve birden fazla cinsel partner öyküsü olan erkeklerin mevcut kadın partnerlerinde serviks kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Serviks kanseri histolojik türleri için de risk faktörlerinin çoğu ortaktır.

Sigara içmek servikste skuamoz hücreli kanserlerde risk artışına sebep olurken, artan parite de skuamoz hücreli karsinomlarda adenokarsinomlara göre daha güçlü bir risk faktörüdür (19).

Serviks kanserinin önemli küresel yükü ve ülkeler arası eşitsizlik nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü Genel Direktörü Mayıs 2018'de küresel bir sorun olan rahim ağzı kanserinin ortadan kaldırılmasına yönelik dünya çapında bir eylem çağrısı yaptı. 90-

70-90 WHO (World Health Organization) üçlü müdahale stratejisi olarak bilinen hedefler şu şekildedir:

- 15 yaşına kadar tüm kız çocuklarının %90'ının aşılınması
- 35 ila 45 yaş aralığındaki kadınların %70'inin iki kez taranması
- Tarama sırasında tespit edilen tüm lezyonların en az %90'ının tedavi edilmesi

Bir modelleme çalışması (21) DSÖ üçlü müdahale stratejisinin 2030 yılına kadar başarılı bir şekilde uygulanması halinde serviks kanseri insidansını 100.000 kadında 0.7' ye düşüreceğini öngörmektedir. 2120'ye kadar 78 düşük orta gelirli ülkelerin tamamında 100.000 kadın başına 0,2 ölüm, serviks kanseri insidansında (%97 azalma) ve mortalitede (%99 azalma) dramatik yanıtlar beklemektedir. Sonuç olarak, gelecek yüzyıl boyunca yaklaşık 74.1 milyon rahim ağzı kanseri vakası ve 62.6 milyon ölümün önleneceği düşünülmektedir [21]. Bu hem yaşam kalitesi hem de kurtarılan hayatlar açısından çok büyük bir kazancı temsil ediyor.

Bu oranlara çok gelişmiş ülkelerde 2055 ile 2059 yılına kadar ulaşılacağı tahmin edilirken, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde 21. yüzyılın sonuna kadar sürebileceği tahmin edilmektedir. [21].

Buna ek olarak son birkaç on yılda dünyanın çoğu bölgesinde serviks kanseri insidans ve ölüm oranları düşüş göstermeye başlamıştır [2]. Düşüşler, ya artan ortalama sosyoekonomik düzeylerle ya da yüksek riskli HPV ile kalıcı enfeksiyon riskinin azalması ile ilişkili faktörlere bağlanıyor, bu da genital hijyendeki gelişmelerden, paritedeki azalmadan ve cinsel yolla bulaşan hastalık prevalansının azalmasından kaynaklanıyor [2].

## **2.2.Etiyopatogenez ve Sınıflandırma**

### **2.2.1.Serviks kanseri HPV ilişkisi**

HPV, tüm dünyada cinsel yolla bulaşan en yaygın bulaşıcı ajanları temsil eder; başlıca risk faktörleri cinsel aktivite ile ilişkili davranışlardır (22). En az 40'ı anogenital bölgeyi enfekte eden yaklaşık 150 HPV tipi tanımlanmıştır (23). HPV genotiplerinin kanser riski ilişkisi ise değişkendir, anogenital bölgeyi enfekte eden HPV genotiplerinin 13'ünün onkojenik özellikte olduğu bilinmektedir. Dünya çapında invaziv servikal kanserlerde HPV tipleri ile yapılan geniş kapsamlı bir

çalışmada (24) herhangi bir HPV genotipinin, HPV tip 16 ve HPV tip 18 prevalansı sırasıyla %89.9, %56.6 ve tekli ve çoklu enfeksiyonların genel prevalansı sırasıyla %79.0 ve %11.2 olarak bulunmuştur.

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 yüksek risk grubuna, HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81 düşük risk grubuna dahil edilmiştir.

2010 yılında dünya çapında yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmada (25) serviks kanserinde görülen yaygın HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ve 58'di . HPV tip 16 ve 18, invaziv serviks kanseri vakalarının %71'inde, HPV tip 16, 18 ve 45 servikal adenokarsinom vakalarının %94'ünde, HPV tip 16 ise invaziv servikal kanseri hastalarının yaklaşık %50'sinde tespit edilmiştir. Genital HPV enfeksiyonu servikal kanser dışında anogenital siğiller, servikal öncü lezyonlar, diğer anogenital kanserler, orofaringeal kanserler dahil klinik hastalıklara yol açabilir (22).

### **2.2.2.HPV serviks kanseri ilişkisinin moleküler temeli**

Yüksek riskli HPV'ler, büyüme uyarıcı ve dönüştürücü özelliklere sahip E6 ve E7 onkoproteinlerini kodlar (26). Bu proteinler HPV taşıyan anogenital malign tümörlerde tutarlı bir şekilde eksprese edilir ve epitel hücrelerinin malign transformasyonu için birlikte hareket ederler; moleküler düzeyde E6 ve E7 proteinlerinin hücreleri dönüştürme yeteneği, sırasıyla iki hücre içi protein olan p53 ve retinoblastoma (Rb) ile etkileşimleriyle ilgilidir (26). Normal bir hücrede, p53 proteini hücre büyümesinin negatif bir düzenleyicisidir, G0/G1'den S fazına hücre döngüsü geçişini kontrol eder ve kromozomal hasardan sonra hücre büyümesini durdurarak bir tümör baskılayıcı protein olarak işlev görür. p53'ün E6 ile etkileşimini takiben ise p53'ün apoptotik etkisi ortadan kalkarak kontrolsüz hücresel döngüye izin verir. E6 ayrıca Bcl-2 ailesinin bir üyesi olan başka bir proapoptotik protein olan Bak'ın degradasyonuna aracılık eder ayrıca E6 konak hücre telomerazını da aktive eder (26).

Rb proteini ise normal hücrelerde DNA hasarına yanıt olarak hücre büyümesini durdurur veya hücre apoptozisini indükler. E7'nin Rb ile etkileşimi, Rb ile ilgili cep proteinlerini inaktive ederek E7 eksprese eden hücrelerde mutajenik olayları artırır ayrıca E7 proteini, sikline bağımlı kinaz inhibitörleri p21(CIP-1) ve p27(KIP-1)'i etkisiz hale getirir, bu da büyüme stimülasyonuna yol açabilir (26). Sonuç olarak E6

onkoproteini, antiapoptotik ve mutajenik; E7 onkoproteini ise yabancı DNA'nın konak hücre DNA'sına entegrasyonunu arttırmasıyla mutajenik etkisini göstererek epitel hücrelerinde yüksek riskli HPV'nin kansere dönüşmesini başlatır. E6 ve E7 onkoproteinler malign transformasyon için gereklidir ancak yeterli değildir ve mekanizması tam bilinmemektedir. Malign fenotipe ilerlemenin muhtemelen hücre içi veya hücreler arası sinyalleşmeyi kontrol eden yollarda genetik bir değişikliği içerdiği (26) düşünülmektedir.

HIV ile enfekte kişilerde yapılan çalışmalar HPV ile ilişkili epitel lezyonlarının insidansının HIV ile enfekte olmayan kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek bulmuştur (27). HIV proteinlerinin tat ve gp120'nin, HIV ile enfekte bireylerin oral ve anal mukozal epitelyal mikro çevresinde eksprese edildiği ve bunun epitelyal sıkı bağlantıların (TJ) bozulması ile korele olduğu izlenmiştir (27). HIV enfeksiyonunun mukozal epitelyal bariyeri bozması sonucunda HPV'nin epitel içine girişi kolaylaşır ve daha kolaylıkla koenfeksiyon oluşmasına neden olabilir.

### **2.2.3.Serviks kanseri patogenezi**

13 kanserojen HPV genotipinden biriyle kalıcı enfeksiyon, neredeyse tüm vakalara neden olur. Daha önce de belirtildiği gibi onkoproteinler malign transformasyon için gereklidir ancak yeterli değildir.

Serviks kanseri gelişiminde dört ana adım vardır (28) :

1-Servikal transformasyon bölgesindeki (ektoserviksin skuamöz epiteli ile endoservikal kanalın glandüler epiteli arasındaki bağlantı) metaplastik epitelin onkojenik HPV ile enfekte olması

- HPV ile enfeksiyon, cinsel aktivitenin ilk on yılında genç kadınlarda son derece yaygındır. Amerika'da yapılan bir çalışmada en az bir karşı cins partneri olanlarda HPV (düşük ve yüksek riskli tamamı çalışmaya dahil edilmiş) edinmenin ortalama yaşam boyu olasılığının kadınlar için %84,6 ve erkekler için %91,3 olduğu, kadın ve erkeklerin %80 'inden fazlasının 45 yaşına kadar HPV'ye yakalandığı gösterilmiştir (4).

2- Viral kalıcılık

- ASCUS veya LSIL tanısı olan HPV ile enfekte kadınlarda HPV kalıcılığını değerlendirmek için yapılan 2 yıllık prospektif bir çalışma (29) HPV enfeksiyonunun %91'inin 24 ay içinde temizlendiğini göstermiştir. Aynı çalışmada bir enfeksiyonun 6 ay daha devam etme olasılığı; yeni gözlenen bir enfeksiyon için %37 iken, 18 ay ve daha fazla süredir devam eden enfeksiyonlarda bu oran %65'e kadar yükselmiştir.

### 3-Enfekte epitelin prekanseröz servikal lezyonlara ilerlemesi

- Prekanseröz lezyonlar tipik olarak 5-10 yıl içinde, yeni enfeksiyonların %10'undan daha azından oluşur (28) .

### 4-Bazal membrana invazyon ve karsinom gelişmesi

- İnvaziv kanser, prekanserli kadınların azınlığında uzun yıllar, hatta on yıllar boyunca ortaya çıkar ve yaklaşık 35-55 yaşlarında risk pik yapar (28).

## **2.2.4.Serviks kanseri histopatolojisi**

Serviks kanserinin histopatolojik tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar, serviks kanserlerinin yaklaşık %70-75'ini oluşturur ve geriye kalan %25'i adenokarsinomlardır (19). Diğer tipler ise nadir görülür. Adenokarsinom insidansı son yıllarda yaklaşık %5'ten %20'ye önemli ölçüde artmıştır (30).

Bu artışın nedeninin, servikal kanser tarama stratejilerinin; skuamöz hücreli kanserler ile karşılaştırıldığında adenokanserlerde daha az etkili olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir çünkü negatif sonuçlanan Pap testi hastalarından önemli sayıda adenokanser vakası tespit edilmektedir (30).

HPV alt tiplerinin dağılımı da histopatolojiye göre anlamlı farklılık gösterir. Skuamöz hücreli kanserlerde HPV 16 ve HPV 18 dağılımı sırasıyla %59,3 ve %13 iken, adenokanserler için bu oran sırasıyla %36,3 ve %37'dir (24).

Skuamöz hücre insidansı 45-49 yaş grubunda zirve yaparken, adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinomun en yüksek görüldüğü yaşlar her ikisi içinde 35-39 yaş grubudur (20).

**Tablo 1.** Servikal Kanser Histopatolojik Tipleri

<b>1. Skuamöz hücreli karsinom</b>
Büyük hücreli, keratinize skuamöz hücreli karsinom
Büyük hücreli, keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Papiller skuamöz ve geçiş hücreli karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
<b>2. Adenokarsinom</b>
Müsinöz, endoservikal varyant
Müsinöz, bağırsak tipi, taşlı yüzük varyantı
Müsinöz, malign adenom (minimal deviasyon varyantı)
Müsinöz, villoglandüler adenokarsinom (iyi diferansiye)
Endometrioid tipi
Berrak hücreli tip
Papiller seröz tip
Mezonefrik tip
<b>3. Adenoskuamöz karsinom</b>
<b>4. Adenoid kistik karsinom</b>
<b>5. Nöroendokrin</b> (karsinoid, küçük hücreli, büyük hücreli)
<b>6. Andiferansiye karsinom</b>
<b>7. Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler</b>

Serviksin premalign lezyonlarının terminolojisi 1988 yılından itibaren (31) Bethesda sistemi ile tanımlanmıştır ve en son 2015 yılında revize edilmiştir (32). Bu sistemde sitolojik (Pap testinde) ve histolojik (biyopside) bulgular için iki farklı terminoloji kullanılmaktadır. Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)", histolojik değişiklikler ise "servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)" ile tanımlanır. Buna ek

olarak 2012 yılında Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP), HPV'ye bağılı anogenital yolda gelişen skuamöz lezyonları tanımlamak için alt anogenital skuamöz terminolojiyi (LAST) geliştirmiştir (33). LAST sisteminde histolojik servikal bulgular, sitolojik bulgularla aynı terminoloji kullanılarak tanımlanmaktadır. CIN, potansiyel premalign transformasyon ve servikal skuamöz intraepitelyal hücrelerin anormal büyümesi olarak adlandırılan preinvaziv lezyonu tanımlar (34). CIN tanısını doğrulayan kriterler, epiteli tam kat tutan nükleer genişleme ve pleomorfizm dahil olmak üzere bir dereceye kadar nükleer anormalliğin varlığıdır. Displastik hücreler tarafından işgal edilen serviks epitelinin oranına göre, CIN histolojik olarak üç farklı dereceye ayrılır. CIN1 vakalarında, displastik hücreler epitelin bazal üçte birini oluşturur ve sitoplazmik maturasyon epitelin üst 2/3'ünde kalır. CIN2'de, anormallik epitelin bazal üçte ikisi ile sınırlıdır, CIN3'te, displazi epitelin 2/3'ten fazla kalınlığına uzanır ve maturasyon çok az vardır veya hiç yoktur (34). Servikal intraepitelyal lezyon düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayrılır. Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon (LSIL), büyük ölçüde geçici HPV enfeksiyonunu ve CIN1'dekiler de dahil olmak üzere ilişkili hücresel değişiklikleri yansıtırken, yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon (HSIL), CIN2 ve CIN3'te gözlenen sitolojik ve histolojik anormallikler dahil olmak üzere kanser öncesi lezyonu temsil eder. Servikal premalign lezyonların terminolojisi tablo 2'de gösterilmiştir. Premalign lezyonlar spontan gerileyebilir, daha yüksek dereceli bir displaziye ilerleyebilir ya da invaziv kansere dönüşebilir (35). Servikal intraepitelyal neoplazi derecesi arttıkça gerileme ihtimali düşmektedir. Servikal intraepitelyal lezyon progresyon oranları tablo 3'te gösterilmiştir (35) .

**Tablo 2.** Servikal Premalign Lezyonların Terminolojisi

LAST Sistemi	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	LSIL	HSIL		
Bethesda Sınıflama Sistemi	Sitoloji	LSIL	HSIL		
	Histoloji	CIN1	CIN2	CIN3	
Eski terminoloji		Hafif displazi	Orta displazi	Ağır displazi	Karsinoma in situ

**Tablo 3.** Servikal İntrapitelyal Neoplazi Progresyon Oranları

	CIN1	CIN2	CIN3
Regresyon	%57	%43	%32
Persistans	%32	%35	%56
CIN3 progresyonu	%11	%22	
İnvaziv kanser progresyonu	%1	%1,5	%12

### 2.3.Primer ve Sekonder Koruma

Hastalığa yakalanmadan önlemeyi amaçlayan primer koruma temel hedeftir. HPV aşısı ve HPV ile ilgili risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik davranış değişiklikleri primer korumayı kapsar. Cinsel aktiviteden kaçınmak, genital HPV enfeksiyonunu önlemek için en güvenilir yöntemdir. Kişiler tutarlı ve doğru kondom kullanımı uygulayarak ve seks partneri sayısını sınırlayarak enfeksiyona yakalanma riskini azaltabilirler. Bu davranış değişiklikleri HPV'ye karşı tam koruma sağlamasa da, HPV edinme ve bulaşma riskini azaltabilir. HPV aşısı, HPV enfeksiyonunun önlenmesi ve HPV ile daha önceden karşılaşmış kişilerde de immünizasyonun güçlendirilmesi için altın standarttır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde üç HPV aşısı lisanslanmıştır: HPV tip 16 ve 18'i hedefleyen 2 değerlikli bir aşı olan Cerahrix; HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedefleyen 4 değerlikli bir aşı olan Gardasil; ve HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefleyen 9 değerlikli bir aşı olan Gardasil 9 (23). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış iki HPV aşısı (bivalan,quadrovalan) bulunmaktadır. Tip 6 ve 11 genital siğillerin >%90'ına neden olurken tip 16 ve 18 serviks kanserinin %66'sında diğer beş ek tip ise %15'inde bulunur (23).

Aşılama için ideal yaş HPV ile temasın olmadığı yaşlar olarak tanımlanmaktadır. Amerika Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) önerilerine göre 9

yaşından itibaren aşılama yapılabilir, 11-12 yaşında kız ve erkek çocuklara yapılması önerilir. Aşı yapılmamış veya eksik yapılmış olanlarda kızlarda 13-26 yaş, erkeklerde 13-21 yaş yakalama yaşı olarak kabul edilerek doz tamamlanır (23). Yakalama dönemi dışında da aşılama yapılabilir ancak enfeksiyon ile karşılaşmış olabileceği için etkinliği düşük olacaktır. HPV enfeksiyonu geçirmiş olmak, serviks kanseri olmak aşı için kontrendikasyon oluşturmaz fakat mevcut olan hastalık için tedavi sağlamadığı unutulmamalıdır.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda HPV aşısı aşılama programında bulunmaktadır. Fakat hala dünyanın çoğu bölgesinde aşıya ulaşım sınırlıdır.

2007 ve 2009 yılları arasında Avusturalya 12-26 yaş arasındaki tüm kadınlar için dörtlü HPV aşısı içeren bir aşılama programını uygulamaya koydu. Avustralya, Victoria'daki kadınlarda servikal anormalliklerdeki eğilimleri erken dönemde değerlendiren bir çalışmada (36), aşılama programının uygulanmasından üç yıl sonra aşılama öncesi histopatolojik olarak tanımlanmış yüksek dereceli servikal anormallikler ve düşük dereceli sitolojik anormallikler karşılaştırılmış ve yüksek dereceli servikal anormallik insidansında anlamlı düşüş saptanmış düşük dereceli sitolojik anormalliklerde anlamlı değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışma aşının beklenenden daha kısa sürede görülen etkilerini göstermesi açısından aşılamanın önemini vurgulamaktadır.

Aşılamanın dozu 15 yaşından önce aşılama başlayan kişiler için 2 doz aşı programı (0 ve 6-12 aylık aralıklarla), başlama yaşına bakılmaksızın bağışıklığı baskılanmış kişiler ve 15 yaş ve sonrası için 3 dozluk bir aşı programı (0, 1-2- ve 6 aylık aralıklarla) önerilir (23).

DSÖ 11 Nisan 2022'de (37) yayımlanan haberinde Bağışıklama Uzmanları Stratejik Danışma Grubu'nun (SAGE) sunduğu tek dozlu programların iki veya üç dozlu rejimlerle karşılaştırılabilir etkinlik sağladığına dair geçmiş yıllarda ortaya çıkan kanıtları değerlendirdi. SAGE' nin incelemesi, tek dozluk bir HPV aşısının, 2 dozlu HPV aşı programları ile karşılaştırıldığında HPV' ye karşı sağlam koruma sağladığı sonucuna varmıştır. SAGE, HPV için doz programlarının aşağıdaki şekilde güncellenmesini önerir:

- 9-14 yaş arası kızların birincil hedefi için bir veya iki dozluk program

- 15-20 yaş arası genç kadınlar için bir veya iki doz programı
- 21 yaşından büyük kadınlar için 6 ay arayla iki doz

HIV'li olanlar da dahil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış bireyler, mümkünse üç doz, değilse en az iki doz almalıdır. Bu grupta tek bir dozun etkinliğine ilişkin sınırlı kanıt vardır. DSÖ tavsiyelerini henüz değiştirmemiştir.

Sekonder koruma tarama programı ile servikal öncü lezyonların erken saptanmasını sağlayarak tedavinin etkinliğinin artırılmasını amaçlamaktadır. DSÖ üçlü müdahale stratejisinde 35-45 yaş arasındaki kadınların % 70'inin iki kez taranması hedeflenmektedir.

Tarama yöntemi olarak PAP testi (sitoloji), yalnızca HPV testi veya ikisinin birlikte yapıldığı cotest kullanılmaktadır. Pap testinde, hücresel anormallikleri değerlendirmek için servikal sitoloji yapılır; önerilen tarama aralığı her üç yılda birdir. Tek başına HPV testinde yüksek riskli tiplere bakılır negatif değerlendirilen sonuçlarda tarama aralığı beş yılda birdir. HPV pozitifliğinde sitoloji yapılır. Cotestte ise her ikisine de bakılır, tarama aralığı beş yılda birdir.

Tarama yöntemlerinin duyarlılık özgünlük maliyet açısından avantaj ve dezavantajları vardır. Ülkelerin tarama programları farklılık gösterir. HPV testinin CIN2 ve CIN3 için duyarlılığı %94,6, Pap testinin duyarlılığı ise %55,4, özgüllük, HPV testi için %94,1 ve Pap testi için %96,8'dir (38). Cotest duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %92,5'tir. Yapılan bir çalışmada Pap veya HPV testi için triyaj prosedürlerinin, her iki testin de tek başına yaptığından daha az kolposkopi sevgiyle sonuçlandığı ancak daha az duyarlı olduğu görülmüştür (38).

Amerikan Kanser Derneği'nin 2020 kılavuz güncellemesi, kadınların 25 yaşında rahim ağzı kanseri taramasına başlamalarını ve tercih edilen bir seçenek olarak 65 yaşına kadar her 5 yılda bir HPV testi yaptırmalarını önermektedir.

ACOG'a göre rahim ağzı kanseri taramasına (immunsupresif bir durum eşlik etmiyor ise) 21 yaşında başlanmalıdır (39). 29 yaşına kadar kadınlar sadece servikal sitoloji ile her 3 yılda bir taranmalıdır. Cotest 30 yaşından küçük kadınlarda yapılmamalıdır. Bunun nedeni pozitif sonuçların kendiliğinden negatifleşme oranının en yüksek olduğu yaş grubu olmasıdır. 30-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir cotest yapılması

tercih edilir; her 3 yılda bir sadece sitoloji ile tarama kabul edilebilir. 65 yaşından sonra, yeterli negatif önceki tarama testi sonuçları kanıtı olan ve CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan kadınlarda tarama sona erdirilmelidir. Yeterli negatif önceki tarama testi sonuçları, en son test son 5 yıl içinde yapılmış olmak üzere; önceki 10 yıl içinde art arda üç negatif sitoloji sonucu veya iki ardışık negatif cotest sonucu olarak tanımlanır (39). Uluslararası Kanser Araştırma Komitesi; 25-39 yaş arasında 3 senede bir, 50-65 yaş arasında 5 senede bir sitoloji ile taramayı önermiştir. İngiltere, Kanada, Hollanda gibi birçok ülke de bu öneriye uygun davranmıştır. Avustralya'da ise tarama 25 yaşında başlamakta ve 5 yılda bir HPV ile yapılmaktadır.

Ülkemizde ise servikal kanser tarama programı kapsamında kadınlar 30 yaşından itibaren HPV veya Pap testi ile her beş yılda bir tekrarlanır. Son iki HPV veya Pap testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilir. Benign nedenlerle histerektomi yapılan hastalarda tarama gerekli değildir. CIN2 ve CIN3 tanısıyla ve diğer malign nedenlerle histerektomi yapılan hastalarda ise son üç sitoloji raporu normal ise veya son on yıllık HPV test sonucu negatif ise tarama programından çıkarılır.

#### **2.4. Semptom ve Bulgular**

Serviks kanseri erken dönemde çoğunlukla asemptomatik seyrederek ve çoğunlukla tarama veya serviksin muayene sırasında vizüalize edilip şüpheli bir lezyon görülmesiyle saptanır. Erken dönem serviks kanserinde tarama bu yüzden çok önemlidir. Semptomatik hastaların en sık yakınması ise postkoital kanama ve düzensiz veya yoğun vajinal kanamadır. Bazı hastalar vajinit veya servisit ile karışabilen kötü kokulu olabilen vajinal akıntı ile başvurabilir. İlerlemiş hastalığa sahip kadınlarda yakın veya uzak organ metastazı, lenf nodu tutulumuna bağlı semptomlar görülebilir.

#### **2.5. Tanı**

Serviks kanseri servikal biyopsinin histolojik olarak değerlendirilmesi ile teşhis edilir. Asemptomatik hastalarda tarama kapsamında yapılan testler ( servikal sitoloji, HPV testi, cotest ) bizi tanıya yönlendirecek sıralamayı başlatır. Anormal sonuçlar kolposkopiye ve biyopsiye yönlendirir.

Semptomatik hastalarda ise öncelikle serviks vizüalize edilmeli ve şüpheli bir lezyon olup olmadığı gözlenmelidir. Nabothi kisti dışında saptanan lezyon var ise benign servikal sitoloji sonucu olsa dahi mutlaka biyopsi ile değerlendirilmelidir. Lezyon yok ise sitoloji alınmalı anormal sitoloji sonucu olması halinde kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmalıdır.

Maligniteden şüpheleniliyor fakat kolposkopi ile yönlendirmeli biyopsi sonuçları normal geliyorsa hastaya konizasyon önerilebilir.

Servikal biyopsi malignite şüphesine ve hastanın sağlık hizmetlerine erişim durumuna göre ilk sırada yapılabilir. Endofitik veya eksofitik tümöral lezyondan şüphelenildiğinde yayılım açısından rektal ve vajinal bimanuel muayene ve lenf nodu tutulumu açısından inguinal ve supraklavikular lenf nodu muayenesi yapılmalıdır.

## **2.6. Evreleme ve Görüntüleme**

Histopatolojik olarak tanı konulduktan sonra evreleme yapılmalı ve tedavi planı çizilmelidir. Tüm dünyada geçerli uygulanan FIGO evreleme sistemi kullanılır. En son 2018'de revize edilmiştir. Serviks kanseri FIGO 2018 evrelemesi tablo 4'te gösterilmiştir (40). Bu evreleme sistemi temel olarak klinik ve fizik muayene ile değerlendirmeye dayanır ancak tümörün boyutu ve yayılımının değerlendirilmesinde ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Görüntüleme ve patoloji, tüm aşamalarda, tümörün boyutu ve kapsamı ile ilgili klinik bulguları desteklemek için mümkün olduğunda kullanılabilir (41). NCCN evre 1B ve üstü olgularda BT ,MR ,PET-BT kullanımını önermektedir. Lenf nodu metastazlarının tespiti için PET-BT, özellikle paraaortik lenf nodları için tek başına BT'den daha duyarlıdır (41). BT ve MRG karşılaştırılabilir ancak daha düşük duyarlılıklar gösterir. PET-BT görüntüleri metabolik ve anatomik bilgi sağladığından, normal boyuttaki lenf düğümlerinde sıklıkla metastazı tespit edebilir. Prognostik olarak, bir metaanaliz, FDG-PET'te tespit edilen pozitif pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin daha yüksek yan etki veya ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Bununla birlikte, BT ve MRG, PET-BT'nin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir. Bu görüntüleme modaliteleri için duyarlılık aralığı %40-80 olduğundan, iyileştirmelere hala ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, tanılarda performans, birçok kadını gereksiz bir lenfadenektomiden kurtarmak için yeterlidir. Nodal değerlendirmenin yanı sıra PET-BT, tüm vücut evreleme

avantajına sahiptir. Lokorejyonel olarak ilerlemiş servikal kanserli hastaların %14'ünde (yani, IB2 tümörleri, IIA tümörleri >4 cm, IIB–IVA tümörleri) PET-BT ile şüpheli uzak metastaz saptanır (41). Bu hastalarda sonraki tedavi daha az toksik olacak şekilde özelleştirilebilir.

**Tablo 4.** Servikal Kanser FIGO Evrelemesi (2018)[41]

Evre	Tanım
I	Karsinom kesinlikle serviks ile sınırlıdır (uterin korpuse uzanım göz ardı edilmelidir)
IA	Maksimum invazyon derinliği <5 mm olan, sadece mikroskopi ile teşhis edilebilen invaziv karsinom
IA1	Stromal invazyon derinliği <3 mm
IA2	Stromal invazyon derinliği $\geq$ 3 mm ve <5 mm
IB	Ölçülen en derin invazyon $\geq$ 5 mm olan invaziv karsinom (Evre IA'dan büyük), lezyon serviks uteri ile sınırlı
IB1	Tümör boyutu $\geq$ 5 mm ve <2 cm
IB2	Tümör boyutu $\geq$ 2 cm ve <4
IB3	Tümör boyutu $\geq$ 4 cm
II	Karsinom uterusun ötesine yayılmıştır, ancak vajinanın alt üçte birine veya pelvik duvara yayılmamıştır.
IIA	Parametrial tutulum olmaksızın vajinanın üst üçte ikisi ile sınırlı tutulum
IIA1	Tümör boyutu <4 cm
IIA2	Tümör boyutu $\geq$ 4 cm
IIB	Parametrial tutulum var ama pelvik duvara kadar değil
III	Karsinom vajinanın alt üçte birini tutar ve/veya pelvik duvara uzanır ve/veya hidronefroza veya böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olur ve/veya pelvik ve/veya para-aortik lenf düğümlerini içerir
IIIA	Karsinom, vajinanın alt üçte birini içerir ve pelvik duvara uzanmaz.
IIIB	Pelvik duvara uzanım ve/veya hidronefroz veya böbrek yetmezliği bulguları (başka bir nedene bağlı olduğu bilinmiyorsa)
IIIC	Tümör boyutu ve yaygınlığından bağımsız olarak pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarının tutulumu
IIIC1	Sadece pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Karsinom, gerçek pelvisin ötesine geçmiştir veya mesane veya rektumun mukozasını tutmuştur (biyopsi ile kanıtlanmıştır).
IVA	Komşu pelvik organlara yayılım
IVB	Uzak organlara yayılım

## 2.7.Meme Kanseri Genel Bilgiler

Kadın meme kanseri, tüm kanser vakalarının %11.7'sini temsil eden tahmini 2.3 milyon yeni vaka ile 2020'de küresel kanser insidansının önde gelen nedenidir(2). 685.000 ölümle dünya çapında kanser ölümlerinin beşinci önde gelen nedenidir(2).

Kadınlar arasında meme kanseri, 4 kanser vakasından 1'inden ve 6 kanser ölümünün 1'inden sorumludur(2). Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine (17) göre meme kanseri kadın kanserlerinde birinci sıradadır. Meme kanseri insidansı 40 yaş altında oldukça düşüktür, daha sonra kadın yaşıyla birlikte yükselmeye başlar.

Meme kanseri riskini etkileyen temel faktörler cinsiyet ve yaştır (42). Meme kanseri için çeşitli risk faktörleri, hormon maruziyetiyle (esas olarak östrojen ve progesteron) ilişkilidir. Meme kanseri için değiştirilemeyen risk faktörleri arasında erken menarş, geç menopoz, ailede meme kanseri öyküsü, ırk, boy, mamografik yoğunluk ve bazı gen değişiklikleri (BRCA1, BRCA2, tp53 ve CHECK-2) yer alır. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ilk canlı doğum yaşı, doğum sayısı, emzirme, eksojen hormonlar, postmenopozal vücut kitle indeksi (VKİ), fiziksel aktivite, eğitim düzeyi ve alkol tüketimi sayılabilir (42). Meme kanserinde olabilecek semptomlar; memede elle hissedilen bir sertlik veya kitle, iki meme arasında son dönemde ortaya çıkan asimetri, meme başında veya meme cildinde içe doğru çekinti, memede kızarıklık, yara, egzama, kabuklanma, çatlama, meme cildinde portakal kabuğuna benzer görünüm, meme başında şekil veya yön değişikliği, memede olağan dışı şişlik veya boyut artışı, adet dönemlerinde memede rastlanabilenden farklı karakterde ağrı, meme başından akıntı; özellikle pembe, kırmızı renkte, koltuk altında sertlik, şişlik veya kitle olarak kendini gösterebilir.

Tarama, meme kanseri geliştirme olasılığı en yüksek olan grubu hedef alır ve erken evrede tanı konması tedavinin etkinliğini artırması mortaliteyi azaltması açısından son derece önemlidir. Ülkemizde tarama programı kapsamında 20 yaş üstü kadınlara her ay kendi kendine meme muayenesi ve iki yılda bir klinik meme muayenesi, 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mammografi çekimi, yılda bir klinik meme muayenesi, her ay kendi kendine meme muayenesi önerilmektedir. En basit tarama yöntemi olarak önerilen kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesinin erken evre kanseri saptama ve sağkalım üzerine olan etkileri tartışmalıdır.

Mamografi sonuçları BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) kullanılarak yorumlanmaktadır ve bu sistem klinisyene takip açısından net yönlendirmelerde bulunmaktadır.

Ultrasonografi mamografinin yetersiz kaldığı alanlarda; aksiller lenf nodu ve kitlenin malign benign ayrımının değerlendirilmesinde, 40 yaş altında şikayeti olan kadınlarda, gebelerde ve iğne biyopsileri yapılırken kullanılır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme yüksek risk grubunda olan kişilerde tarama amaçlı veya Mamografinin yetersiz kaldığı noktalarda (operasyon geçmişi olan, implantı bulunan) tercih edilebilir.

Metastaz şüphesi olan hastalarda akciğer grafisi, tomografi, tüm vücut kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi veya pozitron emisyon tomografisi gibi ek görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Şüpheli lezyondan biyopsi yapılır ve kanser tespit edilirse histopatolojisi ve hormon reseptör durumu belirlenerek evrenir ve tedavi planı belirlenir.

Meme kanseri histopatolojik tipleri (43) tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Meme Kanseri Histopatolojik Tipleri

<b>1. Non-invaziv epitelial tümörler</b>
Duktal karsinoma in situ (DCIS)
Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
<b>2. İnvaziv epitelial tümörler</b>
İnvaziv Lobüler Karsinom (%10)
İnvaziv Duktal Karsinom (%50-70)
Tübüler Karsinom(%2-3)
Müsinöz Karsinom (%2-3)
Medüller Karsinom (%5)
İnvaziv kribriform karsinom(%1-3)
İnvaziv papiller karsinom (%1-2)
Adenoid Kistik Karsinom(%1)
Metaplastik Karsinom (%1)
<b>3. Mikst Tümörler</b>
Fillodes tümörler (benign ve malign)
Karsinosarkomlar
Anjiosarkomlar
Adenosarkomlar

Histopatolojiye bakıldığında çoğu epitelyal hücrelerden kaynaklanır ve karsinom olarak adlandırılır. Meme kanseri teşhis edilen bir hastada östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör ekspresyonu ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu için test edilmelidir. Bu bilgi hem prognostik hem de terapötik amaçlar için kritik öneme sahiptir. ER ve/veya PR pozitif olan neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak endokrin tedaviye aday hastalardır. HER2 pozitif hastalarda da anti HER2 ajanlar kullanılır. Reseptör durumunun sıklığını değerlendiren geniş çaplı bir araştırmada (6) hormon reseptörü (östrojen, progesteron) pozitif kanserler vakaların yaklaşık yüzde 80'inde, HER2 pozitif kanserler %23'ünde (bunların %67'sine hormon reseptör pozitifliği eşlik ediyor), her üç reseptörün negatif olduğu hastalar (triple negatif) tüm vakaların % 13'ünü oluşturduğu sonucuna varılmıştır. HER2 pozitifliği tek başına kötü prognoz gösterir. Triple negatif tümörlerde en agresif, kötü prognozlu subtiptir. 2017 yılında AJCC tarafından yayınlanan evreleme sisteminin sekizinci baskısında TNM ile anatomik evrelemeye ek olarak grade ve reseptör durumunu da içine alan prognostik evreleme düzenlemiştir. Anatomik evreleme, klinik evreleme, operasyon sonrası patolojik evreleme, neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evreleme olarak farklı aşamalarda bu evreleme sistemi kullanılır.

Tanı sırasında hastaların çoğunluğunda (%95) eş zamanlı olarak metastaz mevcut değildir. Metastatik olmayan hasta grubu ise erken evre (evreI, IIA, IIB (T2N1) ) ve lokal ileri evre (IIB (T3N0), III A –C ) olarak iki kategoride değerlendirilir.

Meme kanseri cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkolojiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir. Tedavi seçimi hastalığın evresi, moleküler alt tipi, yerleşimi, hastanın yaşı ve genel durumu gibi birçok etkene bağlı olarak değişmektedir.

Meme kanserinde cerrahi yaklaşım, tümörün boyutuna ve multifokal hastalığın olup olmadığına bağlıdır. Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi seçenekler arasındadır. Meme koruyucu tedavide cerrahiye radyoterapi eklenir. Her iki yaklaşımda da alınan sonuçlar benzerdir. Komplikasyonlarda göz önünde bulundurularak hasta ile birlikte cerrahi seçenekler değerlendirilir. Operasyondan önce aksiller lenf nodu varlığından şüphelenilmesi ve biyopsi ile değerlendirilmesi; neoadjuvan tedavi verilip

verilmeyeceği ve en iyi cerrahi seçeneğin değerlendirilmesi açısından yol göstericidir. Biyopsisi pozitif olan ve neoadjuvan verilmeden operasyona alınan hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu önerilir. Negatif sonuçlarda ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Operasyon sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılarak 3 veya daha fazla pozitif lenf nodu olması halinde aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir.

Radyoterapi ise meme koruyucu cerrahi sonrası tüm hastalara, hastalarda rekürrensi azaltmak amacıyla veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda palyatif amaçlı uygulanabilir.

Kemoterapi neoadjuvan, adjuvan veya palyatif olarak uygulanabilir. Tümör boyutu büyük, lokal ileri evre hastalarda tümör boyutunu küçülterek meme koruyucu cerrahiye uygun hale getirmek, aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılması gereken hastalarda operasyon öncesi aksillanın negatifleşmesini sağlayarak diseksiyonun komplikasyonlarından hastayı korumak, hastanın tedavi yanıtını görmek gibi farklı amaçlarla düzenlenebilir. HER2 pozitif hastalarda kemoterapiye anti HER2 ajanlar eklenir.

Hormonoterapi (strojen reseptör modlatrleri ve aromataz inhibitörleri) hormon reseptör pozitif hastalarda fayda sağlar. Tümör boyutundan bağımsız olarak verilir. Adjuvan endokrin tedavinin nüks ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

### **2.7.1.Meme kanserinde tamoksifen kullanımı**

Hormon reseptörü pozitif (yani östrojen veya progesteron reseptörü pozitif) meme kanserleri, tüm vakaların yüzde 75-80'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türlerini oluşturur (6). Meme kanseri hastalarının 1/3'i premenopozaldir. Premenopozal hastalarda östrojenin kaynağı baskın olarak over iken, postmenopozal hastalarda ise periferik dokuda androjenik prekürsörlerden aromataz enzimi ile oluşan östrojendir. Tedavide ajan seçimi bu sebeple premenopozda ve postmenopozda farklılık gösterir.

Premenopozal hormon reseptörü pozitif hastalarda öncelikle hastanın yüksek riskli olup olmadığı belirlenerek yüksek riskli olmayan hastalar tamoksifen ile tedavi edilir. Yüksek riskli hasta kemoterapinin endike olduğu hasta grubudur. 35 veya daha geen yaşta olan hastalar, 3 veya daha fazla patolojik lenf nodu tutulumu, tümörün 5 cm ve daha büyük olması, artmış nüks riski olan hastalar yüksek riskli hasta grubuna

dahildir. Postmenopozal hastalarda öncelikle aromataz inhibitörü tercih edilirken ilacı tolere edemeyen hastalarda tamoksifene geçilebilir.

Orta ve düşük riskli premenopozal hormon reseptör pozitif hastalar için endokrin adjuvan tedavide ilk seçenek tamoksifendir. Tamoksifenin farmakolojik aktivitesi, CYP2D6 tarafından aktif metaboliti olan endoksifene dönüştürülmesine bağlıdır (44). 5 yıl süreyle kullanılır. Tedavi sürecinde bu süre 10 yıla kadar çıkarılabilir. Günde 1 veya 2 defa 20 mg oral kullanımı önerilir. Tamoksifenin tedavi süresine ve dozuna, menopoz durumuna ve hedef organa bağlı karmaşık endokrin etkileri vardır (45).

## **2.8.Tamoksifen HPV İlişkisi**

Tamoksifen premenopozal hastalarda ve bazı postmenopozal hastalarda öncelikle östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisi için kullanılan, steroid olmayan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (7). Tamoksifenin meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanmasıyla hücrede östrojen etkisiyle oluşan replikasyon önlenmiş olur ve böylece tümör hücreleri çoğalamaz. Östrojen ile düzenlenen proteazların ve büyüme faktörlerinin üretilmesini azalttığı için aynı zamanda mikrometastazları önler (46). Memede antiöstrojenik olmasına rağmen, kadın üreme sisteminin farklı bölgelerinde ya bir östrojen antagonisti ya da agonisti olabilir. Östrojenik etkisine bağlı olarak tamoksifen; endometrial polip, adenomyozis, leiomyom, endometrial hiperplazi, endometrial kanser ve uterin sarkom gibi çeşitli epitelyal ve non-epitelyal uterin korpus lezyonlarının artışına neden olabilir (47). HPV transgenik fare modellerinde yapılan çalışmalar, östrojen ve nükleer reseptörünün HPV onkogenleri ile kombinasyon halinde serviks kanserini desteklediğine dair kanıt sağlar (48). Hwang, Lin (15) tarafından 1992 yılında yapılan çalışmanın sonuçları ise bize ilk kez tamoksifenin rahim ağzı kanseri hücrelerinin hücre proliferasyonunu uyardığını gösteriyor ve arttırılmış HPV-16 mRNA ve E7 protein seviyelerinin muhtemelen sorumlu olduğunu ortaya koyuyor. Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan kadınların servikal ve vajinal smear örnekleri 1995 yılında Cook, Weiss ve ark. (49) tarafından çalışılmış ve displazi veya serviks kanserinde bir artış olmaksızın, iyi huylu reaktif atipi veya önemi belirsiz atipik skuamöz hücre insidansı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmaların çoğu

göstermiştir ki tamoksifenin serviks üzerine etkileri ve HPV sonuçlarına etkisinin belirlenmesi için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

## **2.9.Tamoksifenin Genital Sistem Üzerine Etkileri**

Tamoksifen, meme dokusunda antiöstrojenik aktiviteye sahiptir ve epitel hücre proliferasyonunu azaltır. Bununla birlikte, dokuya bağlı olarak bir östrojen agonisti veya antagonisti olarak hareket ederek, dokuya özgü bir şekilde östrojen reseptörü metabolizmasını modüle eder. Tamoksifenin endometrium üzerindeki etkileri hormon düzeyine bağlı olarak; postmenopozal endometrium üzerinde östrojen agonist, premenopozal endometrium üzerinde östrojen antagonist etkiye sahiptir. Premenopozal hastalarda oligomenore ve amenore siktir ve çoğunda anormal patoloji ve menopoz ile ilişkili değildir (50). Premenopozal hastalarda oligomenore ve amenore durumunda menopoz değerlendirilmeli ve uterin patoloji yok ise öncelikli endometrial örnekleme yapılmaz çünkü semptomların tamoksifenin ve kemoterapinin etkisiyle oluştuğu düşünülür. İntermenstrüel kanama, düzensiz kanama, kanama miktarının artması halinde biyopsi önerilir. Postmenopozal hastada ise lökore dahil açık pembe lekelenme, kanama olması halinde ileri değerlendirme önerilir. Premenopozal anormal kanaması olan hastaların %23'ünde endometrial anormal patoloji bulunmuş bunlarında çoğunluğu endometrial poliplerdir nadir olarak da hiperplazi saptanmıştır (51). Postmenopozal endometriumda ise tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda bu oran %66' ya kadar çıkmaktadır ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarında; endometriyal polip, hiperplazi veya karsinoma daha sık bulunmuştur. (51). Bu polipler malign değişiklikler gösterebilir (52). Bu sebeple postmenopozal hastalarda ultrasonografide endometrial kalınlık (>4mm) veya uterin kanama mutlaka histopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Ultrasonografik olarak görülen tamoksifene özgü değişiklik ise endometrium bazalinde, proksimal myometriyumda ve hatta poliplerde glandüler kistik atrofiyi temsil eden mikrokistik değişiklikler olarak tanımlanmıştır (53).

Tamoksifenin uterin sarkom ve karsinosarkom riskini de artırdığı bilinmektedir.

Over üzerinde etkileri premenopozal hastalarda sıklıkla kist oluşumuna neden olarak tek taraflı veya iki taraflı basit kist görülme sıklığını arttırmalar (54).

Serviks ve vajene etkileri üzerine çalışmalar kısıtlıdır. 5 ay 15 yıl arasında tamoksifen tedavisi alan hastaların histerektomi materyalleri üzerine yapılmış bir çalışmada (16) en sık rastlanan bulgu olarak %44'lük bir oranla servikal ve endometriyal polipleri bildirmişlerdir. Tamoksifen ile ilgili yapılmış ilk sitolojik çalışmada (55) postmenopozal kadınların servikovajinal smear sonuçları daha östrojenize bulunmuştur. Premenopozal hastalarda ise antiöstrojenik etkiye bağlı tamoksifen seksüel disfonksiyonları, disparoniyi artırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (56) . Hipoöstrojenizm ek olarak üriner inkontinans, anal inkontinans ve pelvik organ prolapsusu gibi pelvik taban disfonksiyonlarının önemli bir nedeni olarak düşünölmektedir (47).

Servikal yaymaların değerlendirildiği farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda; tamoksifen kullanımının benign skuamöz atipi ile ilişkili olabileceği (8) ve atipinin intraepitelyal lezyonlarla ilişkili olmadığı (9) sonucuna varılmıştır.

Tamoksifen tedavisi kesildikten sonra genital sistem üzerindeki etkileri iki yıla kadar devam eder (57). Tamoksifen tedavisi başlamadan önce ve sonra rutin jinekolojik muayene yapılarak takip edilir. Hastanın menstrüel öyküsü, jinekolojik muayene bulguları not edilmelidir. Hasta rutin jinekolojik takip dışında başvurması gereken anormal durumlar hakkında bilgilendirilir.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şubat 2015 – Mart 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, meme kanseri tanısıyla takip edilip tamoksifen kullanan ve servikal smear taramasında HPV DNA testi bakılan hastalar üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.07.2022 tarih ve OMÜ KAEK 2022/311 nolu kararı ile onaylanmıştır. Hastaların verilerine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin arşivi geriye doğru taranarak ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, meme kanseri tanısı almış kadın hasta olmak, en az altı aydır tamoksifen kullanıyor olmak ve servikal smear taraması sırasında HPV DNA testi bakılmış olmak olarak belirlendi. Hastaların sitoloji sonuçları normal, ASC-US, ASC-H, AGC-NOS, LSIL, HSIL olmak üzere altı grupta değerlendirildi. HPV DNA genotiplendirme çalışması Roche marka Cobas 4800 sisteminde, Cobas 4800 HPV test kullanılarak real time PCR yöntemiyle çalışılmıştır. HPV tipleri 16, 18 ve high risk (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) olarak gruplandırıldı.

Olguların tanı anındaki yaş, gravida, parite, eşlik eden hastalıklar, meme kanserinin evresi, histolojik tipi, hormon reseptör durumu, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı, tamoksifen kullanım süresi, endometrium kalınlığı, endometrial örnekleme yapılmışsa histolojik tanısı kaydedildi. Dosyaları taranan 252 meme kanseri olgusundan çalışma kriterlerini karşılayan 199 olgu çalışmaya dahil edildi.

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Probe küretaj sonuçlarına göre endometrium kalınlığının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu.

#### 4. BULGULAR

Meme Kanseri tanısıyla tamoksifen kullanan servikal smear taramasında HPV DNA bakılan 199 hasta incelendi. Bu hastaların meme kanseri tanı yaşı ortalaması 46,8 yıl (26-71), paritesi 2,1 (0-8) olarak elde edildi. Hastaların tamoksifen kullanım süresinin ortalama 30,5 ay (6-72) olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Hastaların servikal sitoloji ve HPV DNA sonuçları incelendiğinde 199 hastanın yüz elli yedisi (%79,4) normal, yirmi dokuzu (14,6) ASCUS, yedisi (%3,5) ASC-H, üçü (%1,5), ikisi (%1) AGC-NOS olarak elde edilmiştir. Hastaların on ikisinin (%6,0) HPV sonucu pozitif, yüz seksen yedisinin (%94) HPV sonucu negatif olarak elde edilmiştir. HPV sonucu pozitif olan hastaların HPV tipleri incelendiğinde dokuzunun (%75) HPV HR (High Risk) ve üçünün (%25) HPV 16 pozitif olduğu görüldü. Tablo 6'de hastaların smear sonuçları, HPV sonuçları ve tiplerinin dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 6.** PAP Smear Sonuçları, HPV Sonuçları ve Tiplerinin Dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
<b>PAP Smear Sonuçları</b>		
ASC-US	29	14,5
ASC-H	7	3,5
AGC-NOS	2	1
LSIL	3	1,5
Normal	158	79,4
<b>HPV Sonuçları</b>		
Pozitif	12	6
Negatif	187	94
<b>HPV Tip</b>		
HR**	9	75
16	3	25
18	0	0

199 hastanın doksan dördüne (%47) endometrial örnekleme yapılmamış, yüz beşine (%53) yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların altmışında (%30,2) probe küretaj sonucu endometrial polip, otuz sekizi (%19,1) benign, üçünde (%1,5) endoservikal polip, ikisinde (%1) atipisiz endometrial hiperplazi, birinde (%0,5)

polip ilişkili müsinöz karsinom, birinde (%0,5) düşük dereceli endometrial karsinom görülmüştür. Endometrial örnekleme sonuçlarının dağılımı tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Endometrial Örnekleme Sonuçlarının Dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
<b>Probe Küretaj Sonuçları</b>		
Endometrial Örnekleme Yapılmamış	94	47,2
Endometrial Polip	60	30,2
Düşük Dereceli Endometrioid Karsinom	1	0,5
Endoservikal Polip	3	1,5
Benign*	38	19,1
Polip İlişkili Müsinöz Karsinom	1	0,5
Atipisiz Endometrial Hiperplazi	2	1
<b>Toplam</b>	<b>199</b>	<b>100</b>

\*atrofi, proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, endometrit, senil kistik endometrium

Çalışmaya dahil edilen hastaların ultrasonografi değerlendirmesinde (transvajinal veya transabdominal ölçüm) ölçülen endometrium kalınlıkları incelendiğinde; biyopsi yapılmayan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 3 mm (2 - 10), biyopsi yapılan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 9,3 mm (3-21), biyopsi yapıp benign endometrial doku dışında sonuçlanan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 10,7 mm (3-21) olduğu görüldü. Endometrial biyopsi yapılan hastalardan sonucu endometrial polip ile sonuçlanan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 11 mm (4 - 30), endoservikal polip ortanca değeri 6 mm (3-20), senil kistik endometrium ile sonuçlanan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 7 mm (6 - 16), atipisiz endometrial hiperplazi ile sonuçlanan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 15 mm (9-21) ve benign endometrial dokular olarak sonuçlanan hastaların endometrium kalınlığının ortanca değeri 7,5 mm (3-17) olarak görüldü. Endometrium kalınlığının dağılımı tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Probe Küretaj Sonuçlarına Göre Endometrium Kalınlığına Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	n	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)
<b>Probe Küretaj Sonuçları Endometrial</b>			
Örnekleme Yapılmamış End Polip	51	4,06 ± 1,97	3 (2 - 10)
Düşük Dereceli Endometrioid	60	12,75 ± 6,37	11 (4 - 30)
Karsinom Senil Kistik Endometrium	1	12	12 (12 - 12)
Endoservikal Polip	3	9,67 ± 5,51	7 (6 - 16)
Endometrit	3	9,67 ± 9,07	6 (3 - 20)
Benign	1	7	7 (7 - 7)
Polip İlişkili Müsinöz Karsinom	14	9,86 ± 3,68	9 (5 - 17)
Atipisiz Endometrial Hiperplazi	1	12	12 (12 - 12)
N	2	15 ± 8,49	15 (9 - 21)
<b>Toplam</b>	20	8,5 ± 4,01	7,5 (3 - 17)
	156	8,97 ± 5,99	7 (2 - 30)

Probe küretaj sonuçlarına göre endometrium kalınlığı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu farklılık ultrasonografide endometrium normal değerlendirilen, semptomu olmayan, endometrial örnekleme yapılmayan hastaların sonucu ile endometrial polip ve benign sonuçları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Biyopsi yapılmasına gerek duyulmayan endometrium kalınlığı ortanca değeri 3 mm, endometrial polip sonucu endometrium ortanca değeri 11 mm ve benign sonuçlanan endometrium kalınlığı ortanca değeri 8,5 mm olarak elde edilmiştir. Probe küretaj sonuçlarına göre endometrium kalınlığının karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Probe Küretaj Sonuçlarına Göre Endometrium Kalınlığının Karşılaştırılması

	n	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Test ist.	p*
<b>Probe küretaj sonuçları</b>					
Yok	51	4,06 ± 1,97	3 (2 - 10)b		
Endometrial Polip	60	12,75 ± 6,37	11 (4 - 30)a	78,12	<b>&lt;0,001</b>
Benign	34	9,06 ± 3,88	8,5 (3 - 17)a		
<b>Toplam</b>	145	8,83 ± 5,99	7 (2 - 30)		

\*Kruskall-Wallis testi, a-b: aynı harfe sahip preope küretaj sonuçları arasında fark yoktur.

Hastaların meme kanseri histolojisi incelendiğinde çoğunluk %83,9 oranla duktal invaziv karsinom, %6,5 oranla DCIS, %6 lobuler invaziv karsinom, %2 müsinöz

karsinom, %1 LCIS ve en az %0,5 oranla mixt invaziv karsinom olduğu görüldü. Hastaların meme kanseri evresi incelendiğinde çoğunluk %35,7 oranla 1A ve en az %2 oranla 3B olarak elde edilmiştir. Hastaların %88,3'ünün progesteron reseptörü pozitif olarak elde edilmiştir. Hastaların %98,5'inin östrojen reseptörü pozitif olarak elde edilmiştir. Hastaların %23'ünün HER2 pozitif olarak elde edilmiştir. Hastaların %87,9'un kemoterapi verildiği görülmüştür. Kemoterapi alan 175 hastanın on beşi neoadjuvan kemoterapi almıştır. Hastaların %82,9'unda radyoterapi verildiği görülmüştür. Hastaların %4'ünün sigara kullandığı görülmüştür. Meme kanseri hastalarının tanımlayıcı verileri tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Meme Kanseri Hastalarındaki Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	Frekans (n) / Ort. $\pm$ s. Sapma	Yüzde (%) / Ort. (min. - maks.)
<b>Meme Kanseri Tanı Yaşı (yıl)</b>	46,8 $\pm$ 8,8	47 (26 - 71)
<b>Tamoksifen Kullanım Süresi</b>	30,5 $\pm$ 20	27 (6 - 72)
<b>Parite</b>	2,1 $\pm$ 1,2	2 (0 - 8)
<b>Meme Kanseri Histolojisi</b>		
Duktal İnvaziv Karsinom	167	83,9
DCIS	13	6,5
Lobuler İnvaziv Karsinom	12	6
LCIS	2	1
Müsinöz Karsinom	4	2
Mixt İnvaziv Karsinom	1	0,5
<b>Meme Kanseri Evresi</b>		
1A	71	35,7
2A	56	28,1
3A	28	14,1
4	5	2,5
2B	26	13,1
3B	4	2
Bilinmiyor	9	4,5
<b>Hormon Reseptör-PR</b>		
Pozitif	173	88,3
Negatif	23	11,7
<b>Hormon Reseptör-ER</b>		
Pozitif	193	98,5
Negatif	3	1,5
<b>Hormon Reseptör-HER2</b>		
Pozitif	44	23
Negatif	147	77
<b>Kemoterapi</b>		
Evet	175	87,9
Hayır	24	12,1
<b>Radyoterapi</b>		
Evet	165	82,9
Hayır	34	17,1
<b>Sigara Kullanımı</b>		
Evet	8	4
Hayır	191	96

Hastaların %62,9'unun ek hastalığı olduğu görülmüştür. Ek hastalığı olan hastaların çoğunluğu %28,2 oranla hipotroidi, %22,4 oranla hipertansiyon ile en az %0,6 oranlarıyla; hiperkolesterolemi, HIV pozitifliği, depresif bozukluk, ülseratif kolit, bronşektazi, üveit, Behçet hastalığı, ritim bozukluğu, mide kanseri, fibromyalji, panik atak, derin ven trombozu ve hipertiroidi olduğu görülmüştür. Meme kanserine eşlik eden hastalık dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Meme Kanseri'nde Eşlik Eden Hastalık Dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
<b>Ek hastalık varlığı</b>		
Yok	63	37,1
Var	107	62,9
<b>Ek hastalık*</b>		
Yok	63	37,1
Hipertansiyon	38	22,4
Diabetes Mellitus	21	12,4
Hiperkolesterolemi	1	0,6
<b>Hipotroidi</b>	<b>48</b>	<b>28,2</b>
Astım	9	5,3
Varis	2	1,2
HIV+ (insan bağışıklık yetmezliği virüsü)	1	0,6
Depresi Bozukluk	1	0,6
Ülseratif Kolit	1	0,6
Aritmi	4	2,4
Kronik Renal Yetmezlik	2	1,2
Bronşektazi	1	0,6
Üveit	1	0,6
Migren	6	3,5
Behçet	1	0,6
Ritim Bozukluğu	1	0,6
Mide kanseri	1	0,6
Fibromyalji	1	0,6
Panik Atak	1	0,6
Hiperlipidemi	2	1,2
Derin Ven Trombozu	1	0,6
<b>Hipertroidi</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>

\*Çoklu yanıt

## 5. TARTIŞMA

Tamoksifen kullanımının serviks üzerine etkileri yayınlanmış çalışmalarla tespit edilmiştir (58, 59). Literatürdeki yayınlar servikal yayma üzerinden sonuçlar ortaya koymuştur, HPV sıklığı değerlendirilmemiştir (60, 61). Bizim çalışmamız pap smear değerlendirmesine ek olarak HPV sonuçlarını da kapsamaktadır.

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan hastaların cotest sonuçlarını analiz ettik. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda, displazi veya serviks kanserinde bir artış olmaksızın, iyi huylu reaktif atipi veya önemi belirsiz atipik skuamöz hücre insidansının daha yüksek olduğunu biliyorduk. Biz farklı olarak HPV sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Türkiye’de HPV DNA tabanlı serviks kanseri tarama programı kapsamında taranan ilk 4.099.230 kadının verilerinin değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada (62); %4.39’unda HPV DNA pozitif saptanmış olup tüm yaş aralıklarında ve coğrafi bölgelerde en sık görülen HPV tipi 16 iken, bunu 51, 31, 52, 56 ve 18 takip eder. Sitoloji sonuçları %69.2 “normal”, %16.6’sında “yetersiz örnekleme” ve %14,2 “anormal ( $\geq$ ASC-US)” olarak rapor edilmiştir. Bu çalışma dünya genelinde birincil tarama popülasyonundan bildirilen en büyük örneklem büyüklüğüne sahip HPV epidemiyolojisi analiz edilen çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 199 hastanın; %6,03’ünde HPV DNA sonucu pozitif saptanmış olup sitoloji sonuçlarının %79,3’ü normal, %20,7’si anormal olarak raporlanmıştır. Anormal sitoloji sonuçlarının çoğu %14,6 oranla ASC-US, %3,5’u ASC-H, %1,5’u LSIL, %1’i AGC-NOS olarak elde edilmiştir. HPV sonucu pozitif olan hastaların HPV tipleri incelendiğinde %75’i HPV HR (High Risk) ve %25’inin HPV16 pozitif olduğu görüldü, çalışmaya dahil edilen hastalar arasında HPV18 pozitif hasta saptanmadı. Yüksek riskli 13 HPV tipinden HPV16 ve HPV18 dışındaki tipler hastanemizde cotest sonuçlarında HPVHR olarak tanımlandığı için ayrıntılı tiplendirme sonuç değerlendirmesi yapılamamıştır.

İkincil olarak çalışmaya dahil edilen hastalarda tamoksifenin endometrium üzerine etkilerini araştırdık. Tamoksifen kullanımının endometrium üzerine olumsuz etkileri yayınlanmış çalışmalarla tespit edilmiştir (16, 63-67). Bu çalışmaların ortak sonucu

tamoksifen tarafından endometrial stimülasyon postmenopozal hastalarda endometriyal polip, hiperplazi veya karsinoma yol açarken; premenopozal hastalarda çoğunlukla endometrial polipler ve nadiren de endometrial hiperplaziye yol açtığı görülmüştür. Çalışmamıza bakıldığında verilerle uyumlu olduğunu görüyoruz. Hastaların %53'üne endometrial biyopsi işlemi yapılmış olup; çalışmaya katılan tüm hastaların %17,7'sinin sonuçları normal olarak raporlanmış, %30'unda endometrial polip, %1'inde atipisiz endometrial hiperplazi, %1'inde endometrial karsinom tespit edilmiştir.

Endometrium kalınlığının 4 mm ve altında olması postmenopozal hastalarda eğer devam eden kanaması yok ise %95 oranında endometrial anormalliği dışladığı bilinmektedir (68). Premenopozal hastalarda ise net bir değer yoktur, endometrial kalınlığı optimal değerlendirmek için ideal zaman olarak adet bitimindeki günlerde ölçüm yapılmasıdır. Proliferatif fazda normal endometrium 4 ile 8 mm, sekretuar fazda 8 ile 24 mm kadar kalın ölçülebilir. Tamoksifen kullanan 821 hastadaki endometrial patolojilerin değerlendirildiği premenopozal ve postmenopozal hastaların dahil edildiği retrospektif bir çalışmada endometrial biyopsi sonucu polip olan hastalar ve biyopsi sonucu normal olan hastaların endometrial kalınlığı sırasıyla  $12,8 \pm 5,9$ 'a karşı  $9,9 \pm 5,2$  mm bulunmuştur (69). Bizim çalışmamız yapılan çalışmalara paralel sonuçlar vermiş olup; endometrial polip gelen hastaların endometrium kalınlığı ortalaması  $12,8 \pm 6,4$  mm 'dir.

Meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır (70-73). Yapılan çalışmalar meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasında hormon reseptör durumundan bağımsız bir ilişki olabileceğini (73) ve tiroid otoimmünesinin meme kanseri hastalarında nüksüz ve genel sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığını (72) meme kanserli hastalarda otoimmün olan veya olmayan tiroid hastalıklarının prevalansının arttığını (71) ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde meme kanserine eşlik eden en sık hastalık %28,8 oranla tiroid hastalıklarıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri tanısı ile tamoksifen kullanan hastalarda HPV sıklığını değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda HPV sıklığının artmış olduğu görünmekle beraber daha fazla hasta sayısı ile prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu biliyoruz. Ülkemizde servikal kanser tarama programı kapsamında HPV DNA bakılması 2013 yılında, hastanemizde ise 2015 yılında başlamıştır. Bu nedenle çalışmamız Şubat 2015 ve Mart 2022 yılları arasındaki HPV bakılmış hastaları kapsamaktadır. Tarama programının 5 yılda bir olması ve tarama programına yakın tarihte başlanması nedeniyle; çalışma süresinin aralığının kısıtlı olması, ek olarak menopoz durumunun değerlendirilmemiş olması çalışmamızın dezavantajıdır. Hastaların ilaç kullanmaya başlamadan önce HPV sonucu bilinenek takiplerinin yapılması daha doğru sonuçlar verecektir.

Biz tamoksifen kullanan jinekolojik değerlendirme için yönlendirilen hastaların birincil ve ikincil koruma yöntemleri hakkında bilgilendirilmesini ve HPV aşısı için teşvik edilmesini öneriyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>. 2019.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
4. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-4.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
6. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
7. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
8. Uysal G, GOKSU S, Unal D, Cagli F, Akkaya H, Aksoy H, et al. Pap Smear Results of Women with Breast Cancer Using Tamoxifen Therapy. *İstanbul Medical Journal*. 2015;16(4).
9. Gill BL, Simpson JF, Somlo G, McGonigle KF, Wilczynski SP. Effects of tamoxifen on the cytology of the uterine cervix in breast cancer patients. *Diagn Cytopathol*. 1998;19(6):417-22.
10. Park JS, Rhyu JW, Kim CJ, Kim HS, Lee SY, Kwon YI, et al. Neoplastic change of squamo-columnar junction in uterine cervix and vaginal epithelium by exogenous estrogen in hpv-18 URR E6/E7 transgenic mice. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):360-8.

11. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1332-8.
12. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(2):103-10.
13. Elson DA, Riley RR, Lacey A, Thordarson G, Talamantes FJ, Arbeit JM. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res*. 2000;60(5):1267-75.
14. Kim CJ, Um SJ, Kim TY, Kim EJ, Park TC, Kim SJ, et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(2):157-64.
15. Hwang JY, Lin BY, Tang FM, Yu WC. Tamoxifen stimulates human papillomavirus type 16 gene expression and cell proliferation in a cervical cancer cell line. *Cancer Res*. 1992;52(24):6848-52.
16. Fotiou S, Tserkezoglou A, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Karydas I, Stravolemos K. Tamoxifen associated uterine pathology in breast cancer patients with abnormal bleeding. *Anticancer research*. 1998;18(1B):625-9.
17. Türkiye Kanser İstatistikleri. <https://hsgmsaglikgovtr>. 2017.
18. Wang PD, Lin RS. Age-period-cohort analysis of cervical cancer mortality in Taiwan, 1974-1992. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(7):697-702.
19. 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(4):885-91.
20. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1105-12.

21. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):591-603.
22. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636.
23. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
24. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927-35.
25. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
26. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):690-8.
27. Tugizov SM, Herrera R, Chin-Hong P, Veluppillai P, Greenspan D, Michael Berry J, et al. HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. *Virology*. 2013;446(1-2):378-88.
28. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
29. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1582-9.

30. Rivera-Colón G, Zheng W. Endocervical neoplasia: Pathologic updates in diagnosis and prognosis. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2022;39(3):213-27.
31. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Jama*. 1989;262(7):931-4.
32. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(3):175-84.
33. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76-115.
34. Zhu Y, Wang Y, Hirschhorn J, Welsh KJ, Zhao Z, Davis MR, et al. Chapter Four - Human Papillomavirus and Its Testing Assays, Cervical Cancer Screening, and Vaccination. In: Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry*. 81: Elsevier; 2017. p. 135-92.
35. Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77(8):C118-23.
36. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011;377(9783):2085-92.
37. <https://www.who.int/>. 2022.
38. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1579-88.
39. Practice Bulletin No. 168 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):923-5.
40. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.

41. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, Gaffney DK, Lee SI, Kilcoyne A, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):e40.
42. Lilleborge M, Falk RS, Sørli T, Ursin G, Hofvind S. Can breast cancer be stopped? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1247-56.
43. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery: Elsevier Health Sciences; 2016.*
44. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013;139(3):392-404.
45. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1283-97.
46. Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene, and the prevention of breast cancer. *Endocrine reviews*. 1999;20(3):253-78.
47. NAYKI Ü, NAYKI C, Paşa U, GÜLTEKİN E, Emrah T, YILDIRIM Y. Tamoksifen ve Kadın Alt Genital Sistemi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2014;24(4):227-33.
48. Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(8):504-11.
49. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E, McKnight B, Moore DE, et al. Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(18):1359-64.
50. Buijs C, Willems PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(4):677-81.
51. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1997;66(2):233-7.

52. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol.* 1999;75(1):136-41.
53. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(2):116-20.
54. YILDIRIM Y, Emrah T. MEME KANSERİNDE UZUN SÜRELİ TAMOKSİFEN KULLANIMININ KADIN AŞAĞI GENİTAL TRAKTUS ÜZERİNE ETKİSİ. *Marmara Medical Journal.*20(3):196-201.
55. Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *British Medical Journal.* 1977;1(6072):1351.
56. Mourits M, Böckermann I, De Vries E, Van der Zee A, Ten Hoor K, Van der Graaf W, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *British journal of cancer.* 2002;86(10):1546-50.
57. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Aviram R, Cohen I. Long-term follow-up of postmenopausal breast cancer patients following discontinuation of tamoxifen therapy. *Maturitas.* 2008;59(4):387-93.
58. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging.* 2008;8(1):135-45.
59. Karimi Zarchi M, Behtash N, Sekhavat L, Dehghan A. Effects of tamoxifen on the cervix and uterus in women with breast cancer: experience with Iranian patients and a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(4):595-8.
60. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervicovaginal smears from patients with breast cancer. *Acta Cytol.* 2000;44(2):141-6.
61. Ajit D, Gavvas S, Jagtap S, Chinoy RF. Cytodiagnostic problems in cervicovaginal smears from symptomatic breast cancer patients on tamoxifen therapy. *Acta Cytol.* 2009;53(4):383-8.
62. Gultekin M, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1):105-11.

63. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):181-6.
64. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-66.
65. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):535.e1-5.
66. Negoiță M, Terinte C, Mihailovici MS. [Tamoxifen and endometrial pathology]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010;114(4):1114-7.
67. Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):258-68.
68. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1488-94.
69. Jeon J, Kim SE, Lee DY, Choi D. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(1):125-30.
70. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1169-77.
71. Turken O, NarIn Y, DemIrbas S, Onde ME, Sayan O, KandemIr EG, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5):R110-3.
72. Jiskra J, Barkmanova J, Limanova Z, Lánská V, Smutek D, Potlukova E, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep.* 2007;18(6):1603-11.

73. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):990-4.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/435-474

02.08.2022

**Sayın Prof. Dr. İdris Koçak**

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Meme Kanseri Tanılı Tamoksifen Kullanan Hastalarda HPV Sıklığı başlıklı OMÜ KAEK 2022/311 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 22.06.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## EK 2. Turnitin Orijinallik Raporu

tez

ORIJİNALLİK RAPORU

% <b>15</b>	% <b>9</b>	% <b>1</b>	% <b>12</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Ankara University</b> Öğrenci Ödevi	<b>%5</b>
<b>2</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%2</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>acikerisim.uludag.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>1000kitap.com</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to The Scientific &amp; Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to Gaziantep Aniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Istanbul Aydın University</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>9</b>	<b>9lib.net</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>