

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA  
VE ÖNCÜL LEZYONLARINDA MAST HÜCRESİ  
YOĞUNLUĞU VE DAMAR YOĞUNLUĞUNUN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Bayram Erol ALTUNBAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI**

**Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR**

**ŞANLIURFA**

**2015**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA**  
**VE ÖNCÜL LEZYONLARINDA MAST HÜCRESİ**  
**YOĞUNLUĞU VE DAMAR YOĞUNLUĞUNUN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Bayram Erol ALTUNBAŞ**

**DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından  
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2015**

## TEŞEKKÜR

BaŐta sayın hocam Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR olmak üzere asistanlık süresi boyunca bana emeği geçen herkese ve bu süreçte bana destek olan sevgili eŐim Bilge'ye teşekkür ederim.

Dr. Bayram Erol ALTUNBAŞ

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin embriyolojisi	3
2.2. Serviksin normal anatomisi ve histolojisi	3
2.3. Serviksin benign lezyonları	5
2.3.1. Serviksin inflamatuvar lezyonları	5
2.3.2. Serviksin skuamöz ve diğer metaplazileri	6
2.3.3. Benign skuamöz hücreli lezyonlar	7
2.3.3.1. Kondiloma akuminatum	7
2.3.3.2. Skuamöz papillom	7
2.3.3.3. İverted transisyonel hücreli papillom	7
2.3.4. Neoplastik olmayan glandüler lezyonlar	7
2.3.4.1. Endoservikal polipler	7
2.3.4.2. Naboth kistleri	8
2.3.4.3. Tunnel klusterler	8
2.3.4.4. Mikroglandüler hiperplazi	8
2.3.4.5. Arias Stella reaksiyonu	9
2.3.4.6. Endoservikal mukozal yüzeylerin atipik reaktif proliferasyonu	9
2.3.4.7. Diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi	9
2.3.4.8. Lobuler endoservikal glanduler hiperplazi	10
2.3.4.9. Mezonefrik kanal artıkları	10
2.3.5. Neoplastik olmayan stromal lezyonlar	10
2.3.5.1. Multinükleer stromal dev hücreler	10

2.3.5.2. Desidual reaksiyon	10
2.3.5.3. Plasental site nodüller	11
2.3.5.4. Endometriozis	11
2.3.5.5. Nekrobiotik granülomlar	11
2.3.5.6. Florid mezankimal reaksiyon	11
2.3.5.7. Miksoid değişiklikler	12
2.4. Servikal intraepitelyal neoplaziler	12
2.4.1. LSİL	16
2.4.2. HSİL	17
2.5. Serviks kanserleri	18
2.5.1. Skuamöz hücreli karsinom	20
2.5.1.1. Mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom	20
2.5.1.2. İnvaziv skuamöz hücreli karsinom	20
2.5.1.3. Verrüköz karsinom	23
2.5.1.4. Spindle hücreli karsinom	23
2.5.1.5. Basoloid ( Skuamöz hücreli ) karsinom	23
2.5.1.6. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	23
2.5.1.7. Transisyonel hücreli ( ürotelyal ) karsinom	23
2.5.2. Adenokarsinom	24
2.5.2.1. İn situ ve mikroinvaziv adenokarsinom	24
2.5.2.2. Endometrioid adenokarsinom	25
2.5.2.3. Seroz ( papiller ) karsinom	25
2.5.2.4. Adenoma malignum	25
2.5.2.5. Villoglandüler ( papiller ) adenokarsinom	25
2.5.2.6. Adenoskuamöz ( mikst ) karsinom	26
2.5.2.7. Camsı hücreli karsinom	26
2.5.2.8. Müsinöz karsinom	26
2.5.2.9. Adenoid kistik karsinom	26
2.5.2.10. Adenoid bazal karsinom	26
2.5.2.11. Şeffaf hücreli karsinom	27
2.5.2.12. Mezonefrik ( adeno ) karsinom	27
2.5.3. Nöroendokrin karsinom	27
2.5.4. Diğer tümörler	28

2.6. Mast hücreleri	28
2.7. Damar yoğunluğu	30
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44

## ŞEKİL DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Şekil-1:</b> Kadın genital sistem	3
<b>Şekil-2:</b> Serviksin normal skuamöz epiteli	4
<b>Şekil-3:</b> Serviksin transformasyon zonu	5
<b>Şekil-4:</b> Servikal intraepitelyal neoplaziler	13
<b>Şekil-5:</b> HPV ile infekte olmuş serviks skuamöz epiteli	16
<b>Şekil-6:</b> Kronik inflamasyon tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue) (40x Hpf)	33
<b>Şekil-7:</b> LSIL tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue) (40x Hpf)	34
<b>Şekil-8:</b> HSIL tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue)(40x Hpf)	34
<b>Şekil-9:</b> İnvaziv SCC tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue) (10x Hpf)	35
<b>Şekil-10:</b> Kronik inflamasyon tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34) (40x Hpf)	36
<b>Şekil-11:</b> LSIL tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34) (40x Hpf)	36
<b>Şekil-12:</b> HSIL tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34)(20x Hpf)	37
<b>Şekil-13:</b> İnvaziv SCC tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34)(20x Hpf)	37

**TABLolar DİZİNİ****SAYFA NO**

<b>Tablo-1:</b> Servikal lezyonların WHO ve Bethesda sistemlerine göre sınıflaması	14
<b>Tablo-2:</b> Tedavi edilmeyen CIN lezyonlarının regresyon, persistan ve progresyon oranları	18
<b>Tablo-3:</b> Dünya Sağlık Örgütü invaziv serviks karsinomları histolojik sınıflandırması	19
<b>Tablo-4:</b> Servikal karsinom gelişim riskleri açısından HPV tipleri	21
<b>Tablo-5:</b> Serviks de kronik inflamasyon, LSIL, HSIL ve invazv skuamöz hücreli karsinom olgularının Mast hücre sayısı ve damar yoğunluğu açısından karşılaştırılması.	32



## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika birleşik devletleri
<b>CIS</b>	: Karsinoma in situ
<b>LMWK</b>	: Low molecular weight keratin
<b>TPA</b>	: Tissue polypeptide antigen
<b>HMWK</b>	: High molecular weight keratin
<b>HPV</b>	: Human papillomavirüs
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>CIN</b>	: Servikal intraepitelyal neoplazi
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptifler
<b>CEA</b>	: Karsinoemriyojenik antijen
<b>HPL</b>	: Human plasental laktojen
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>SIL</b>	: Servikal intraepitelyal lezyon
<b>LSIL</b>	: Low grade skuamöz intraepitelyal lezyon
<b>HSIL</b>	: High grade skuamöz intraepitelyal lezyon
<b>FIGO</b>	: International Federation of Gynecologists and Obstetricians
<b>MİKA</b>	: Mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom
<b>SCC</b>	: Skuamöz hücreli karsinom
<b>EBV</b>	: Epstein barr virüsü
<b>HTLV-1</b>	: Human T hücreli lenfotropik virüs tip 1
<b>HIV</b>	: Human immün yetmezlik virüsü
<b>EMA</b>	: Epitelyal membran antijeni
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü-1
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler adezyon molekülü-1
<b>bFGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>TNFalfa</b>	: Tümör nekroz faktörü alfa
<b>ANG-1</b>	: Angiopoetin-1
<b>TSP-1</b>	: Trombospondin-1
<b>UEA-1</b>	: Ulex europoeus lektin-1
<b>LEEP</b>	: Loop Electrosurgical Excision Procedure

**ECC** : Endoservikal küretaj  
**WHO** : Dünya sağlık örgütü  
**BHCG** : Beta human koryonik gonadotropin

## ÖZET

# SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA VE ÖNCÜL LEZYONLARINDA MAST HÜCRESİ YOĞUNLUĞU VE DAMAR YOĞUNLUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bayram Erol ALTUNBAŞ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Literatürde mast hücre yoğunluğu ve damar yoğunluğunun birçok tümörün gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tezin amacı, serviks skuamöz hücreli karsinomunda, servikal intraepitelyal lezyonlarda ve serviks kronik inflamasyonunda mast hücre yoğunluğu ve damar yoğunluğunun karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD 'da 2010-2014 yılları arasında Kronik inflamasyon, Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL), Yüksek Dereceli Skuamöz intraepitelyal Lezyon (HSIL) ve İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC) tanısı almış toplam 126 vaka incelenmiştir. Her bir vakadan 5 mikron kalınlıkta iki adet kesit hazırlanmış olup, kesitlerden biri damar yoğunluğu için CD34 immunohistokimyasal belirteci ile diğeri ise mast hücre sayısını saptamak için Toluidine Blue histokimyasal belirteci ile boyanmıştır. Hazırlanan preparatlar Olympus BX51 mikroskop ile 40x büyük büyütmede incelenerek her bir olguya ait mast hücresi ve damar yoğunluğu saptanmıştır. Alınan sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Mast hücre sayısı kronik inflamasyon tanısı alanlarda ortalama 19+/-11, LSIL tanısı alanlarda ortalama 16+/-16, HSIL tanısı alanlarda ortalama 12,9+/-13 ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alanlarda ortalama 2+/-3,3 olarak saptanmıştır. Damar yoğunluğu ise kronik inflamasyon tanısı alanlarda ortalama 71+/-36, LSIL tanısı alanlarda

ortalama 110+/-181 HSIL tanısı alanlarda ortalama 96+/-76 ve skuamöz hücreli karsinom tanısı alanlarda ortalama 175+/-92 olarak saptanmıştır.

Bu veriler istatistiksel olarak analiz edildiğinde karsinom tanısı alanlarla kronik inflamasyon, LSIL, HSIL tanısı alanlar arasında hem mast hücre sayısı hem de damar yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $P<0,001$ ). HSIL tanısı almış olgularla kronik inflamasyon tanısı almış olgular arasında mast hücre sayısı ( $P<0,05$ ) ve LSIL tanısı almış olgularla kronik inflamasyon tanısı almış olgular arasında damar yoğunluğu açısından ( $P<0,005$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda invaziv karsinom tanılı vakalarda kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanısı almış olgulara göre mast hücre sayısının azaldığı, damar yoğunluğunun ise arttığı saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Serviks karsinomları, Mast hücreleri, Damar yoğunluğu, CD34, Toluidine Blue

## ABSTRACT

### COMPARISON OF THE MAST CELL DENSITY AND VASCULAR DENSITY IN THE CERVIX SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND ITS PRECURSORS LESIONS

Bayram Erol ALTUNBAŞ, MD

Specialty Thesis Department of Pathology

**Aim:** It was demonstrated in literature that mast cell and vascular density were effective on progression in most of tumors. The aim of this study is compared mast cell density and vascular density in cervical squamous cell carcinoma, cervical intraepithelial lesions and chronic inflammation of the cervix.

**Methods:** In this study 126 cases, diagnosed “Chronic inflammation”, ”Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion” (LSIL), “High Grade Squamous Intraepithelial Lesion” (HSIL) and “Invasive Squamous Cell Carcinoma” (SCC) between 2010-2014 years by Harran University Department of Patology, had been studied. Prepared two sections from each case in 5 micron thickness and one of these sections was stained with CD34 immunohistochemical markers for vascular density, other one was stained with Toluidine blue histochemical markers to detect mast cell number. After preparations had been examined with Olympus BX51 microscope zoomed 40x, mast cells and vascular density were determined for each cases. The obtained values were evaluated with appropriate statistical methods.

**Findings:** The average number of mast cells for chronic inflammation diagnosed was 19 +/- 11, for HSIL diagnosed 12,9+/-13, and for squamous cell carcinoma diagnosed 2+/-3,3. The average vascular density was detected 71+/-36 for chronic inflammation diagnosed, 110+/-18 for LSIL diagnosed, 96+/-76 for HSIL diagnosed and 175+/-92 for squamous cell carsinom diagnosed.

When these data analyzed statistically, between patients diagnosed squamous cell carcinoma and diagnosed chronic inflammation, LSIL and HSIL; in respect the both mast cell number and vascular density has been found a statistically significant difference ( $P < 0,001$ ). In respect the number of mast cell, between the facts had been diagnosed HSIL and the facts has been diagnosed LSIL ( $P < 0,05$ ) and in respect the vascular density between the facts had been diagnosed LSIL and chronic inflammation ( $P < 0,005$ ), has been found a statistically significant difference.

**Conclusion:** In our research, it was found that mast cell number decreased, but vascular density increased, compared to the cases diagnosed invasive carcinoma and the cases chronic inflammation, LSIL and HSIL.

**Key Words:** Carcinoma of the cervix, Mast cell, Vascular density, CD34, Toluidine blue

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mast hücreleri ilk kez Ehrlich tarafından (1878) Almanca “mastzellen-yiyen hücre” anlamında büyük granüllere sahip bağ doku hücreleri olarak tanımlanmıştır (1). Mast hücreleri vazopermeabilite, inflamatuvar hücre cevabı, koagulasyon, doku yıkımı, intersellüler protein ve peptid işlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hidrolizi gibi önemli görevler üstlenmektedir (2). Son yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin anafilaktik reaksiyonlardan başka bazı hastalıklarda da aktive olduğu bildirilmiştir (3). Primer Tümerlerde ise ilk kez 1891 de Paul Ehrlich'in öğrencisi Westphal tarafından metakromatik boyama teknikleri kullanılarak mast hücrelerinin gelişen tümör ile sağlıklı doku arasında infiltre olduğu saptandı (4). Mast hücrelerinin deri, meme, akciğer, böbrek, mide, melanom ve multiple myelom gibi birçok tümör tipi ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (5).

Serviks kanseri çoğunlukla az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan yıllık yaklaşık 750.000 yeni vaka ile dünya çapında en sık görülen jinekolojik malignitelerden biridir (6). Amerika Bieleşik Devletlerinde (ABD) 2000 yılında tahmini 12.800 yeni olgu ve neden olduğu 4600 ölüm ile üçüncü en sık görülen jinekolojik malignite olup, ileri evre hastalığı olan kadınların büyük bir yüzdesi hala lokal nüks ve metastatik hastalıktan ölmeye devam etmektedir (6). Serviks kanserlerinin %75- 85' ini skuamöz hücreli karsinom (SCC) oluştururken diğerleri sıklık sırasına göre adenokarsinomlar ve subtipleri, diğer epiteliyal tümörler ve son olarak mezenkimal tümörlerdir (7). Türkiye' de ise serviks kanserleri kanser nedeni ölümler arasında 13. sıradadır. Kadınlarda 9. en sık görülen kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü' nün kanser verileri ve araştırmaları kurumu GLOBOCAN' ın veri tabanına göre Türkiye' de her yıl serviks kanseri tanısı alan 1.364 hastanın % 50' den fazlası bu hastalıktan ölmektedir (8).

Serviks karsinomlarında mast hücresi varlığı birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Graham ve arkadaşları servikal kanserlerdeki mast hücre sayısının kanserin ilerlemesi ile azaldığını bildirmiştir (9). Jain ve arkadaşları mast hücre sayısının karsinoma in sitularda (CIS) invaziv kanserlerden çok daha fazla sayıda arttığını saptamıştır (10). Bir başka çalışmada Pasternak ve Jan kanserlerin ilerlemesi ile mast hücre sayısının arttığını gözlemlemiştir (11). Roche'nin çalışmasında triptaz pozitif mast hücrelerinin sayısındaki artış ile damar yoğunluğunun sayısındaki artış premalign servikal lezyonların SCC'ye

ilerlemesinde paralellik göstermiştir. Bu nedenle Roche mast hücresi triptazının serviksin malign lezyonlarında neoangiogenik faktör olarak heparinden daha etkili olduğunu iddia etmektedir (12). Weidner ve arkadaşları yeni damar oluşumunun sadece solid tümörlerin büyümesi için gereken bir ön koşul olmadığını, aynı zamanda metastaz potansiyeli ile de ilişkili olduğunu bildirmiştir (13). Abulafia ve arkadaşları normal servikal epitel, CIS’da ve invaziv karsinomlar arasındaki mikrodamar yoğunluğunu karşılaştırdığında normal dokudaki mikrodamar yoğunluğunun belirgin bir şekilde daha düşük olduğunu saptadı (14). L.Benitez ve arkadaşları normal epitelde ve displazi alanlarında kan damarı sayısının benzer olduğunu, CIS ve invaziv karsinomlarda kan damarı sayısında belirgin artış olduğunu gözlediler (15). Santosh KM ve arkadaşları mast hücre yoğunluğu ve mikrodamar yoğunluğunun CIS ve invaziv karsinomlarda normale göre arttığını, mikroinvaziv karsinomlarda ise normal dokulardan fazla olmalarına rağmen CIS’lardan daha az olduğunu saptamıştır (16).

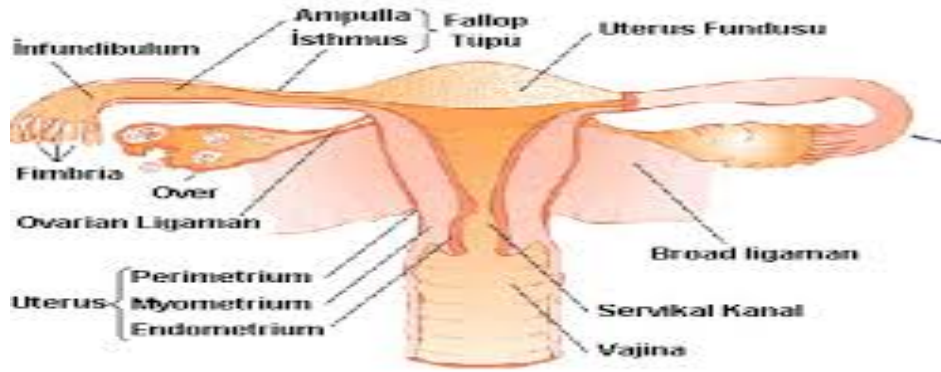
Bizde çalışmamızda servikte LSIL, HSIL ve SCC olgularında mast hücresi yoğunluğu ve mikrodamar yoğunluğunu saptayarak elde ettiğimiz bulguları literatür bilgileri eşliğinde tartışmayı ve birbirleri ile olan ilişkileri saptamayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Serviksin embriyolojisi

Kadın genital sistemi iki embriyolojik yapıdan gelişir. Bunlardan ilki ürogenital sinüştür olup over, alt vajen ve vestibül buradan gelişir. İkincisi ise müllerian (paramezonefrik) duktustur ve buranın füzyona uğramamış kısmından tubalar, füzyona uğramış olan kuyruk kısmından uterus ve üst vajen gelişir. Gestasyonun yirmibirinci haftasında uterus ve vajen tam olarak oluşmuştur. Yirmisekizinci haftadan doğuma kadar uterusun hacmi iki kat artar, ancak bu dönemde serviks orantısız olarak gelişir ve organın uzun ekseninin 2/3'den fazlasını oluşturur (23).

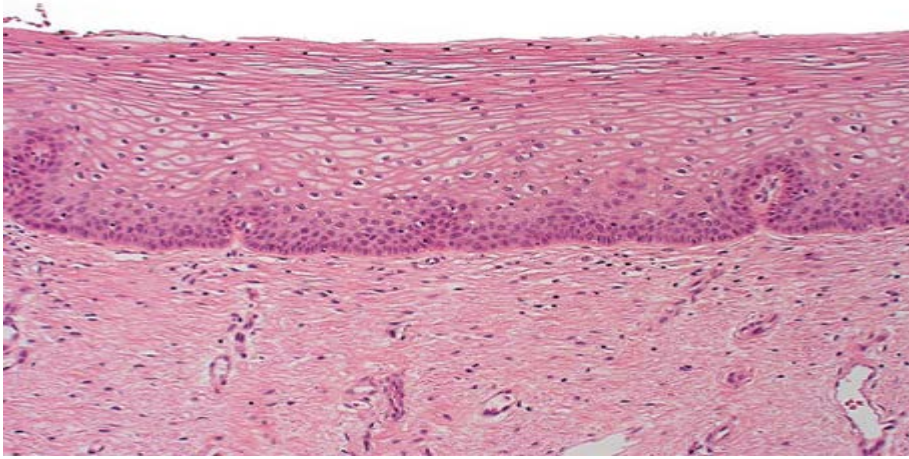


Şekil-1: Kadın genital sistem

### 2.2. Serviksin normal anatomisi ve histolojisi

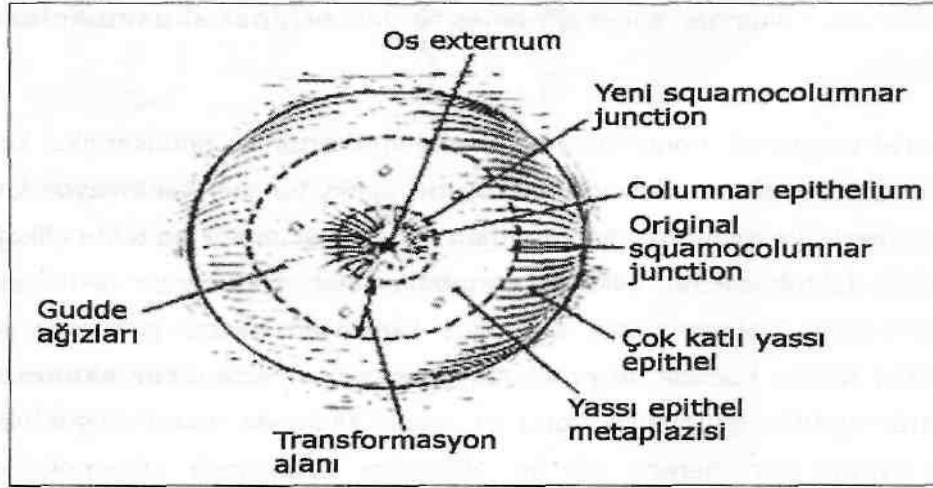
Serviks uterusun alt kısmında bulunur ve uterusun endoservikal kanalı ile vajinayı birbirine bağlar. Normalde doğum yapmamış kadınlarda 2,5 cm uzunluğundadır ve normal pozisyonu aşağıya ve arkaya doğru açı yapar pozisyonundadır (24). Serviksin vajinanın içine doğru uzanan kısmına vajinal kısım, vajinanın üstünde kalan kısmına supravajinal kısım denir. Vajinal kısmın dış kısmı ekzoserviks veya ektoserviks olarak bilinir ve endoservikal kanalın ektoservikse açılan kısmına eksternal os denir. Endoservikal kanalın gross olarak ayırt edilemeyen en üst sınırında internal os denir (17). Ektoserviks doğurganlık çağında bazal hücre tabakası, orta zon (stratum spongiosum) ve yüzeyel tabaka olmak üzere 3 tabakadan oluşan nonkeratinize skuamoz epitelle döşelidir (18). İmmunohistokimyasal

olarak bazal tabaka hücreleri düşük molekül ağırlıklı keratin (LMWK) ve doku polipeptit antijeni (TPA) ile pozitif boyanırken yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMWK) veya involukrin ile boyanma izlenmez (19). Bazal hücreler östrojen reseptörü içinde immünreaktivite gösterir (20).



**Şekil-2:** Serviksin normal skuamöz epiteli

Endoserviksin glanduler mukozası ise mukus sekrete eden kolumnar hücrelerle döşelidir (21). Bu hücreler normalde belirgin olmayan subkolumnar rezerv hücre tabakasında uyku halindedir ve TPA ile genellikle pozitif reaksiyon gösterir (19). Glandüler epitelde östrojen reseptörleri için pozitif immünreaktivite gösterir (20). Skuamöz ve kolumnar epitelin birleştiği yer skuamokolumnar bileşke (transisyonel zon) olarak bilinir. Bu bileşkenin anatomik olarak eksternal os'a lokalize olmadığı unutulmamalıdır (22). Glandüler serviks epiteli puberte sonrasında asidik özellik kazanan vajinal PH'nın etkisi ile metaplaziye uğrayarak tek katlı müsinoz kolumnar epitelten skuamöz epitele dönüşür. Orijinal skuamokolumnar bileşkeyle yeni oluşan skuamokolumnar bileşke arasındaki bu alana transformasyon zonu denir. Neoplastik değişikliklerin çoğu bu zonda meydana gelir (23).



**Şekil-3:** Serviksin transformasyon zonu

### 2.3. Serviksin benign lezyonları

#### 2.3.1. Serviksin inflamatuvar lezyonları

Serviks lezyonlarının çoğu nispeten sıradan inflamasyonlar (servisit) şeklindedir (26). Servisitler etyolojilerine göre infeksiyöz kaynaklı ve infeksiyöz kaynaklı olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Bu iki durumda da hastalık kendini inflamasyon ve onarım ile sınırlar. Onarım sırasında gelişen atipi histolojik ve sitolojik olarak intrepitelyal neoplazi ile karışabilir. Bu nedenle reaktif atipi ile neoplastik atipi birbirinden ayırt edilmelidir (7). Reaktif atipide nükleer membran sınırları düzenli olan kromatin kümelenmelerinin izlendiği nükleuslara sahip uniform hücreler izlenir. Fakat bu hücrelerin nükleuslarında hiperkromazi izlenmez. Epitel inflamatuvar hücrelerle infiltredir, mitoz bazal ve parabazal hücrelerde sınırlıdır ve skuamöz epitelde maturasyon düzenlidir (27).

İnfeksiyöz servisitlerde etken genellikle endojen kaynaklıdır ve çoğunluğu vajinal aerob ve anaeroblar, streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve E.coli gibi mikroorganizmalardır. Yine cinsel yolla bulaşan Chlamydia Trachomatis ve Neisseria Gonorrhoeae gibi etkenlerde klinikte sık görülen servikal enfeksiyon nedenleridir. Bunların dışında Herpes simpleks virüs (HSV), Human papillomavirüs (HPV), Adenovirüs, Kandida, Aspergillus, Mycobakterium hominis, Mycobakterium tuberculosis, Grup b streptokoklar, Üroplazma ürolitikum, Gardenalle vajinalis, Aktinomiçes isreali, Treponoma pallidum,

Schistosoma, Trichomonas vaginalis, Amebae gibi mikroorganizmalarda servikal infeksiyonlar da rol oynar (22,27).

### **2.3.2. Serviksin skuamöz ve diğer metaplazileri**

Servikal epitelde çok çeşitli tiplerde metaplastik değişiklikler oluşabilir. Çoğunlukla transformasyon zonunda meydana gelen skuamöz metaplazi en sık görülenidir. Bunun dışında ektoserviksin skuamöz epitelinde transisyonel metaplazi ve endoserviksin glanduler epitelinde tubal, tubaendometrial ve intestinal metaplazi izlenebilir (22).

Skuamöz metaplazi terimi fokal veya geniş alanlarda mukus sekrete eden glanduler epitelin yerini ilerleyen evrelerinde normal ektoservikal epitelde ayırt edilemeyen çok katlı yassı epitelin almasını tanımlamak için kullanılır (22). Prosoplazi olarak bilinen bu sürecin patogenezi yıllardır tartışılmaktadır. Şu anda genel olarak bunların burada bulunan yedek hücrelerin proliferasyonu ve metaplazisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (22). Skuamöz metaplazi gelişiminin başka bir nedeninin de gerçek servikal erozyonların iyileşme mekanizmasında olduğu gibi matur doğal skuamöz epitelin ekzoserviksdeki endoservikal mukoza içine direkt olarak büyümesi sonucu da gelişebileceği bildirilmiştir (28). Doğurganlık çağı boyunca değişik derecelerde skuamöz metaplazi görülebilir. Genellikle bu süreç sadece yüzey epitelini etkiler. Fakat zaman zaman glandüler komponentlerde etkilenir. Oluşan bu kompleks histolojik tablo deneyimsiz patologlar tarafından karsinomlarla karıştırılabilir (22).

Transisyonel metaplazi atrofi ile ilişkili olarak yaşlı kadınların ekzoserviksinde görülür. Bunlar morfolojik olarak transisyonel epitele benzer ve mukozayı tüm kat tutar. Nükleusları ovaldır ve atipik görünümde değildir. İmmunhistokimyasal olarak CK13, CK17 ve CK18 normal ürotelyal epitelde olduğu gibi pozitif fakat CK20 ile boyanma izlenmez (22). Tubal metaplazi ise genellikle üst kısma yerleşmiş endoserviksde normal fallop tüplerinde bulunan 3 tip hücrenin (silyalı, sekretuar ve araformları'nın) birlikte bulunması ile tanınır (29). Birçok vakada metaplastik epitelin görünümü tubal ve endometrial mukoza özelliklerindedir. Bu vakalar için tubaendometrioid metaplazi terimi kullanılır (30). İntestinal metaplazi ise musinin stroma içine ekstravaze olabileceği daha nadir görülen bir durumdur (31). Atipik oksifilik ( eozinofilik) metaplazi ise endoservikal glandlarda yoğun

eozinofilik, yer yer vakuollü sitoplazmaları ve değişik derecede atipik nükleusları olan büyük küboidal veya poligonal hücrelerle karakterizedir (32).

### **2.3.3. Benign skuamöz hücreli lezyonlar**

#### **2.3.3.1. Kondiloma akuminatum**

Etyolojisinde HPV tip 6 ve 11'in rol aldığı kondiloma akuminatumlar benign ekzofitik lezyonlardır. Bu lezyonlarda çok katlı yassı epitelde akantoz, papillamatoz nükleer büyüme, binükleasyon, nükleer membran düzensizlikleri ve hiperkromazinin izlendiği koilositik değişiklikler izlenir (33).

#### **2.3.3.2. Skuamöz papillom**

Skumöz papillomlar ise tip 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV tipleri ile ilişkili olup genellikle genç ve orta yaşlı kadınlarda görülür (34). Bu lezyonlar genellikle soliter olmasına rağmen gebelik döneminde görüldüğünde multipl olabilir (27). Bunlar histolojik olarak lamina propriaya doğru uzanan proliferen çok katlı yassı epitel tabakası ile çevrili papillomatöz lezyonlardır. Bu lezyonlar bazen inverted tipde de olabilir. Bazı lezyonlarda koilositik değişikliklerde görülebilir (34).

#### **2.3.3.3. İverted transisyonel hücreli papillom**

İverted transisyonel hücreli (Ürotelyal) papillomların serviksde tanımlananlarıda mesanedekilere benzerdir ve bunların HPV ile ilişkisi yoktur (35).

### **2.3.4. Neoplastik olmayan glandüler lezyonlar**

#### **2.3.4.1. Endoservikal polipler**

Endoservikal polipler gerçek neoplazmlar değildir. Özellikle kronik inflamatuvar değişikliklerin sonucunda oluşur. Bunlar genellikle küçüktür fakat bazen birkaç santimetre

çapında olabilirler. Mikroskopik olarak ödemli, inflame ve fibrotik stroma içerisinde dilate endoservikal glandlar izlenir. Yüzey epitelinde genellikle skuamöz metaplazi izlenir. Bu skuamöz metaplazi alanlarında p16 immunreaktivitesi olabilir (22). Bu poliplerde servikal intraepitelyal neoplazi gelişebilir. Bu polipler de dallanan papiller yapılar izlenirse papiller endoservisitisi terimi kullanılır (31).

#### **2.3.4.2. Naboth kistleri**

Naboth kistleri endoservikal glandların inflamasyon ve bunlarla ilişkili değişiklikler sonucu tıkanması ile oluşur. Bunlar mukoid materyalle dolu kistik alanlar olarak görülür ve bu kistik dilate glandlar mikroskopik olarak bazı fokal alanlarda izlenmeyen yassılaştırmış epitelle döşelidir. Bazen servikal duvara doğru derin uzanımları görülebilir, bu durumun malignite ile karıştırılmaması gerekir (36).

#### **2.3.4.3. Tunnel klusterlar**

Tunnel klusterlar endoservikal glandların lokalize proliferasyonu sonucu oluşur ve ilk olarak Fluhmann tarafından tanımlanmıştır. Bunlara koyu eozinofilik sekresyonun lümende birikmesi sonucu dilatasyon gelişmesinde eşlik eder. Bazen florid glanduler proliferasyon ve belirgin derecede atipide izlenir. Ancak bunlar genellikle lobüler yapıdadır ve mitotik aktivite izlenmez. Tunnel klusterlar tip A (kistik olmayan) ve tip B (kistik olanlar) olarak iki alt gruba ayrılır. Tip A grubu tunnel klusterlerde gastrik tip müsin sekresyonu izlenir (22).

#### **2.3.4.4. Mikrogladuler hiperplazi**

Endoservikal epitelde görülen mikrogladüler hiperplazi ilk olarak oral kontraseptif (OKS) kullanan bayanlarda ve daha nadir olarak da gebelik sırasında tanımlanmıştır (37). Ancak bu durumların yokluğunda ve postmenopozal bayanlarda da saptanmıştır. Gerçek şu ki mikrogladüler hiperplazi ile OKS kullanımı veya diğer hormonal bozukluklar arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır. Karakteristik olarak tipik vakalarda mikroskopide az veya hiç atipi izlenmeyen yassı epitel hücreleri ile döşeli küçük gland yapılarının kompleks proliferasyonu izlenir. Solid proliferasyon alanlarının varlığı, psödoinfiltratif patern varlığı,

taşlı yüzük hücreleri, fokal atipi ve nadir mitoz görülmesi hatalı tanı konulmasına neden olabilir. Bunlarda genellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immunohistokimyasal reaksiyon olmaması endoservikal adenokarsinomdan ayırt edilmelerinde önemlidir (22).

#### **2.3.4.5. Arias stella reaksiyonu**

Hamilelik sırasında görülen Arias Stella reaksiyonu endoservikal glandlarda da izlenebilir. Endoservikal glandlarda görülen nükleer değişiklikler endometrial mukozada görülenlere benzerdir (38). Mikroskopik olarak vakuollü berrak sitoplazma, intraglandüler kümeler, hobnail hücreler, oksifilik sitoplazma, filiform papilla, nükleer psödoinklüzyonlar ve kribriform intraglandüler büyüme paterni gibi oldukça değişken özelliklerde olabilirler. Berrak hücreli karsinomlardan farklı olarak bunlarda kitlesel lezyon, desmoplastik stroma ve infiltratif büyüme paterni izlenmez (39).

#### **2.3.4.6. Endoservikal mukozal yüzeylerin atipik reaktif proliferasyonu**

Histolojik olarak nükleer kabalaşma, kısa mikropapiller çıkıntılar, skuamöz metaplazi, hobnail hücreler ve hafif sitolojik atipi gibi mikroglandüler hiperplazi ile ilişkili birçok özellik izlenebilir. Atipik reaktif proliferasyon endometrial karsinomların endoservikal yayılımı olarak yorumlanmamalıdır (40).

#### **2.3.4.7. Diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi**

Diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi servikal duvarın iç kısmına yerleşmiş orta boyutlu, eşit aralıklı, altındaki stromadan belirgin bir sınır ile ayrılmış iyi differansiye glandlarda proliferasyonla karakterize ve genellikle buna kronik inflamasyonunda eşlik ettiği neoplazik olmayan bir lezyondur (41). Bu lezyon stromal infiltrasyon, desmoplastik stromal reaksiyon ve sitolojik atipinin olduğu adenoma malignum ile karıştırılmamalıdır (22).

#### **2.3.4.8. Lobuler endoservikal glandüler hiperplazi**

Lobuler endoservikal glandüler hiperplazi genellikle büyük merkezi glandların çevresine yerleşmiş küçük-orta boylu glandlardaki belirgin lobuler proliferasyon ile karakterizedir. Bu lezyonların bazıları gastirik tipte müsin sekrete eder. Bu lezyonlarda adenoma malignumda bulunan düzensiz stromal infiltrasyon, desmoplastik stromal cevap ve belirgin sitolojik atipi yoktur (22).

#### **2.3.4.9. Mezonefrik kanal artıkları**

Mezonefrik kanal artıklarında kistik değişiklikler veya florid ve hatta atipik hiperplazik değişiklikler izlenebilir. Bu hiperplazi lobuler, diffüz veya duktal paternde olabilir (42). Nadir olarak bu yapılardan malign tümörlerde gelişebilir (22). Yine servikte ve küçük çocukların vajinasında nadir olarak bulunan mezonefrik papillom olarak tanımlanan benign polipoid lezyonlarında bunlarla ilişkili olduğu düşünülür (43).

#### **2.3.5. Neoplazik olmayan stromal lezyonlar**

##### **2.3.5.1. Multinükleer stromal dev hücreler**

Multinükleer dev hücreler servikal epitel altında görülebilir ve maligniteler ile karışabilir. Genellikle ödem ile birlikte olmaları sonucu sınırları belirsiz polipoid lezyon görünümüne neden olabilirler. Bu hücreler reaktif fibroblastik veya miyofibroblastik yapıdadır ve vulva, vajina, anüs, oral kavite ve nazal kavite gibi mukozal membranlarla kaplı diğer alanlarda görülen hücreler ile benzer yapıdadır (44).

##### **2.3.5.2. Desidual reaksiyon**

Serviksdeki desidual reaksiyonda genellikle servikal mukozada gebelik boyunca çok sayıda küçük sarımsı-kırmızı renk değişiklikleri görülür. Bu alanlar yumuşaktır, kolay dağılılabılır ve travma ile kolaylıkla kanayabilir. Nadir olarak karsinomlardan makroskopik ayırımı çok güç olan kitle yapısında olabilirler. Desidual hücreler belirgin soluk sitoplazma



ve düzenli görünümde nükleus ile karakterizedir. İmmunohistokimyasal olarak keratin ile boyanma izlenmez (22).

### **2.3.5.3. Plasental site nodüller**

Plasental site nodüller servikal mukozanın hemen altına yerleşmiş iyi tanımlanmış hyalinize lezyonlardır. Bunlar sitoplazmalarında vakuolizasyon izlenen intermediate dönem trofoblastlardan oluşur (45). Hafif nükleer atipide izlenebilen bu lezyonların immunohistokimyasal olarak keratin ile pozitif boyanması karsinomlar ve neoplastik kıkırdak ile karışmalarına neden olabilir, ancak human plasental laktojen (HPL) ile pozitif boyanmaları ile ayırıcı tanı yapılabilir (22).

### **2.3.5.4. Endometriozis**

Endometriozis mavi veya kırmızı nodül olarak görülür ve anormal uterin kanamaya neden olabilir. Tanı konulabilmesi için hem endometrial glandların hem de endometrial stromanın görülmesi gerekir. Ancak bu iki komponentin bulunma oranı vakadan vakaya değişir (22).

### **2.3.5.5. Nekrobiotik granülomlar**

Tüberküloz veya romatoid nodüllerdekine benzer nekrobiotik granülomlar servikal cerrahi girişimler sonrası görülebilir (22).

### **2.3.5.6. Florid mezenkimal reaksiyon**

Florid mezenkimal reaksiyonlar çeşitli cerrahi girişimler sonucu servikal stromada gelişebilir ve sarkomlardan ayırt edilmeleri gerekir. Bu lezyonların bazıları nodüler fasiit benzeri görünüme sahiptir (22).

### **2.3.5.7. Miksoid değişiklikler**

Başka patolojiler eşlik etmeksizin bazen servikal stromada dejeneratif yapıda miksoid değişiklikler izlenebilir (22).

## **2.4. Servikal intraepitelyal neoplaziler**

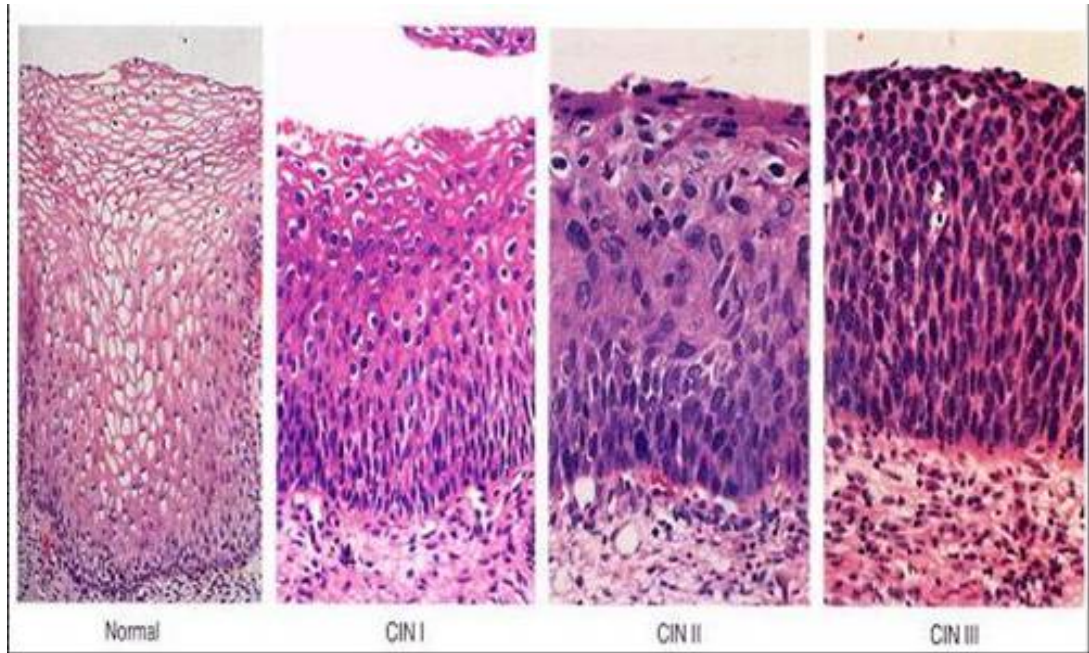
Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) terminolojisi invaziv karsinomların öncül lezyonlarını temsil edip yıllar içinde gelişmiştir ve bugün içinde değişmeye devam etmektedir. Bu intraepitelyal lezyonlarda nükleusda büyüme, düzensizlik ve hiperkromazi, mitotik aktivitede artışı, maturasyon paterninde değişiklik gibi invaziv karsinomlarda da görülebilen değişiklikler izlenir (22). Bu süreçler vakaların büyük bir kısmında transformasyon zonu ve bunun endoservikal tarafındaki skuamöz metaplazi alanlarını etkiler (46). Bu lezyonlarda yüzey epiteli ve glandüler elemanlar her zaman tutulur ancak stromal invazyon kesinlikle görülmez (22).

İnvaziv servikal karsinomlarda prekürsör lezyonların varlığının tanımlanması yüz yıldan fazla bir zaman öncesine dayanır. İlk olarak 1886 yılında Sir John Williams servikste invaziv SCC lezyonlarının bitişğinde invaziv olmayan epitelyal anormallikler olduğunu bildirmiştir (24). 1900 yılında bu intraepitelyal lezyonların histolojik olarak komşu invaziv karsinoma benzediğini gören Cullen bu intraepitelyal lezyonların histolojik özelliklerini ve karsinomlarla ilişkilerini tanımladı (24). İlk olarak Schottlander ve Kremauner tarafından kullanılan CIS terimi 1930'lu yıllarda Broder tarafından yeniden kullanılmaya başlandı (47). Smith ve Pemberton, Galvin, Jones, Telinde gibi CIS tanısı almış bazı vakalarda seneler içinde invaziv servikal karsinom geliştiğini gören araştırmacılar CIS ile invaziv karsinom arasında zamansal bir ilişki olduğunu bildirdiler (48). Yapılan uzun dönem çalışmalarında tedavi edilmemiş CIS vakalarında belirgin oranda invaziv SCC geliştiği açıkça gösterilmiştir (49).

CIS vakalarının invaziv SCC öncülü olduğu kabul edildikten sonra henüz kanser gelişmeden prekürsör lezyonların saptanması ve tedavisi için sitolojik tarama programları başlatıldı. Bu taramalar sonucunda birçok kadında CIS a göre histolojik ve sitolojik olarak daha az şiddetli olan CIN lezyonları izlendi. CIS ile normal servikal epitel arasında kalan bu

servikal anomalileri tanımlamak için displazi terimi kullanıldı. Atipik hücrelerin epiteli tamamen tutmaması ve bazal membran tutulumunun olmaması displazi ayırıcı tanısı için önemlidir. Birçok merkeze göre displazi çeşitli klinik faktörlerin varlığına bağlı olarak geri dönüşümlü bir lezyondur ancak CIS’da lezyon belirgindir ve tedavisi genellikle histerektomidir (24).

1960’lı yıllarda yapılan bazı çalışmalar patologların hafif displazi ve CIS olgularının sitolojik tanısında farklılıklar gösterdiğini saptamıştır. 1960’ların sonlarında yapılan çok sayıda çalışma displazi ve CIS olgularındaki hücresel değişikliklerin benzer olduğunu düşündürdü. Hem displazi hemde CIS da anöloid nükleer DNA içeren anormal skuamöz epitel hücrelerinin monoklonal proliferasyonu olduğu saptandı (24). Bu tanımlayıcı biyolojik çalışmaların sonucunda Richard servikal SCC öncül lezyonları için CIN terimini kullandı (50).



**Şekil-4:** Servikal intraepitelyal neoplaziler

CIN terminolojisine göre servikal SCC öncülleri 3 gruba ayrılır; CIN1 lezyonlar hafif displaziye, CIN2 lezyonlar orta derecede displaziye, CIN3 lezyonlar ise hem ciddi derecede displaziye hem de CIS’a karşılık gelir. 1970’ler ve 1980’ler de servikal kanser öncülleri için en sık kullanılan terminoloji CIN terminolojisi oldu. Ancak son 20 yılda servikal kanserler ve öncül lezyonları ile ilgili bilgiler oldukça arttı. Şu anda hem servikal

SCC'ler hem de adenokarsinomların spesifik tipteki yüksek riskli HPV'lerin anogenital yolları enfekte etmesi sonucu geliştiği kabul edilir (24).

Servikal kanser gelişiminde yüksek riskli HPV infeksiyonun rol oynadığının saptanmasından sonra servikal karsinogenez için yeni bir model geliştirildi. Bu model üç farklı adımda gerçekleşir; birinci adımda yüksek riskli HPV ile enfekte olunur. İkinci adımda HPV infeksiyonuna bağlı gelişen histolojik olarak tanımlanmış prekürsör lezyonlar gelişir. Üçüncü ve son olarak da invaziv karsinom gelişir (51).

Servikal kanser öncüllerinin patogenezinin daha iyi anlaşılması sonucunda bu lezyonlardaki histolojik patern değişikliklerinin biyolojik süreçlerini daha iyi tanımlayabilecek yeni bir terminoloji kullanılması önerildi. Bethesda sistemi sitolojik tanı için en çok kabul edilen terminoloji oldu. Bu terminolojide daha önce koilositik atipi veya CIN I olarak sınıflandırılmış lezyonlar için LSIL, daha önce CIN II ve CIN III olarak sınıflandırılmış lezyonlar için HSIL terimi kullanılır (52). Histopatolojik raporlamada da LSIL ve HSIL terimlerinin kullanılması önerilir (53).

**Tablo-1:** Servikal lezyonların WHO ve Bethesda sistemlerine göre sınıflaması

Eski sınıflama	WHO sınıflaması	Bethesda sistemi
Hafif displazi	CIN I	LSIL
Orta derecede displazi	CIN II	HSIL
İleri derecede displazi	CIN III	HSIL

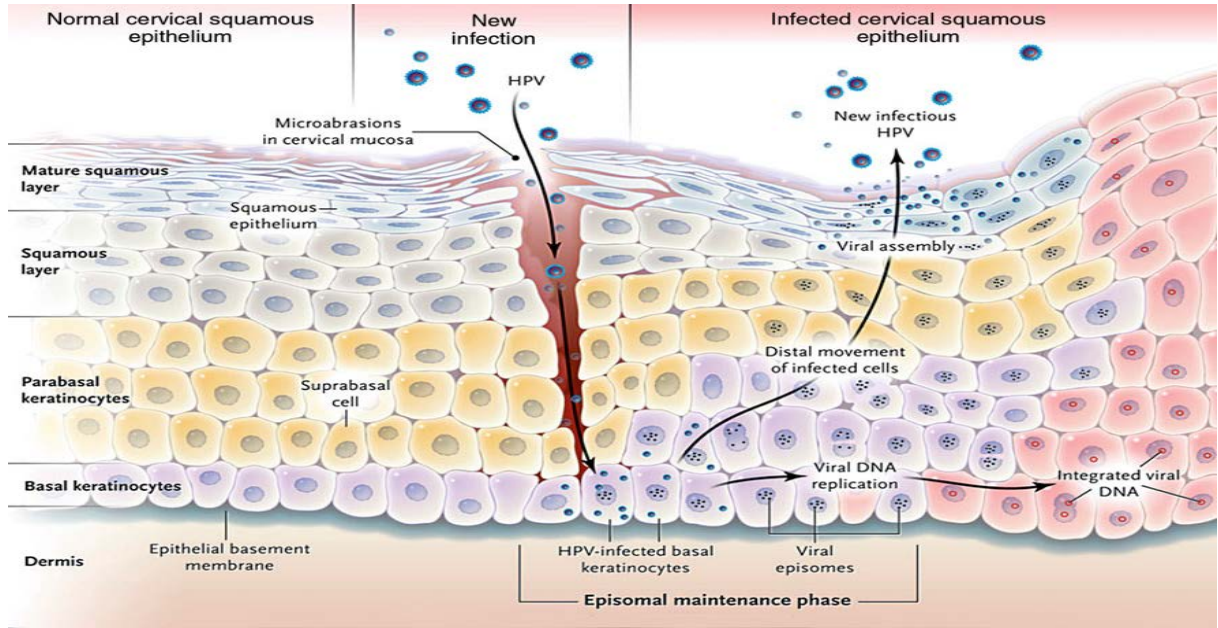
Günümüzde farklı patoloji laboratuvarlarında farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Ancak bazı klinikler LSIL ve HSIL terimlerinin kullanımının hem sitolojik hemde histolojik olarak tanımlanmış lezyonların ayırımında klinik olarak önemli olduğunu bildirmiştir (24).

Farklı ülkelerin popülasyonlarındaki servikal intraepitelyal lezyon (SIL) yaygınlığı altta yatan risk faktörlerinin varlığına ve sitolojik tarama yaygınlığına göre değişir. Hernekadar SIL rapor edilen bir hastalık olmasada ABD'de mamagrafi yapılan kadınlarda görülen SIL yaygınlığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bunların en önemlilerinden biride

Amerikan Patoloji Kolejinin yaklaşık 300 sitoloji laboratuvarında tanı konan sitolojik anomali oranını derlediği Q-Probe çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre 2003 yılında LSIL ortalama görülme oranı %2,6, HSIL ortalama görülme oranı ise %0,7 olarak bildirilmiştir (54).

Histolojik olarak tanı konmuş SIL lezyonlarının dağılımında yaşa göre farklılıklar olduğu izlendi. Kaiser Pemanente yaşam planına göre en yüksek LSIL oranı 15-19 yaş grubu arasındaki adolesan çağında izlendi. %4 olarak hesaplanan bu oranın yaş arttıkça azaldığı, 25-40 yaş arası kadınlarda yaklaşık %1 olduğu, 40 yaş üstü kadınlarda ise bu oranın daha da düşük olduğu izlendi. Buna karşılık HSIL görülme oranı 25-29 yıla kadar artar, daha sonrasında ise azalır (55).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar SIL gelişimi için en önemli risk faktörlerinin yüksek riskli HPV tipleri ile infekte olmak ve servikal kanser taramasının yapılmaması olduğunu gösterdi. Yüksek riskli HPV tipleri ile infekte kadınlarda sigara kullanımı, immunsupresyon olması ve uzun dönem OKS kullanımı gibi risk faktörlerinin birlikte olması HSIL veya invaziv SCC gelişme riskini iki veya üç kat artırır (51). Servikal kanser gelişimi ile diet arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar sınırlıdır ancak mikrobelenme ve servikal neoplazi arasındaki ilişkiyi gösteren bazı çalışmalarda folat, retinol, E vitamini, bazı sebzeler ve bazı diğer mikrobelenlerin muhtemel koruyucu etkileri saptanmıştır (56). Serum keroten düzeyi ve serum likopen düzeyi ile servikal neoplazi gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda bildirilmiştir (57). Klamidya trahomatis ve düşük sosyoekonomik düzeyde diğer önemli risk faktörleridir (51).



**Şekil-5:** HPV ile infekte olmuş serviks skuamöz epiteli

SIL'ler serviksin ön dudağına göre arka dudağında daha sık yerleşir, lateral kenarlarda ise nadir görülür. Karakteristik olarak anormal hücresel proliferasyon, anormal maturasyon ve sitolojik atipi olur. Sitolojik olarak hiperkromatik nükleus, anormal kromatin dağılımı, nükleer pleomorfizm ve artmış nükleus sitoplazma oranı izlenir. Nükleus sınırları düzensizdir ve kromatin kaba ve granüler (tuz biber görünümü) görünümde veya nükleer kitle boyunca filamentöz yapıdadır (24)

SIL' lerdeki bu nükleer ve sitoplazmik değişiklikler normal differansiasyonun progresif kaybı ile beraber olur. Glikojen, tanofilamentler, desmozomlar ve özel bağlantı birimlerinin azalması ile histolojik dedifferansiasyonda artış olur. Bu değişiklikler hücresel adezyonda progresif azalma, bazal psödopati ve hücresel kontak inhibisyonun azalması ile birlikte. P16 ve Ki67 SIL lezyonlarının ayırıcı tanısında oldukça başarılı olan iki biyomarkerdir (24).

### 2.4.1. LSIL

LSIL (CIN1) için en karakteristik özellikler HPV nin neden olduğu histolojik ve sitolojik değişiklikler olarak kabul edilir. Bu değişikliklerin en önemlisi belirgin nükleer atipidir. Nükleer atipi nükleus boyutunda büyüme, hiperkromazi ve düzensizlik, nükleus membranında buruşma ile karakterizedir. Nükleus boyutu üç katına kadar artabilir ve

boyanma paterni değişkindir. Ancak LSIL de nükleer atipi genellikle epitelyal hücrelerin alt üçte birlik kısmında izlenir. HPV ile infekte skuamöz hücrelerde sitoplazmik membran kalınlaşmasının eşlik ettiği perinükleer sitoplazmik boşluklar veya halolar izlenir. Belirgin nükleer atipi ve sitoplazmik haloların birlikte bulunmasına koilositozis veya koilositik atipi denir ve bu HPV infeksiyonu için patognomoniktir. HPV ile infekte hücreler genellikle iki veya daha çok nükleuslu olur (24).

#### **2.4.2. HSIL**

HSIL de atipi skuamöz epitelin tüm katlarında bulunur ve derecesi LSIL dekinden daha fazladır. Burada bazal, parabazal hücrelerde belirgin nükleer atipi ve mitotik figürler vardır. Bunlara ek olarak nükleer kabalaşma, pleomorfizm ve normal hücre polaritesinin kaybı izlenir. Mitozlar genellikle epitelin st tabakasında bulunur. Artmış nükleus sitoplazma oranından dolayı sitoplazma genellikle bellibelsizdir. HSIL lezyonların çoğunda LSIL de de görülen koilositik değişiklikler epitelin st katlarında da izlenir ancak bu koilositik özellikler bizzare nükleus ve anormal keratinizasyonla ilişkilidir. Normal CIN terminolojisi HSIL lezyonları iki kategoride inceler, CIN II ve CIN III. CIN II de immatür basoloid tip hücreler epitelyal kalınlığın  de ikisini geçmez, yine mitozda epitelin alt iki bl nde izlenir. CIN III lezyonlarda immatür basoloid tip hücreler epitelin st katlarında da bulunur, mitozda tüm katlarda izlenebilir. Yapılan birçok çalışmada HSIL lezyonların anoploid yapıda olduğu izlenmiştir (24).

1990'ların ortalarında yapılan klinik takipli bazı çalışmalar da CIN I lezyonların yaklaşık %57'sinin kendiliğinden gerilediği, %11'nin ise CIS'e ilerlediği saptandı. CIN II lezyonların %43' kendiliğinden gerilerken %22 sinden CIS gelişti. CIN III lezyonların %32'si gerilerken %12'sinden ise CIS gelişir. Tüm dercelerdeki CIN lardan invaziv SCC gelişme ortalaması %1,7 dir (58).

**Tablo-2:** Tedavi edilmeyen CIN lezyonlarının regresyon, persistan ve progresyon oranları

Lezyon	Regresyon oranı	Persistan oranı	Progresyon oranı
CIN I	% 57	% 32	% 11
CIN II	% 43	% 35	% 22
CIN III	% 32	% 56	% 12

## 2.5. Serviks kanserleri

Dünya sağlık örgütü serviksin invaziv karsinomlarını SCC, adenokarsinom ve diğer epitelial tümörler olmak üzere 3 genel kategoriye ayırmaktadır (7). Genel olarak SCC'ler invaziv karsinomlar arasında en sık görülen alt tip olup tüm karsinomlar arasındaki oranı %70-80' dir. Adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom %10-15' i oluştururken geri kalan invaziv karsinomlar %10-15 'i oluşturur (7,25).

Serviks tümörlerini dört grupta inceleyen International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) derecelendirme sistemi en çok kabul gören derecelendirme sistemidir. Buna göre stage 1 tümörlerde iki gruptur, birinci grubu stroma invazyonu 5 mm den az olup makroskopik olarak saptanmayanlar, ikinci grubu ise stroma invazyonu 5 mm den fazla ve lezyonun makroskopik olarak saptandığı tümörlerdir. Stage 2 tümörler ise serviksi aşar ancak pelvik yan duvar ve vajinanın alt üçte birlik kısmına invazyon olmaz. Stage 3 tümörlerde pelvik yan duvar invazyonu veya vagina alt üçte birlik kısmına invazyon olur. Stage 4 tümörlerde pelvik duvar dışına veya mesane rektum gibi organlara metastaz olur (59).



**Tablo-3:** Dünya Sağlık Örgütü invaziv serviks karsinomları histolojik sınıflandırması

<p><b>Squamous cell carcinoma</b></p> <p>Microinvasive (early invasive) squamous cell carcinoma</p> <p>Invasive squamous cell carcinoma</p> <p>    Keratinizing</p> <p>    Nonkeratinizing</p> <p>    Basaloid</p> <p>    Verrucous</p> <p>    Warty</p> <p>    Papillary</p> <p>    Squamotransitional</p> <p>    Lymphoepithelioma-like carcinoma</p>
<p><b>Adenocarcinoma</b></p> <p>Usual type adenocarcinoma</p> <p>Mucinous adenocarcinoma</p> <p>    Endocervical type</p> <p>    Intestinal type</p> <p>    Signet-ring type</p> <p>Minimal deviation</p> <p>Villoglandular</p> <p>Endometrioid adenocarcinoma</p> <p>Clear cell adenocarcinoma</p> <p>Serous adenocarcinoma</p> <p>Mesonephric adenocarcinoma</p>
<p><b>Other epithelial tumors</b></p> <p>Adenosquamous carcinoma</p> <p>    Glassy cell variant</p> <p>Adenoid cystic carcinoma</p> <p>Adenoid basal carcinoma</p> <p>Neuroendocrine tumors</p> <p>    Carcinoid</p> <p>    Atypical carcinoid</p> <p>    Small cell carcinoma</p> <p>    Large cell neuroendocrine carcinoma</p> <p>Undifferentiated carcinoma</p>

## **2.5.1. Skuamöz hücreli karsinom**

### **2.5.1.1. Mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom**

ABD jinekolojik onkolojistler topluluğu histolojik olarak 3 mm'den daha az stromal invazyonu saptanan ve vasküler invazyonu izlenmeyen lezyonları Mikroinvaziv Skuamöz Hücreli Karsinom (MİKA) olarak tanımlar. Bu lezyonların metastaz veya rekürrens riski yoktur ve genellikle konizasyonla konservatif olarak tedavi edilirler (24).

MİKA genellikle 35-46 yaş arası kadınlarda görülür. Tarama yapılan toplumlarda tüm servikal kanserlerin yaklaşık %20'si MİKA'dır (24). Kanada da yapılan tarama sonuçlarına göre MİKA prevalansı 100000 de 4,8 olarak saptanmıştır, buna karşın CIS prevalansı ise 100000 de 316'dır (60). Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep) ile elde edilmiş örneklerle yapılan geniş çalışmalarda biopsi ile SIL olduğu saptanan olguların %0,4-3'ünün kolposkopik olarak saptanmamış MİKA olduğu rapor edilmiştir (61).

Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir veya kronik servisit, erozyon gibi nonspesifik bulgular olur. Sitolojik çalışmalar ile mikroinvazyon saptanamaz. HSIL lezyonlarındaki gibi MİKA alanlarında kolposkopide asetowhite özellik gösterir . Histolojik olarak skuamoz epitel değişik derecedeki SIL'ler gibi görünür. Hücreler SIL'dekilere göre daha eozinofilik sitoplazmaları ve belirgin nükleusları ile daha iyi differansiyedir. Bazen küçük keratinizasyon odakları izlenebilir (24).

### **2.5.1.2. İnvaziv skuamöz hücreli karsinom**

Dünya çapında serviks karsinomu insidansı meme kanserinden sonra ikinci sırada olup kansere bağlı ölümlerde de serviks karsinomu üçüncü sıradadır. 2008 yılında 11270 yeni serviks karsinomu vakası ve bu karsinomlara bağlı 4070 ölüm saptandı. Son yıllarda yapılan tarama çalışmaları sonucu insidansında azalma olmasına rağmen servikal kanserler ABD'de 21-39 yaş arası kadınlardaki ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. İnvaziv SCC vakalarının büyük kısmı 40-50 yaş grubu kadınlarda görülsede bu tümörler 17-90 yaşları arasında herhangi bir yaşta görülebilir. Yine son yıllarda 35 yaş altı kadınlarda serviks

karsinomu görülme sıklığı artmaktadır. ABD’de tüm invaziv servikal karsinom vakalarının %22,1’i 35 yaş altındadır (24).

Moleküler, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar servikal karsinom patogeneğinde HPV infeksiyonunun rolü olduğunu göstermiştir. Servikal karsinomların %90’dan fazlasında özellikle HPV16 ve HPV18 gibi özel HPV tiplerinin deoksiribo nükleik asit (DNA) sekansları saptanmıştır (62). Servikal invaziv SCC vakaları prekürsör lezyonları ile benzer epidemiyolojik karaktere sahiptir. Bu vakaların büyük çoğunluğu düşük sosyoekonomik düzeydedir. İlk cinsel ilişkinin erken yaşta olması, erken evlilik, multiparite ve çok eşlilik de diğer epidemiyolojik faktörlerdir (63).

**Tablo-4:** Servikal karsinom gelişim riskleri açısından HPV tipleri

Düşük riskli HPV tipleri	6, 11, 42, 43, 44, 53
Yüksek riskli HPV tipleri	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,59, 66
Riski belirlenemeyen HPV tipleri	26, 68, 73, 82

Yine Epstein–Barr virus (EBV) enfeksiyonunun da her ne kadar nedeni bilinmesede istatistiksel olarak servikal karsinomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Human T hücreli lösemi virüsü (HTLV-1) ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) varlığı hastaların prognozunu kötü etkiler, ancak bu virüslerin direkt onkojenik etkisi saptanmamıştır. OKS kullanımı ve diğer hormonlarla servikal karsinom ilişkisi ise tartışmalıdır (22).

Servikal karsinomlar polipoid görünümde olabilir veya derine doğru infiltre olabilir. Bazı tümörler klinik olarak belirgin olmayabilir veya gözden kaçırılmış olabilir, ilk olarak benign bir nedenden dolayı yapılan histerektomide saptanabilir. Servikal SCC’ler olarak üç ana kategoride incelenir; Büyük hücreli nonkeratinize, keratinize ve küçük hücreli alt tiplerdir. Küçük hücreli alt tip morfolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer. Keratinize SCC en iyi differansiye olan tiptir ve diğerlerinden HPV veya CIN’ler ile ilişkili olmaması ile ayrılır, nadir görülen bu alt tip büyük ve lokal olarak agresif olma eğilimindedir. Bazı SCC olguları ise papiller büyüme paternine sahiptir ve bu tümörler verrüköz warty karsinomlardan ayırt edilmelidir. Akantolizin eşlik ettiği bir diğer grup SCC’de psödoglanduler patern izlenir. Bazı vakaların stromasında amiloid

depolanmalarının olduğu bildirilmiştir. Bazı servikal SCC vakalarında matür eozinofillerin yoğun infiltrasyonu izlenir (22).

Rutin olarak boyanmış servikal SCC örneklerinde nadir olarak musikarmin ile boyanmış dağınık yerleşimli sitoplazmik musin damlaları olduğu bildirilmiştir (22). Servikal karsinomlarda nadir olarak sebasöz farklılaşmanında olduğu bildirilmiştir (64).

İmmunohistokimyasal olarak servikal SCC vakalarının neredeyse hepsi keratin ile boyanma gösterir, vakaların %90'ı CEA ile pozitif boyanır. P63 ve kan grubu antijenleri ile de boyanma izlenir. Katepsin B, beta human koryonik gonadotropin ( $\beta$ HCG) ve paratiroid hormonla ilişkili gen reaktivasyonu izlenebilir. Bu karsinomlarda TP53 gen mutasyonu nadirdir. Ancak bu genin aktivasyonu HPV ile ilişkili E6 proteinin etkisi ile baskılanmıştır (22).

Servikal SCC'lerin anöploidi olması kuraldır, fakat bu lezyonlar da önemli oranda heterojenite vardır (65).

Servikal SCC'ler direkt yayılım ile vajinaya, uterus endometriumu ve myometrium duvarına, parametriuma, alt üriner yola ve uterosakral ligamentlere yayılabilir. Lenf nodu tutulumu olabilir, özellikle paraservikal, hipogastrik, obturator ve eksternal iliak lenf nodları ilk tutulan lenf nodlarıdır. Akciğer ve kemikler en sık uzak metastaz izlenen organlardır (22).

İnvaziv SCC tanılı olguların tedavisi cerrahi, ışın tedavisi, kemoterapi veya bunların kombinasyonu ile yapılır. Erken lezyonların tedavisi için hysterektomi veya intrakaviter radyum verilmesi yeterlidir. Başka bir nedenle yapılan histerektomi materyalinde okült invaziv servikal SCC saptanırsa tedavi için genellikle radikal reoperasyon yapılır (22).

Servikal SCC olgularında prognoz hastanın klinik evresine, lenf nodlarının tutulumuna, en büyük lenf nodunun büyüklüğü ve pozitif lenf nodlarının sayısına, primer tümörün boyutuna, invazyon derinliğine, endometrial yayılım varlığına, parametrial yayılım varlığına, kan damarlarına invazyon olmasına, lezyonun mikroskopik derecesi ve mikroskopik tipine, lezyonda inflamatuvar infiltrasyon içerisinde matur eozinofillerin

olmasına, hücre proliferasyon indeksine, angiogeneze, HPV varlığına ve S100 pozitif boyanan Langerhans hücrelerinin stromal invazyonu olması gibi parametrelere bağlıdır (22).

#### **2.5.1.3. Verrüköz karsinom**

Polipoid büyüme paternine sahip oldukça iyi differansiye bir SCC varyantıdır. Lokal olarak yayılır ancak uzak metastaz yapmazlar. Bazı vakalarda endometrial kavite yayılımı izlenebilir (66).

#### **2.5.1.4. Spindle hücreli karsinom**

Sarkomatoid karsinom, sarkom benzeri stromal skumoz hücreli karsinom veya karsinosarkom da denir. Bu tümörler osteoklast benzeri dev hücreler içerebilir. Bunların genellikle HPV infeksiyonu ile ilişkisi vardır (22).

#### **2.5.1.5. Basoloid( Skuamoz hücreli) karsinom**

Bu karsinomlarda belirgin periferik palizadlaşma, infiltratif büyüme paterni ve minimal stromal reaksiyon görülmesi karakteristiktir (67).

#### **2.5.1.6. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom**

Büyük boyutlu tümör hücreleri, belirgin çekirdekçikler, veziküler nükleuslar ve yoğun lenfositik infiltrasyon görülmesi ile üst solunum yollarında görülen aynı isimli tümörlere benzerler (68). Bazı vakalarda  $\beta$ HCG sekresyonu görülebilir. Bu tümörlerin EBV ve HPV ile ilişkileri tartışmalıdır (22).

#### **2.5.1.7. Transisyonel hücreli (ürotelyal) karsinom**

Mesane ve overlerde görülen aynı isimli tümörlere benzerler. Bu bölgede görülen inverted transisyonel hücreli papillom ve diferansiye papiller skuamoz hücreli karsinomdan ayırt edilmelidir (69).

## **2.5.2. Adenokarsinom**

Serviksin tüm karsinomlarının %5-15 kadarı primer adenokarsinomlardır. Özellikle Yahudi kadınlarda yüksek oranda görülür. Uzun dönem OKS kullanımının genç hastalarda endoservikal neoplazi gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22).

Topografik özellikleri nedeniyle pap smearde tanınmaları servikal SCC'lere göre çok daha zordur. Mikroskopik olarak en sık müsin sekrete eden iyi differansiye glanduler patern görülür ancak differansiasyon derecesi çeşitlidir ve kötü differansiye formlarında vardır (22).

Histokimyasal olarak alcain-blue ve musikarmin servikal adenokarsinomların neredeyse hepsinde pozitif boyanır. Boyanma paterni normal endoservikal epitelden farklı in situ adenokarsinomlarla ise benzerdir. Keratin, epitelyal membran antijen (EMA), CEA sentezi olurken vimentin ile boyanma izlenmez. Genellikle pozitif olan diğer bir belirteçte P16'dır ve bu durum tümörlerin HPV ile ilişkili olduğunu düşündürür. Östrojen ve progesteron reseptörleri vakaların sadece dörtte birinde pozitifdir. P53 sentezi nadir izlenir (22).

Servikal adenokarsinomlar endometrium ve vajinaya direkt olarak yayılır ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapabilir. Özellikle alt uterin segment tutulumu olduğu zaman over metastazı yapabilirler. Servikal adenokarsinomların tedavisinde sadece radyoterapi veya cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu önerilir (22).

### **2.5.2.1. İn situ ve mikroinvaziv adenokarsinom**

Serviksde izlenen glanduler displazi alanları ve in situ adenokarsinomatöz lezyonlar servikal intraepitelyal glandüler neoplazi olarak isimlendirilir (70). Sitolojik atipi ve mitoz artışı bu lezyonlar için ayırt edici iki önemli özelliktir. Yine çok sayıda apoptotik cisimcik görülmesi de diğer bir tanısal ipucudur. Bu değişiklikler endoservikal yüzeyde sınırlıdır (22).

Mikroinvaziv servikal adenokarsinomlar için erken evre veya erken invaziv terimleride kullanılır. Bu tanım için kullanılan genel kriter stroma invazyonu derinliğinin 5 mm'yi geçmemesidir. Mikroinvaziv karsinomların tedavisi tümörün yatay yayılımına ve vasküler invazyon varlığına bağlı olarak düzenlenir (71).

### **2.5.2.2. Endometrioid adenokarsinom**

Serviksin endometrioid adenokarsinomları over ve endometriumdaki aynı isimli tümörler gibidir. Bu tümörler oldukça iyi differansiye olabilirler (72). Over veya endometriumdaki bir endometrioid karsinomla senkron veya metakron ilişkide olabilirler (22).

### **2.5.2.3. Seröz (papiller) karsinom**

Aynı isimdeki uterus ve over neoplazmlarına benzerler. Psammoma cisimciklerinin olması önemlidir (73).

### **2.5.2.4. Adenoma malignum**

Minimal deviasyonlu adenokarsinom da denir. Yapısal ve sitolojik olarak oldukça iyi diferansiye tümörlerdir. Serviks de düzensiz ve derin yerleşimli biçimsiz glandların olması ve tümörle infiltre yerlerde stromal yanıt oluşmasından dolayı malign olarak değerlendirilir (74). Vasküler ve perinöral invazyon izlenebilir. Bu tümörlerde genellikle doğal yapıda müsin üretimi olur. CEA pozitifliği bu lezyonların mikroglandüler hiperplazi gibi benign lezyonlardan ayırımının yapılmasında önemlidir (22). Son yıllarda HIK1083 adında yeni bir immunobelirteç adenoma malignum tanısı için kullanılmaktadır (75). Adenoma malignum da genellikle yüksek riskli HPV ve TP53 mutasyonları yoktur (22).

### **2.5.2.5. Villoglandüler (papiller) adenokarsinom**

Sadece hafif atipinin izlendiği, papillaların endoservikal, endometrial veya intestinal tip epitelle döşeli olduğu ekzofitik polipoid lezyonlardır. Bunlar genellikle HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Prognozları çok iyidir (76).

### **2.5.2.6. Adenoskuamöz (mikst) karsinom**

İyi sınırlı skuamöz komponentin izlendiği adenokarsinom tipidir. Bu tümör tipi özellikle hamilelik sırasında görülür. Adenoskuamöz karsinom glanduler yapının olmaması ve histokimyasal olarak intraselüler müsinin gösterilmesi ile SCC'den ayırt edilir. Bu tümörlerin büyük bir kısmı kötü differansiyedir (22).

### **2.5.2.7. Camsı hücreli karsinom**

Kötü differansiye adenoskuamöz hücreli karsinomun farklı bir tipi olarak tarif edilmiştir. Bunlar diğer servikal neoplazilere göre daha genç yaşlarda görülür ve genellikle hamilelik ile ilişkilidir. Tümör hücreleri buzlu cam veya ince granüler görümlü sitoplazmaya, pas pozitif boyanan eozinofilik hücre membranına ve belirgin çekirdekçikli büyük nükleusa sahiptir. Mitoz çok sayıdadır. Lezyona komşu stromada genellikle eozinofilden zengin yoğun inflamatuvar infiltrat bulunur (22).

### **2.5.2.8. Müsinöz karsinom**

Endoserviksin müsinöz karsinomu terimi çok da iyi tanımlanmamış bir durumdur. İmmunohistokimyasal olarak COX2, CK7, P16 ve HIK1083 ile reaktivite izlenir . Bu tip tümörlerin kliniğinin diğer endoservikal adenokarsinomlara göre çok daha agresif olduğu söylenir (77).

### **2.5.2.9. Adenoid kistik karsinom**

Adenoid kistik karsinomlar özellikle çok doğum yapmış ileri yaşlı siyahi kadınlarda görülen özel bir adenokarsinom tipidir. Bu tümörler genellikle kötü prognozlidir (78).

### **2.5.2.10. Adenoid bazal karsinom**

Bu tümörler hem adenoid kistik karsinom hemde bazaloid (skuamöz hücreli) karsinomdan ayırt edilmelidir. Her ne kadar fenotipik özellikleri adenoid kistik karsinoma



benzesede daha düşük gradeli lezyonlardır. Bunlar kitlesel lezyon yapmazlar, metastaz yapmazlar ve genellikle tesadüfen fark edilir. HPV16 ile ilişkileri bildirilmiştir (22).

#### **2.5.2.11. Şeffaf hücreli karsinom**

Mezonefrik karsinom olarak da bilinen bu tümörler mezonefrikden ziyade müllerien orjinlidir. Bazı vakalarda skuamokolumnar bileşke alanlarında in situ değişiklikler olur (22). Glandların belirgin şeffaf sitoplazmalı büyük hücrelerle döşeli olması karakteristiktir (79). Bu tümörler genellikle ekzofitiktir ve hobnail hücreleri yaygın olarak izlenir. Tüm yaş gruplarında görülebilselerde özellikle genç kadınlarda en sık görülen adenokarsinom türüdür (22).

#### **2.5.2.12. Mezonefrik (adeno) karsinom**

Oldukça nadir tümörlerdir. Geçmişte bu vakaların birçoğu muhtemelen müllerien tip adenokarsinom veya yolk sak tümörü olarak bildirilmiştir. Gerçek mezonefrik karsinomlar genellikle mezonefrik hiperplazi alanlarına komşudur ve duktal, küçük tübüler, retiform, solid, seks kord benzeri ve spindle gibi farklı paternleride içerebilir (80). İmmunohistokimyasal olarak CD10 ve kalretinin pozitifdir. Epiteyal komponenti homolog veya heterolog sarkom benzeri komponente benzeyen tümörlere malign mikst mezonefrik tümörler denir (22).

Bunların dışında mikrokistik tip, taşlı yüzük hücreli tip, küçük intestinal tip, koryokarsinamatöz ve hepatoid differansiasyonun olduğu endoservikal adenokarsinom tipleride vardır (22).

#### **2.5.3. Nöroendokrin karsinom**

Servikal karsinomların küçük bir kısmının nöroendokrin diferansiasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu tümörler için atipik karsinoid tümör, argirofil hücreli karsinom, akciğer dışı küçük hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom, nöroendokrin differansiasyon izlenen karsinom terimleri kullanılmıştır (81).

Nöroendokrin karsinom görülme yaşı dağılımı servikal SCC'ler ile benzerdir. Yine HPV ile de benzer bir ilişki saptanmıştır. Karsinoid sendrom yoktur ancak bazı vakalarda cushing sendromu ile ilişkili olabilirler. SCC'den farklı olarak epitelde CIN değişiklikleri görülmesi nadirdir. Olası öncül lezyonlarının endokrin hücre hiperplazisi olduğu bildirilmiştir (22).

En iyi differansiye tümörler trabeküler, insular, glandüler ve spindle büyüme paternine sahiptir. Nadir olarak SCC veya adenokarsinomlar ile birlikte bulunabilirler. Bu tümörlerin büyük bir kısmı histolojik ve klinik olarak agresif seyirlidir. Özellikle yüksek dereceli lezyonların tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu kullanılır. Prognozu genellikle kötüdür (22).

#### **2.5.4. Diğer tümörler**

Serviksde bunların dışında botroid tip rabdomyosarkom, alveoler rabdomyosarkom, mikst tip müllerien tümör, müllerien adenokarsinom, endometrial tip stromal sarkom, düz kas tümörleri, teratomlar, vasküler neoplazmlar ve malign lenfomalar gibi birçok tümör izlenebilir (22).

#### **2.6. Mast hücreleri**

İnsan mast hücreleri 20-30 mikron büyüklüğünde olan, yuvarlak çekirdekli, belirgin granüllere ve yüzey katlanmalarına sahip hücrelerdir. Çekirdekleri genellikle merkezi yerleşimlidir (82). Bu hücreler kemik iliğindeki pluripotent hematopoietik hücrelerden köken alırlar ve yaşamlarını sürdürebilmek için kök hücre faktörlerine ihtiyaç duyarlar. Mast hücreleri direkt olarak sitokin ve nöropeptidlerin etkisi ile veya indirek olarak IgE antikorunu yolu ile aktive olur (82).

Bir antijene maruz kaldığında plazma hücrelerince sentezlenen IgE antikorları mast hücrelerindeki Fc reseptörlerine bağlanır. Mast hücreleri epitelin altına göç eder. Antijenle yeniden karşılaştığında IgE antikorunu mast hücrelerini aktive eder (82). Aktive olan mast hücreleri sitokin salarak endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerini etkiler,

hücre yüzeyindeki intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonu artar (83).

İnsan mast hücreleri granüllerindeki proteaz içeriklerine göre sınıflandırılır. Triptaz içeren mast hücreleri genellikle bronşiyal ve nazal mukozada, triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri ise genellikle deride yerleşir (2). Dokudaki varlığı histolojik olarak toluidin mavisi gibi metakromatik boyalar, kloraasetat esteraz aktivitesi, alsiyan mavisi ve safranin ikili boyaması ile ve antitriptaz ve antikimaz gibi immunohistokimyasal teknikler ile gösterilebilir (84).

Mast hücreleri vücutta kan damarları, sinirler ve dış çevre ile ilişkili olan yüzeylerde bulunur. Vazopermeabilite, inflamatuvar hücre cevabı, koagülasyon, doku yıkımı, intersellüler protein ve peptid işlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hidrolizi gibi önemli görevleri vardır (2). Son yapılan çalışmalar mast hücrelerinin anafilaktik reaksiyonlar dışındaki bazı hastalıklarda da aktive olduğunu göstermiştir (3). Bakteriye enfeksiyonlara karşı immun sistemde, angiogenezde, romatoid artrit gibi otoimmun hastalıklarda da önemli rol oynadıkları saptanmıştır (85).

Mast hücrelerinin bazı tümörlerde destekleyici, bazı tümörlerde ise inhibitör etkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır (85). Bu hücreler kan ve lenf nodlarında daha az olmak üzere çok farklı dokularda izlenebilir. Bu yüzden birçok kanser tipinde bulunması şaşırtıcı değildir. Anti kanser tedavisinin yeni hedefi mast hücresi azalması olabilir (86).

Mast hücrelerinin deri, meme, akciğer, böbrek, mide, melanom ve multiple myelom gibi birçok tümör tipi ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (5). Mast hücre sayısı ile bu tümörlerin derecesi, evresi ve prognozu arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda araştırma yapılmıştır (85). Mast hücreleri bu etkilerini mast hücre aracılı sitotoksikite ile direkt yol veya angiogenez, çevre dokudaki doku yenilenmesi ve immun hücre alımı ile indirekt yoldan gerçekleştirir (87).

## 2.7. Damar yoğunluğu

Angiogenez yeni doku gelişiminde yeni damarların gelişmesi olup embriyogenez, doku tamiri ve yara iyileşmesi gibi normal fizyolojik süreçlerin dışında tümör büyümesi, invazyon ve metastaz gelişimi içinde önemli bir süreçtir (88). Kanser ile angiogenez ilişkisine ilk olarak tümör büyümesi ile kan damar ağı gelişimi arasındaki direkt ilişkiyi inceleyen Folkman dikkat çekmiştir (89).

Yeni damar oluşumu stromal ve endotel tümör hücreleri tarafından sentezlenen proangiogenik ve antiangiogenik sinyallerin etkileşimi ile olur (90). Bu angiogenik faktörlerin en önemlileri fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF) (26).

Son yıllarda yapılan çalışmalar mast hücrelerinin tümör gelişimindeki angiogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (91). Mast hücrelerinden salınan VEGF, bFGF, heparin, histamin, TNFalfa ve anjiopoetin-1 (ANG-1) gibi çeşitli proteazlar proangiogenik moleküllerdir (87).

Tümör angiogenezine ait yeni bilgilere rağmen servikal kanserlerde yeni damar oluşumunun potansiyel prognostik değeri halen tartışmalıdır (92). HPV E6 ve E7 proteinleri tarafından inaktive edilen p53 geninin angiogenezi uyarıcı protein olan VEGF'yi uyarıp potent angiogenez inhibitörü olan trombospondin 1 (TSP-1)'i inhibe ederek tümörlerde angiogenezi indirekt yoldan uyardığı bildirilmiştir (88).

Tümör dokusundaki angiogenik aktivite VEGF, FVIII ile ilişkili antijen ( Von Willebrand faktör), CD31, TSP-1, Ulex europoeus lektin-1 (UEA-1) ve CD34 gibi angiogenez sırasında dokulardan salınan birçok molekül sayesinde değerlendirilebilir (93). Özellikle sialomüsin ailesinden olan CD34 antijeni vasküler endotelyal hücrelerden salınır ve tamamen differansiye olmuş hematopoetik hücrelerde bulunmazlar. Asıl hücre içi adezyonda görevlidir. Tümör angiogenezi için yapılan çok sayıda çalışma da endotelyal hücre farklılaşması için en sensitif belirtecin anti CD34 antikoru olduğu bildirilmiştir (93).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2010-2014 yılları arasında servikte kronik inflamasyon, LSIL, HSIL ve SCC tanısı almış 28-85 yaş arası toplam 126 olgu incelendi. Olguların 51'i (%40,4) histerektomi, 41'i (%32,5) kolposkopik biyopsi, 29'u (%23) LEEP materyali, 4'ü (%3) endoservikal küretaj materyali (ECC) ve 1'i (%0,1) de konizasyon materyalidir. Bu vakalardan 31'i (%24,6) kronik inflamasyon, 33'ü (%26,2) LSIL, 32'si (%25,4) HSIL ve 30'u (%23,8) invaziv SCC tanısı almıştır.

Patoloji arşivinden olgulara ait tüm lamlar çıkarıldı ve preparatlar tekrar değerlendirildi. Uygun parafin blok seçildikten sonra bu bloklardan 5 mikron kalınlıkta kesitler alınarak her bir olgu için 2 adet boyasız kesit hazırlandı. Kesitlerden biri Toluidin Blue histokimyasal boyası ile ikincisi de CD34 immunhistokimyasal belirteci ile boyandı. Histolojik incelemelerin hepsi olympus BX51 marka mikroskop ile yapıldı.

Toluidine blue histokimyasal boyamasında örnekler 1-2 dakika toluidin solüsyonu içinde bekletildikten sonra saf su ile yıkandı. %96'lık alkolde durulandı. Ksilolde bekletilerek şeffaflandırıldı ve kuruduktan sonra lamel ile kapatıldı. İncelenen örneklerde açık mavi zemin üzerinde kırmızı- mor renk boyanmış mast hücreleri izlendi. Her bir vakada mikroskop altında 40x büyütmede 10 alanda mast hücresi sayıldı ve kaydedildi.

İmmunhistokimyasal çalışma için parafin bloklardan Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara 5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hazırlanan örnekler Leica Bond otomatik IHC boyama cihazında CD34 antikoruna ile boyandı. İmmunhistokimyasal olarak hazırlanmış preparatlarda mikroskop altında 40x büyütmede 10 alanda toplam damar sayısı sayıldı.

Elde edilen bulgular Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 bilgisayar programı kullanılarak hem mast hücre sayısı hemde damar yoğunluğu verileri ayrı ayrı tek yönlü varyans analizi metodu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 126 olgu incelendi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 31 olgu kronik inflamasyon, 33 olgu LSİL, 32 olgu HSİL ve 30 olgu invaziv SCC olarak değerlendirildi. 31 kronik inflamasyon olgusunun en genci 34, en yaşlısı 78 yaşında olup ortalama yaş 53 dür. 33 LSİL olgusunun en genci 29, en yaşlısı 75 yaşında olup ortalama yaşları 44 dür. 32 HSİL olgusunun en genci 28, en yaşlısı 75 yaşında olup ortalama yaşları 44 dür. 30 invaziv karsinom vakasının ise en genç olanı 28 yaşında, en yaşlı olanı 85 yaşında olup ortalama yaşlarının 57 olduğu izlendi.

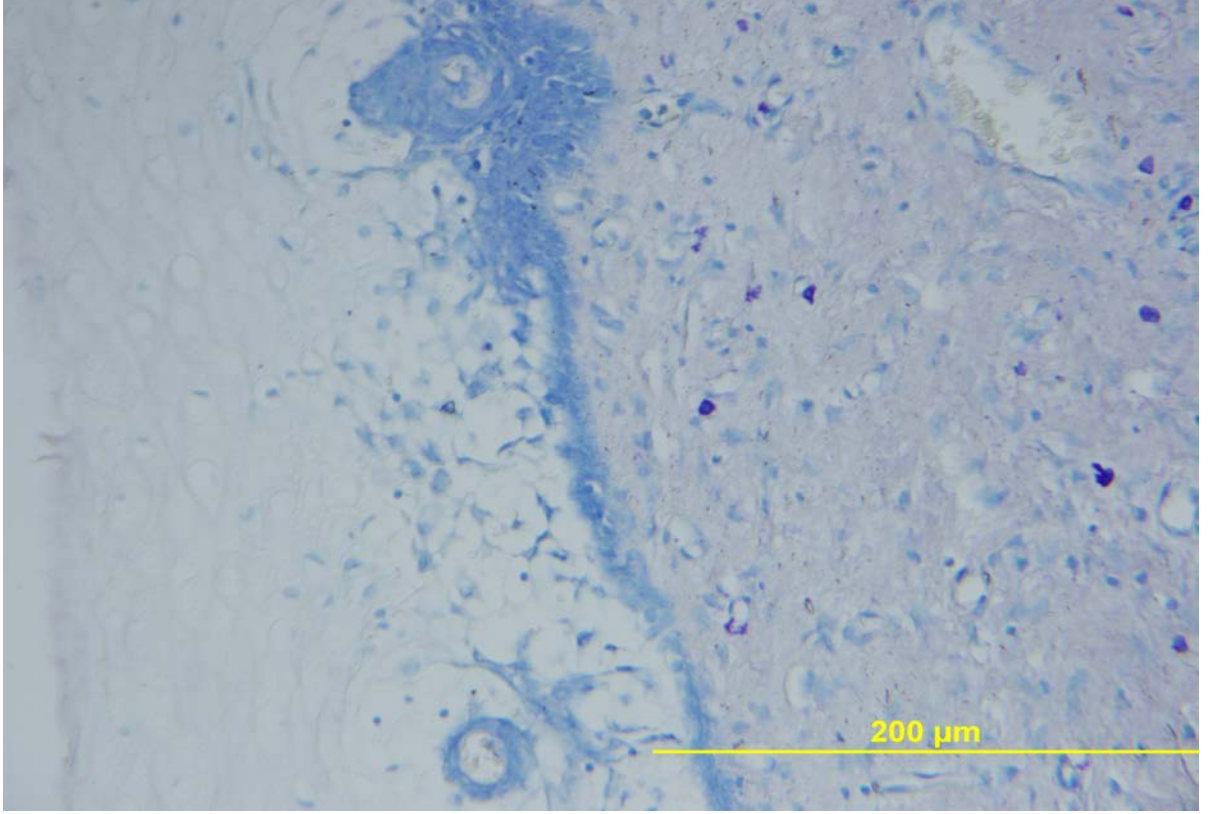
**Tablo-5:** Serviks de kronik inflamasyon, LSIL, HSIL ve invaziv SCC olgularının Mast hücre sayısı ve damar yoğunluğu açısından karşılaştırılması.

	Kronik inflamasyon (n:31)	LSIL (n:33)	HSIL (n:32)	İnvaziv SCC (n:30)	Anova P değeri
Mast hücre sayısı (Median+/- IQR)	19+/-11	16+/-16	12,9+/-13	2+/-3,3	P<0,001
Damar yoğunluğu (Median+/- IQR)	71+/-36	110+/-181	96+/-76	175+/-92	P<0,001

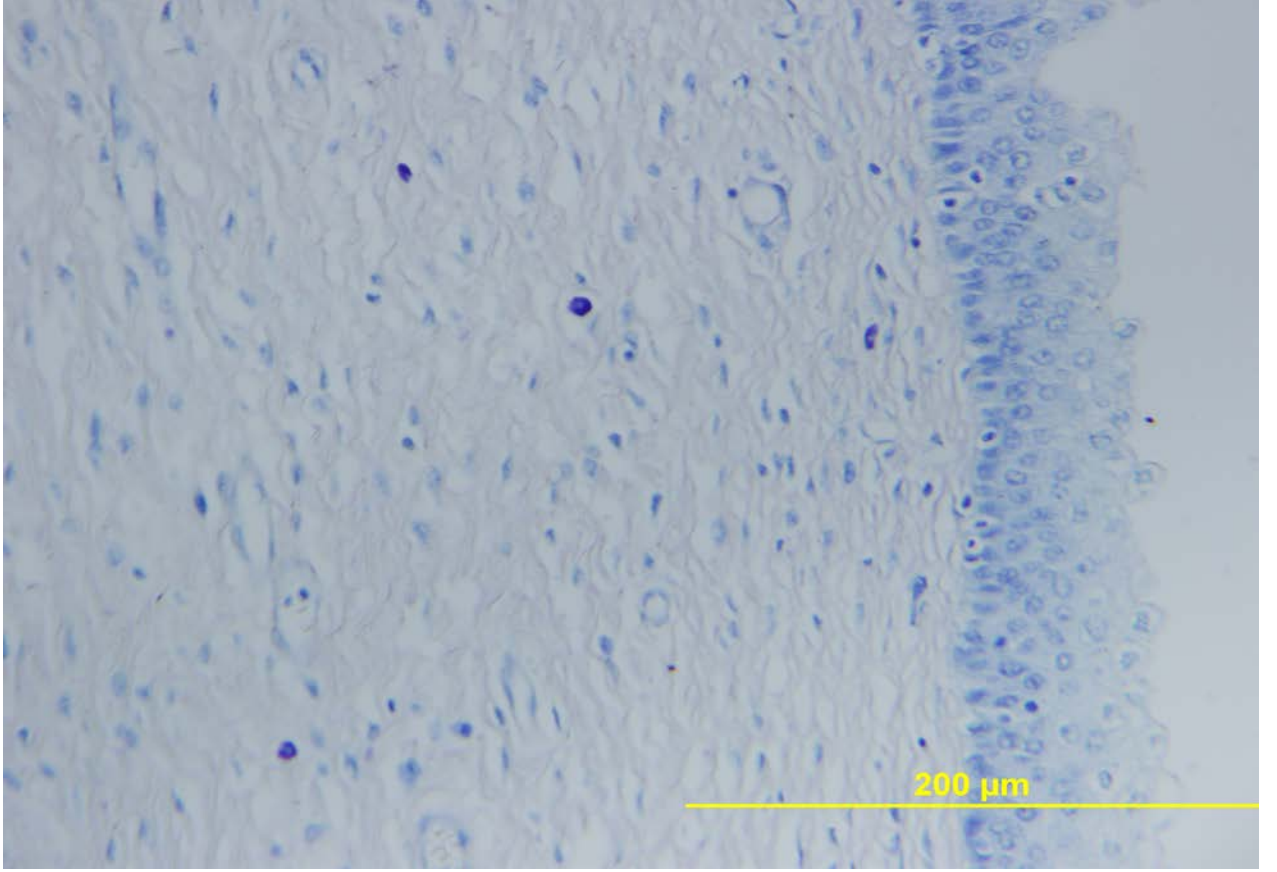
İncelenen olgularda elde edilen median değerleri mast hücre sayısı için kronik inflamasyon tanılı vakalarda 19+/-11, LSIL tanılı vakalarda 16+/-16, HSIL tanılı vakalarda 12,9+/-13 ve invaziv karsinom tanılı vakalar için 2+/-3,3 dir (Şekil 4.1. Kronik inflamasyon, Şekil 4.2. LSIL, Şekil 4.3. HSIL Şekil 4.4. invaziv SCC tanılı olgularda mast hücreleri).

Yapılan istatistiksel incelemede, Mast hücre sayısının HSIL olgularında kronik inflamasyona göre daha düşük olması bu iki grup arasında mast hücre yoğunluğu açısından

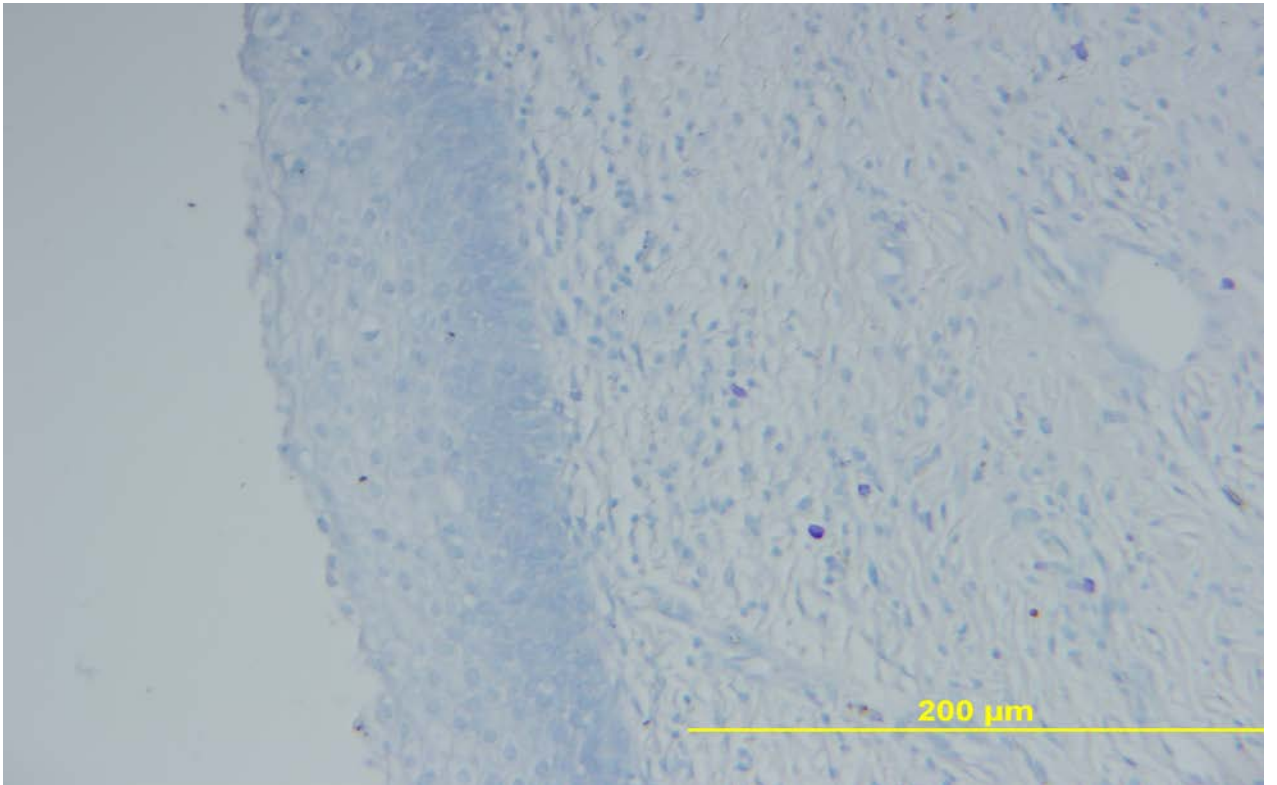
anlamli fark olmasına neden olmuştur ( $p<0,05$ ). Yine mast hücre yoğunluğunun tüm gruplar arasında invazi SCC'de en düşük olması bu grupla kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanısı almış olgular arasında anlamli farklılığa neden olmuştur ( $p<0,01$ ).



**Şekil-6:** Kronik inflamasyon tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue) (40x Hpf)

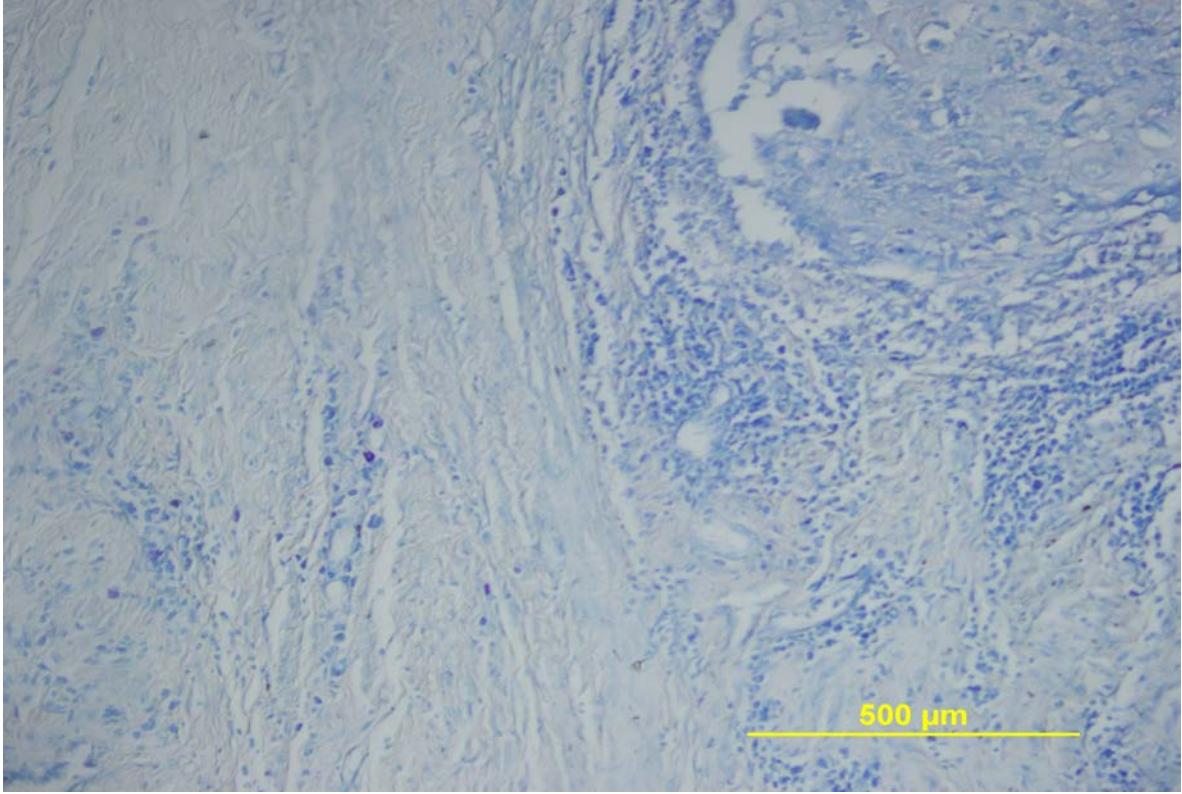


**Şekil-7:** LSIL tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue) (40x Hpf)



**Şekil-8:** HSIL tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue)(40x Hpf)

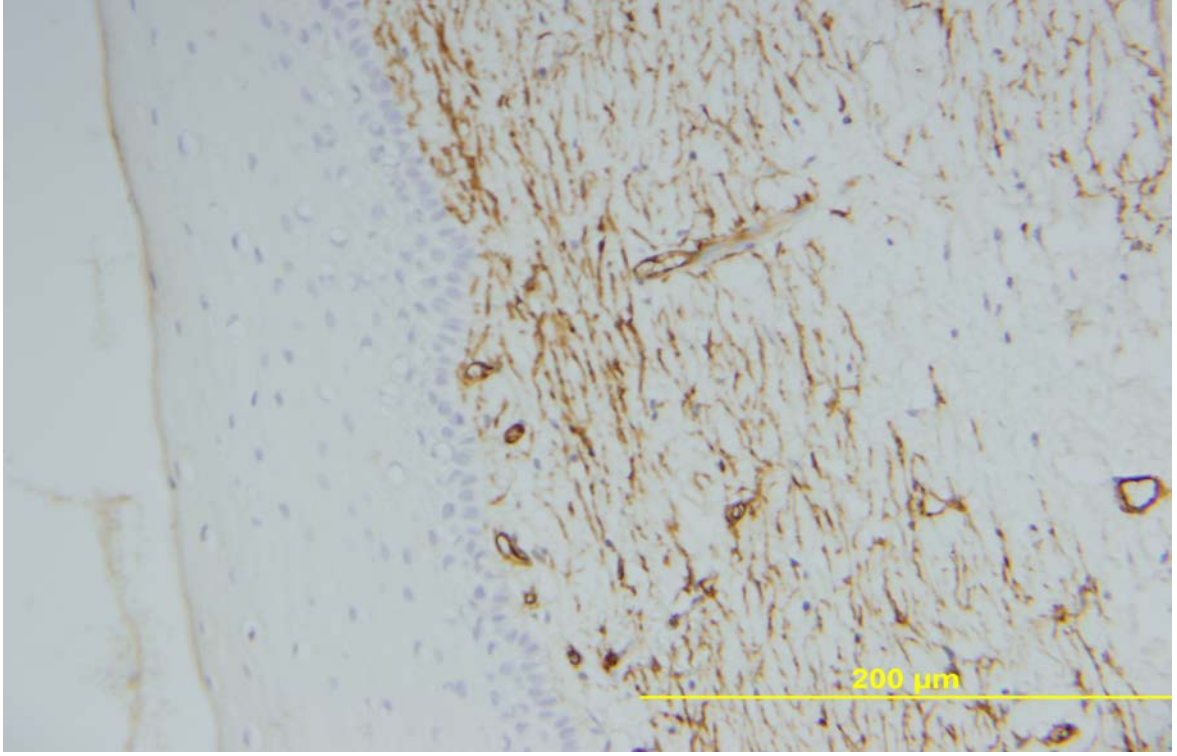




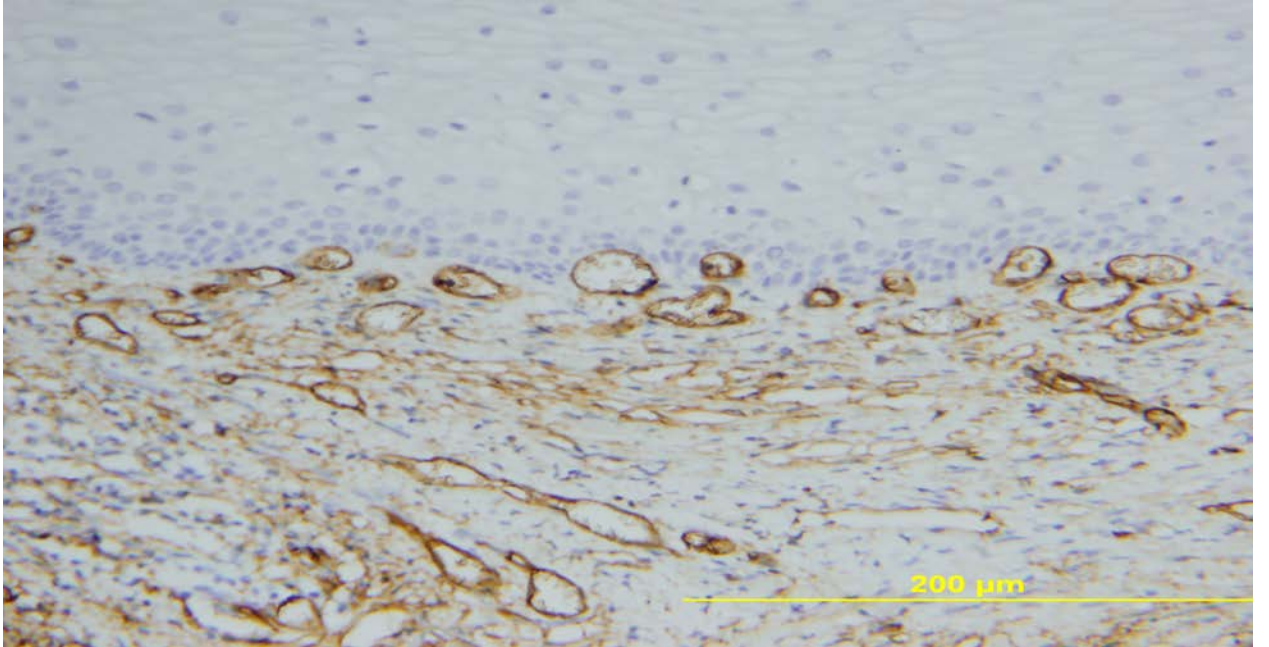
**Şekil-9:** SCC tanılı serviks dokusunda mast hücreleri (Toluidine Blue)(10x Hpf)

Damar yoğunluğu incelendiğinde elde edilen median değerleri kronik inflamasyon tanılı vakalar için 71+/-36, LSIL tanılı vakalar için 110+/-181, HSIL tanılı vakalar için 96+/-76 ve invaziv karsinom tanılı vakalar için ise 175+/-92 dir (Şekil 4.5. Kronik inflamasyon, Şekil 4.6. LSIL, Şekil 4.7. HSIL, Şekil 4.8. invaziv SCC tanılı olgularda damar yoğunluğu).

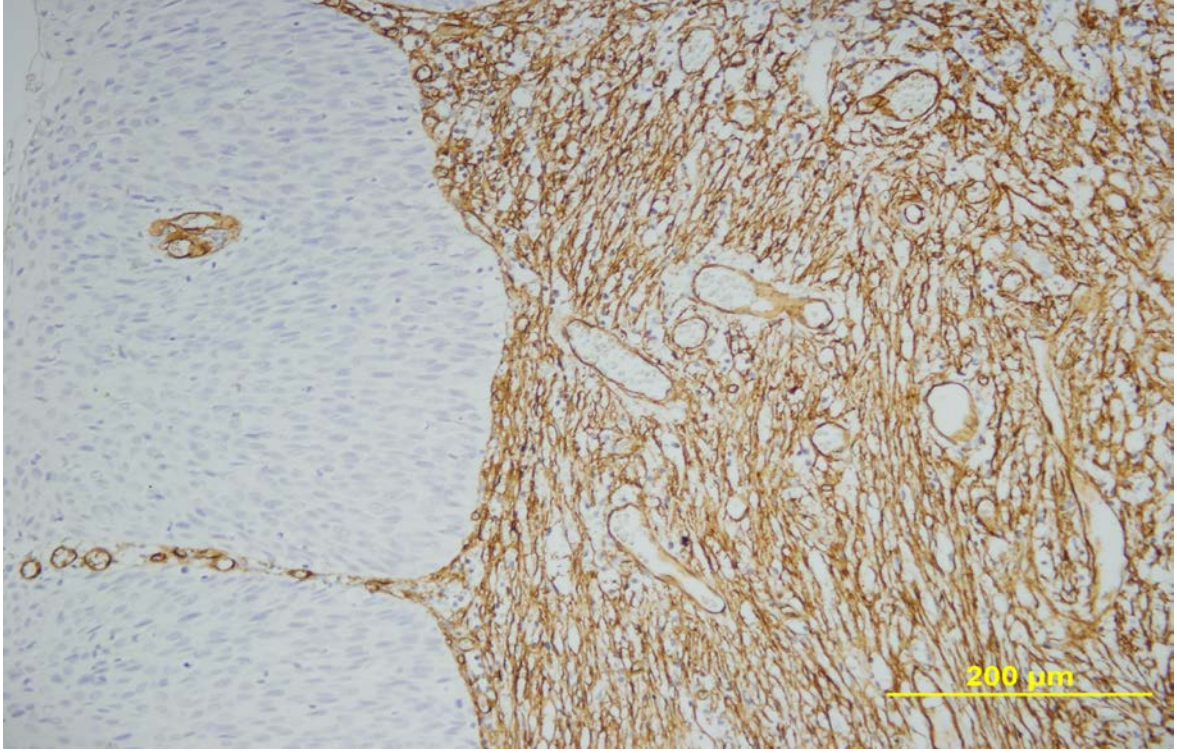
Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında da damar yoğunluğu için LSIL tanısı alan olgularla kronik inflamasyon tanısı almış olgular arasında ( $p<0,005$ ) ve invaziv karsinom tanısı almış olanlar ile kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanısı almış olgular arasında ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.



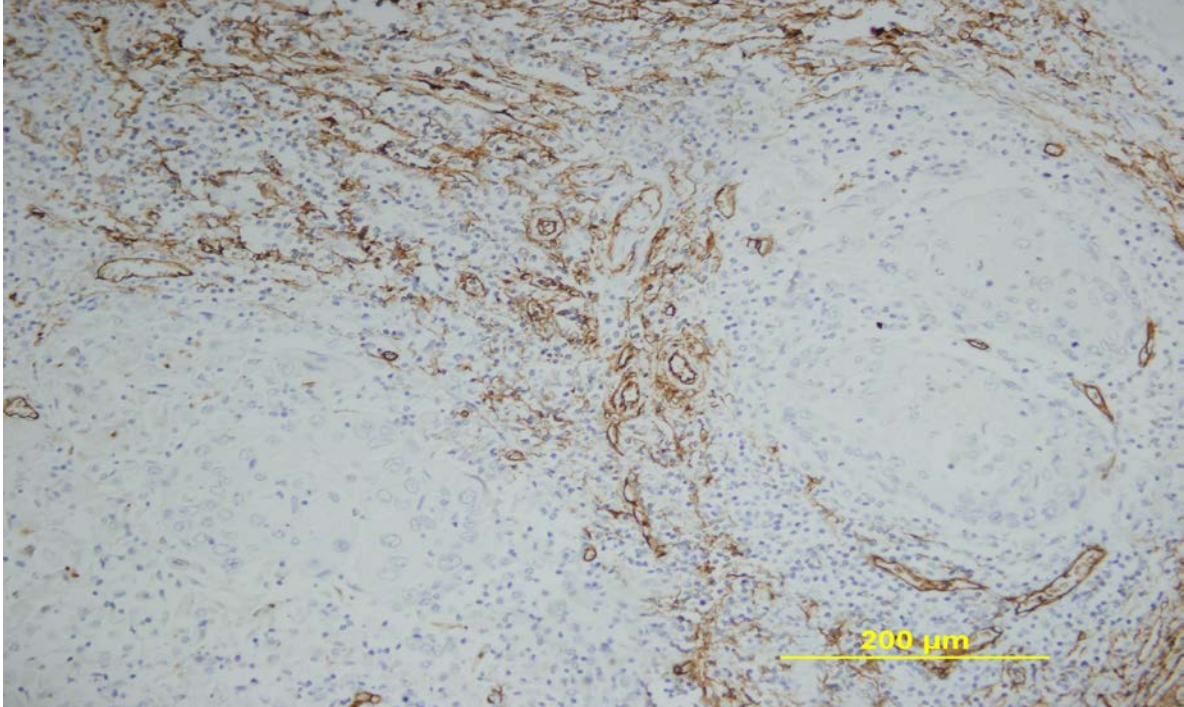
**Şekil-10.** Kronik inflamasyon tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34) (40x Hpf)



**Şekil-11:** LSIL tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34) (40x Hpf)



**Şekil-12:** HSIL tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34)(20x Hpf)



**Şekil-13.** SCC tanılı serviks dokusunda damar yoğunluğu (CD34)(20x Hpf)

## 5. TARTIŞMA

Serviks kanseri çoğunlukla az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan yıllık yaklaşık 750.000 yeni vaka ile dünya çapında en sık görülen jinekolojik malignitedir (6). 2000 yılında tahmini 12.800 yeni olgu ve 4600 ölümle birlikte ABD' de üçüncü en sık görülen jinekolojik malignite olmaya devam etmektedir ve ileri evre hastalığı olan kadınların büyük bir yüzdesi hala lokal nüks ve metastatik hastalıktan ölmeye devam etmektedir (6). Serviks karsinomuna bağlı mortalite, morbidite oranları ve karsinomun görülme insidansı gelişmiş ülkelerde ve pap smear tarama programlarının uygulandığı ülkelerde giderek azalmaktadır (33). Gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda görülen kanserlerin % 15'ini oluştururken gelişmiş ülkelerde bu oran % 3,6'ya düşmektedir (94).

Türkiye' de ise serviks kanserleri, kanser nedenli ölümler arasında 13. sıradadır. Kadınlarda 9. en sık görülen kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü' nün kanser verileri ve araştırmaları kurumu GLOBOCAN' ın veri tabanına göre Türkiye' de her yıl serviks kanseri tanısı alan 1.364 hastanın % 50' den fazlası bu hastalıktan ölmektedir (8). Bitiren ve ark. 2003 yılında Şanlıurfa ilinde 1995-2002 yılları arasında tespit edilen 1191 kanser olgusunun 22'sinin serviks kanseri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada serviks karsinomu kadınlarda tespit edilen organ kanserleri arasında 7.sıradadır (95).

Farklı ülkelerdeki ve popülasyonlardaki SIL yaygınlığı altta yatan risk faktörlerinin varlığına ve sitolojik tarama yaygınlığına göre değişir. Amerikan Patoloji Kolejinin yaklaşık 300 sitoloji laboratuvarında tanı konan sitolojik anomali oranını derlediği Q-Probe çalışmasında, Amerikada 2003 yılında LSIL ortalama görülme oranı %2,6, HSIL ortalama görülme oranı ise %0,7 olarak bildirilmiştir (54).

Yapılan çalışmalarda SIL olgularının tamamının invaziv SCC'ye dönüşmediği saptanmıştır. 1990'ların ortalarında yapılan klinik takipli bazı çalışmalar da CIN I lezyonların yaklaşık %57'sinin kendiliğinden gerilediği, %11'nin ise CIS'e ilerlediği saptandı. CIN II lezyonların %43'ü kendiliğinden gerilerken %22 sinden CIS geliştiği görüldü. CIN III lezyonların %32'si gerilerken %12'sinden ise CIS geliştiği belirlendi. Tüm derecelerdeki CIN lardan invaziv SCC gelişme oranı ise %1,7 olarak saptandı (58).

Son yıllarda yapılan tarama çalışmaları sonucu insidansında azalma olmasına rağmen servikal kanserler ABD’de 21-39 yaş arası kadınlardaki ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. İnvaziv SCC vakalarının büyük kısmı 40-50 yaş grubu kadınlarda görülsede bu tümörler 17-90 yaşları arasında herhangi bir yaşta görülebilir. Yine son yıllarda 35 yaş altı kadınlarda serviks karsinomu görülme sıklığı artmaktadır, ABD’de tüm invaziv servikal karsinom vakalarının %22,1’i 35 yaş altındadır (24). Bizim çalışmamızda da invaziv karsinom vakalarının en genç olanı 28 yaşında, en yaşlı olanı 85 yaşında olup ortalama yaşlarının 57 olduğu izlendi. LSIL olgularının en genci 29, en yaşlısı 75 yaşında olup ortalama yaşları 44 dür. HSIL olgularının ise en genci 28, en yaşlısı 75 yaşında olup ortalama yaşları yine 44 dür. Bu bulgular literatür verileri ile uyumludur.

SIL’ler genellikle transformasyon zonunda meydana gelir. Bu bölge ileri yaş kadınlarda hormonal dengedeki değişiklikler nedeniyle endoservikal kanal boyunca uterusu doğru yer değiştirirken genç kadınlarda ektoservikal os’a doğru yerleşir. Bu nedenle ileri yaştaki kadınlarda görülen lezyonlarda tanıyı ve lezyonun grade’ini belirleme genç kadınlara kıyasla daha güçtür (96).

SIL’ler serviksin ön dudağına göre arka dudağında daha sık yerleşir, lateral kenarlarda ise nadir görülür. Karakteristik olarak anormal hücrel proliferasyon, anormal maturasyon ve sitolojik atipi olur. Sitolojik olarak hiperkromatik nükleus, anormal kromatin dağılımı, nükleer pleomorfizm ve artmış nükleus sitoplazma oranı izlenir. Nükleus sınırları düzensizdir ve kromatin kaba ve granüler (tuz biber görünümü) görünümde veya nükleer kitle boyunca filamentöz yapıdadır (24).

SIL’ lerdeki bu nükleer ve sitoplazmik değişiklikler normal differansiasyonun progresif kaybı ile beraber olur. Gikojen, tanofilamentler, desmozomlar ve özel bağlantı birimlerinin azalması ile histolojik dedifferansiasyonda artış olur. Bu değişiklikler hücrel adezyonda progresif azalma, bazal psödopati ve hücrel kontak inhibisyonun azalması ile birlikte. P16 ve Ki67 SIL lezyonlarının ayırıcı tanısında oldukça başarılı olan iki biyomarkerdir (24).

İmmunohistokimyasal olarak servikal SCC vakalarının neredeyse hepsi keratin ile boyanma gösterir, vakaların %90’ı CEA ile pozitif boyanır. P63 ve kan grubu antijenleri ile

de boyanma izlenir. Katepsin B,  $\beta$ HCG ve paratiroid hormonla ilişkili gen reaktivasyonu izlenebilir. Bu karsinomlarda TP53 gen mutasyonu nadirdir. Ancak bu genin aktivasyonu HPV ile ilişkili E6 proteinin etkisi ile baskılanmıştır (22).

Moleküler, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar servikal karsinom patogeneğinde HPV enfeksiyonunun rolü olduğunu göstermiştir. Servikal karsinomların %90'dan fazlasında özellikle HPV16 ve HPV18 gibi özel HPV tiplerinin DNA sekansları saptanmıştır (62). İnvaziv SCC prekürsör lezyonları ile benzer epidemiyolojik karaktere sahiptir. Bu vakaların büyük çoğunluğu düşük sosyoekonomik düzeydedir. İlk cinsel ilişkinin erken yaşta olması, erken evlilik, multiparite ve çok eşlilik de diğer epidemiyolojik faktörlerdir (63).

Yine EBV'ninde istatistiksel olarak servikal karsinomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. HTLV-1 ve HIV virüsü varlığı hastaların prognozunu kötü etkiler, ancak bu virüslerin direkt onkojenik etkisi saptanmamıştır. Oral kontraseptifler ve diğer hormonlarla servikal karsinom ilişkisi ise tartışmalıdır (22).

Mast hücreleri vücutta kan damarları, sinirler ve dış çevre ile ilişkili olan yüzeylerde bulunur. Vazopermeabilite, inflamatuvar hücre cevabı, koagülasyon, doku yıkımı, interselüler protein ve peptid işlenmesi ve inflamatuvar mediatörlerin hidrolizi gibi önemli görevleri vardır (2). Son yapılan çalışmalar mast hücrelerinin anafilaktik reaksiyonlar dışındaki bazı hastalıklarda da aktive olduğunu göstermiştir (3). Bakteriyel enfeksiyonlara karşı immün sistemde, angiogeneşte, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da önemli rol oynadıkları saptanmıştır (85).

Mast hücrelerinin bazı tümörlerde destekleyici, bazı tümörlerde ise inhibitör etkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır (85). Bu hücreler kan ve lenf nodlarında daha az olmak üzere çok farklı dokularda izlenebilir. Bu yüzden birçok kanser tipinde bulunması şaşırtıcı değildir. Anti kanser tedavisinin yeni hedefi mast hücresi azalması olabilir (86).

Mast hücrelerinin deri, meme, akciğer, böbrek, mide, melanom ve multiple myelom gibi birçok tümör tipi ile ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (5). Mast hücre sayısı ile bu tümörlerin derecesi, evresi ve prognozu arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda araştırma

yapılmıştır (85). Mast hücreleri bu etkilerini mast hücre aracılı sitotoksiste ile direkt yol veya angiogenez, çevre dokuda ki doku yenilenmesi ve immun hücre alımı ile indirekt yoldan gerçekleştirir (87).

Angiogenez ise yeni doku gelişiminde yeni damarların gelişmesi olup embriyogenez, doku tamiri ve yara iyileşmesi gibi normal fizyolojik süreçlerin dışında tümör büyümesi, invazyon ve metastaz gelişimi içinde önemli bir süreçtir (88).

Serviks karsinomlarındaki mast hücresi varlığı birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Graham ve arkadaşları servikal kanserlerdeki mast hücre sayısının kanserin ilerlemesi ile azaldığını bildirmiştir (9). Jain ve arkadaşları mast hücre sayısının sadece malign hücrelerin etrafındaki alanlarda arttığını fakat bununda CIS'lerde invaziv SCC'lere göre çok daha fazla sayıda olduğunu gözlemlediler (10). Buna karşılık Pasternak ve Jan kanserlerin ilerlemesi ile mast hücre sayısının arttığını gözlemlemiştir (11). Roche'nin çalışmasında triptaz pozitif mast hücreleri ve damarlanma artışının servikal lezyonların ilerlemesinde paralellik göstermesinden dolayı mast hücresi triptazının serviks malign lezyonlarında neoangiogenik faktör olarak heparinden daha etkili olduğunu düşündürmüştür (12).

Kanser ile angiogenez ilişkisine ilk olarak tümör büyümesi ile kan damar ağı gelişimi arasındaki direkt ilişkiyi inceleyen Folkman dikkat çekmiştir (89). Weidner ve arkadaşları yeni damar oluşumunun sadece katı tümörlerin büyümesi için gereken bir ön koşul olmadığını, aynı zamanda metastaz potansiyeli ile de ilişkili olduğunu bildirmiştir (13). Abulafia ve arkadaşları normal servikal epitel, CIS'ler ve invaziv SCC arasındaki mikrodamar yoğunluğunu karşılaştırdığında normal dokudaki mikrodamar yoğunluğunun belirgin bir şekilde daha düşük olduğunu saptadı (14). L.Benitez ve arkadaşları normal epitelde ve displazi alanlarında kan damarı sayısının benzer olduğunu, CIS ve invaziv SCC alanlarında ise kan damarı sayısında belirgin artış olduğunu gözlediler (15).

Santosh KM ve arkadaşları mast hücre yoğunluğu ve mikrodamar yoğunluğunun CIS ve invaziv SCC de normal dokulara göre arttığını, MİKA da ise normal dokulardan fazla olmalarına rağmen CIS'lardan daha az olduğunu gözlemlemiştir (16).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre mast hücre sayısının invaziv SCC vakalarında kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanılı olgulara göre azaldığı saptanmaktadır. Yine HSIL tanılı vakalar da da kronik inflamasyon tanılı olgulara göre mast hücre sayısı azalmaktadır. Bu bulgular genel olarak literatürle çok uyumlu olmamıştır. Bu nedenle bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Buna karşılık damar oluşumunda ise invaziv SCC tanılı olgular da kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanılı olgulara göre belirgin bir artış saptanmıştır. Yine LSIL tanılı olgularda kronik inflamasyon tanılı olgulara göre belirgin bir artış saptanmıştır. Bu bulgular damar oluşumunun öncül servikal lezyonlar ve invaziv karsinom gelişiminde önemli bir rol üstlendiği görüşünü desteklemektedir.



## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mast hücre sayısının invaziv SCC tanılı vakalarda kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanılı vakalara göre, HSIL tanılı vakalarda da kronik inflamasyon tanılı vakalara göre azaldığı saptanmıştır. Damar yoğunluğunun ise invaziv SCC tanılı vakalarda kronik inflamasyon, LSIL ve HSIL tanılı vakalara, LSIL tanılı vakalarda da kronik inflamasyon tanılı vakalara göre arttığı saptanmıştır.

Bu bulguların literatürle kısmen korele olması nedeni ile bu konuda daha ileri araştırmalara gerek olduğu kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Feriha Ercan, Şule Çetinel Mast hücrelerinin inflamasyondaki rolü: İnsan ve deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirilmesi. *Marmara Medical Journal* 2008; 21(2): 179-86.
2. Welle, M., Development, Significance and Heterogeneity of Mast Cells with Particular Regard to the Mast Cell Specific Proteases Chymase and Tryptase, *J. Leukoc. Biol.*, 1997; 61: 233-45.
3. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146(1-2):1-12.
4. Westphal, E. Uber mastzellen. Ehrlich, P., editor. *Ferbenanalytische Untersuchungen Zur Histologie Und Klinik Des Blutes*; Hirschwald, Berlin: 1891; 17-8.
5. de Souza DA Jr, Toso VD, Campos MRdC, Lara VS, Oliver C. Expression of Mast Cell Proteases Correlates with Mast Cell Maturation and Angiogenesis during Tumor Progression. *PLoS ONE* 2012; 7(7): e40790. doi:10.1371/journal.pone.0040790
6. Global cancer statistics. Parkin DM et al. *CA Cancer J Clin* 1999; 49-50.
7. RJ Kurman. Carcinoma and other tumors of the cervix. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Sixth ed. New York: Springer 2011; 254- 304
8. International Agency for Research on Cancer. Available at: [www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm](http://www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm).
9. Graham R, Graham J Mast cells and cancer of the cervix. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 2-9.
10. Jain PC, Singh SN, Pratap VK, Lahiri B Connective tissue changes and mast cell variations in benign and malignant lesions of the uterine cervix. *Int Surg* 1977; 62: 358-60.
11. Pasternak A, Jans P Mastocytes in the process of cancerogenesis. II. Precancerous conditions and carcinomas of the uterine cervix. *Cesk Patol* 1986; 22: 214-6.
12. Roche WR Mast cells and tumor angiogenesis: the tumormediated release of an endothelial growth factor from mast cells. *Int J Cancer* 1985; 36: 721-8
13. Weidner N, Semple JP, Welch WR and Folkman J Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8

14. Abulafia O, Triest W and Sherer DM Angiogenesis in squamous cell carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 927-32
15. L. Benítez-Bribiesca, A. Wong, D. Utrera, and E. Castellanos (J Histochem Cytochem 2001; 49: 1061-2.
16. Santosh Kumar Mondal, Senjuti Dasgupta, Palash Kumar Mandal, Shankha Chatterjee, Debdutta Chakraborty, Is there any role of mast cell density and microvessel density in cervical squamous Cell carcinoma? A histologic study with special reference to CD-34 immunomarker staining. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2014; 35, 165-169
17. Hendrickson MR, Atkins KA, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. In Mills SE (ed.): *Histology for pathologists*, ed. 3. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 1011-62.
18. Zwillenberg LO. At 40 years of the 'Golden Chain'. Which are the stem cells in ectocervical epithelium? *Gynecol Obstet Invest* 1999; 46: 247-51.
19. Malecha MJ, Miettinen M. Patterns of keratin subsets in normal and abnormal uterine cervical tissues. An immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 24-9.
20. Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Ozaki S, Ishikawa Y, Mori T. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66: 2620-7.
21. Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Histochemical changes in cervical mucus-secreting epithelium during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1989; 5: 286-91.
22. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, tenth edition, New York: Mosby, 2011; 1436-61
23. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1011-27.
24. Kurman R.J, *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Sixth ed. New York: Springer 2011; 156-225
25. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the

- United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000 Aug; 78(2): 97-105.
26. Kumar V, Abbas A, Aster J, Robbins basic pathology Ninth ed. Philadelphia: Elsevier 2013; 685-8.
  27. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler H, M. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2377-434.
  28. Johnson LD, Easterday CL, Gore H, Hertig AT: Histogenesis of carcinoma in situ of the uterine cervix. A preliminary report of the origin of carcinoma in situ in subcylindrical cell anaplasia. *Cancer* 1964; 17: 213-29.
  29. Jonasson JG, Wang HH, Antonioli DA, Ducatman BS: Tubal metaplasia of the uterine cervix. A prevalence study in patients with gynecologic pathologic findings. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 89-95.
  30. al-Nafussi A, Rahilly M: The prevalence of tubo-endometrial metaplasia and adenomatoid proliferation. *Histopathology* 1993; 22: 177-9.
  31. Young RH, Clement PB: Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 234-49.
  32. Jones MA, Young RH: Atypical oxyphilic metaplasia of the endocervical epithelium: a report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 99-102.
  33. Tavassoli AF, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC, 2003: 259-90.
  34. Hellweg GD, Doeberitz K, TrunkMJ, Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri. Second ed. Berlin Heidelberg; Springer, 2006; 7(56): 82-168.
  35. Albores-Saavedra J, Young RH: Transitional cell neoplasms (carcinomas and inverted papillomas) of the uterine cervix. A report of four cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1138-45.
  36. Clement PB, Young RH: Deep nabothian cysts of the uterine cervix. A possible source of confusion with minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum). *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 340-8.
  37. Kyriakos M, Kempson RL, Konikov NF: A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. *Cancer* 1968; 22: 99-110.

38. Cove H: The Arias-Stella reaction occurring in the endocervix in pregnancy. Recognition and comparison with an adenocarcinoma of the cervix. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 567-8.
39. Nucci MR, Young RH: Arias-Stella reaction of the endocervix: a report of 18 cases with emphasis on its varied histology and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 608-12.
40. Scott M, Lyness RW, McCluggage WG: Atypical reactive proliferation of endocervix: a common lesion associated with endometrial carcinoma and likely related to prior endometrial sampling. *Mod Pathol* 2006; 19: 470-4.
41. Jones MA, Young RH, Scully RE: Diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia. A benign lesion often confused with adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma). *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1123-9.
42. Seidman JD, Tavassoli FA: Mesonephric hyperplasia of the uterine cervix. A clinicopathologic study of 51 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 293-9.
43. Janovski NA, Kasdon EJ: Benign mesonephric papillary and polypoid tumors of the cervix in childhood. *J Pediatr* 1963; 63: 211-6.
44. Hariri J, Ingemanssen JL: Multinucleated stromal giant cells of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 228-34.
45. Van Dorpe J, Moerman P: Placental site nodule of the uterine cervix. *Histopathology* 1997; 29: 379-82.
46. Howard L, Erickson CC, Stoddard LD: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma. *Cancer* 1951; 4: 1210-23.
47. Broders AC Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932; 99: 1670-4.
48. Pemberton FA, Smith GV The early diagnosis and prevention of carcinoma of the cervix: a clinical pathologic study of borderline cases treated at the Free Hospital for women. *Am J Obstet Gynecol* 1929; 17: 165-6.
49. Kolstad P, Klem V Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976; 48(2):125-9.
50. Richart RM Cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Pathol Ann* 1973; 8: 301-28.
51. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890-907.

52. Solomon D, Davey D, Kurman R et al (2002) The Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2001; 287(16): 2114–9.
53. Wright TC, Kurman RJ A critical review of the morphologic classification systems of preinvasive lesions of the cervix: the scientific basis of the paradigm. *Papillomavirus Rep* 1994; 5: 175–81.
54. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC et al) Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(11):1224–9.
55. Insinga RP, Glass AG, Rush BB Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):105–13.
56. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X et al The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005 117(4): 629–37.
57. Castle PE, Giuliano AR Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients – assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 29–34.
58. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T et al Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21:17–25.
59. Pecorelli S Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103–10.
60. Benedet JL, Anderson GH et al Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1985; 65(4): 557–62.
61. Szurkus DC, Harrison TA Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: correlation with colposcopic and histologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5):1180–2.
62. Clifford G, Franceschi S et al Chapter 3: HPV typedistribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24(3): 26–34.
63. 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(4): 885–91.
64. Rizzardi C, Perin T, Schneider M, Rossi D, Brollo A, Melato M, Canzonieri V: Carcinoma of the uterine cervix with squamous and sebaceous differentiation. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 292-5.
  65. Nguyen HN, Sevin BU, Averette HE, Ramos R, Ganjei P, Perras J: Evidence of tumor heterogeneity in cervical cancers and lymph node metastases as determined by flow cytometry. *Cancer* 1993; 71: 2543-50.
  66. Tiltman AJ, Atad J: Verrucous carcinoma of the cervix with endometrial involvement. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 221-6.
  67. Daroca Jr PJ, Dhorandhar HN: Basaloid carcinoma of uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 235-9.
  68. Mills SE, Austin MB, Randall ME: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. A distinctive, undifferentiated carcinoma with inflammatory stroma. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 883-9.
  69. Koenig C, Turnicky RP, Kankam CF, Tavassoli FA: Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 915-21.
  70. Gloor E, Hurlimann J: Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins, and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986; 58: 1272-80.
  71. Zaino RJ: Adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 314-26.
  72. Young RH, Scully RE: Minimal-deviation endometrioid adenocarcinoma of the uterine cervix. A report of five cases of distinctive neoplasm that may be misinterpreted as benign. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 660-5.
  73. Shintaku M, Ueda H: Serous papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 1993; 22: 506-7.
  74. Gilks CB, Young RH, Aguirre P, De Lellis RA, Scully RE: Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:717-29.

75. McCluggage WG: Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology* 2007; 39: 97-111.
76. Young RH, Scully RE: Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989; 63: 1773-9.
77. Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M, Nishimura R: Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 664-72.
78. Fowler Jr WC, Miles PA, Surwit EA, Edelman DA, Walton LA, Photopulos GJ: Adenoid cystic carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 337-42.
79. Fawcett KJ, Dockerty MB, Hunt AB: Mesonephric carcinoma of the cervix uteri. Clinical and pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95:1068-79.
80. Clement PB, Young RH, Keh P, Östör AG, Scully RE: Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1158-71.
81. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1645-61.
82. Ebru Gölalp Özkorkmaz, Mast Hücresi, AKÜ Fen Bilimleri Dergisi 2008;02: 87-101.
83. 2006., Computer based Learning Unit, University of Leeds, <http://nic.sav.sk/logos/books/scientific/node13.html#SECTION00431>
84. Shao-Heng He. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3):309-18.
85. D.S.T. Galinsky, H. Nechushtan, Mast cells and cancer—No longer just basic science, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 68: 115–130.
86. Samoszuk M, Corwin MA. Acceleration of tumor growth and peritumoral blood clotting by imatinib mesylate (Gleevec). *Int J Cancer* 2003;106(5): 647–52.
87. Steven Maltby, Khashayarsha Khazaie, and Kelly M. McNagny, Mast Cells in Tumor Growth: Angiogenesis, Tissue Remodeling and Immune-modulation, *Biochim Biophys Acta*. 2009 August; 1796(1): 19–26.
88. Leslie M. Randall, Bradley J. Monka, Kathleen M. Darcy, Chunqiao Tian, Robert A. Burger, Shu-Yuan Liaoc, William A. Peters, 1, Richard J. Stocke, f,2, and John P. Fruehauf, Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical



- cancer: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol.* 2009 March; 112(3): 583–9.
89. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971;133:275-88.
90. Codrina A, E. Ancuța, fl. Zugun-eloe, e. Carasevicı, Neoangiogenesis in cervical cancer: focus on cd34 assessment, *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2010; 51(2): 289–94.
91. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, Caughey GH, Hanahan D. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev* 1999;13: 1382–97.
92. Bremer Gl, Tiebosch At, Van Der Putten Hw, Schouten Hj, De Haan J, Arends Jw, *Tumor Angiogenesis: An Independent Prognostic Parameter In Cervical Cancer*, *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174(1 Pt 1): 126–31.
93. Karavasılıs V, Malamou-Mıtsı V, Briasoulis E, Tsanou E, Kitsou E, Kalofonos H, Fountzilas G, Fotsıs T, Pavlıdıs N, *Angiogenesis In Cancer Of Unknown Primary: Clinicopathological Study Of Cd34, Vegf And Tsp-1*, *Bmc Cancer*, 2005; 5: 25-6.
94. Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74-108.
95. Bitiren M, Özardalı İ, Baba F, Nazlıgül Y, Eraslan H. Şanlıurfa ilind kanser kayıtlarının değerlendirilmesi (1995-2002). *Türk Ekopat Derg*, 2003; 9 (1-2): 11-6.
96. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51: 96-103.