

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

**SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU VE  
EPİTELYAL DİSPLAZİLERİNDE PROGESTERON  
RESEPTÖRÜ VE C-ERB B2'NİN  
İMMUNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU**

**Emine Zeynep TARİNİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 55/09 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA  
2010**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Patoloji bilgisi, tecrübesi ve bilimselliği ile tanıma şansına sahip olduğum, tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana destek olan tez danışmanım Doç. Dr. İlyas ÖZARDALI' ya ve asistanlık eğitim süresince yetişmemde çok emekleri olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan bölüm başkanımız Doç. Dr. Muharrem BİTİREN' e ve hocam Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR' e, asistanlık sürem ilk ve en önemli yılında yanımda olan, daha sonra ayrılan Doç. Dr. Z. Füsun BABA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Zor bir süreç olan asistanlık döneminde dostluk ve arkadaşlıklarını unutamayacağım asistan arkadaşlarım Dr. Levent YILDIRIM, Dr. Özgül VURUPALMAZ, Dr. Arzu SİZGEN, Dr. Sezen KOÇARSLAN, Dr. Hüseyin METİNEREN ve tez çalışmalarım da titizlik ve özveriyle teknik destek sağlayan biyolog Dilnur DİNÇOĞLU ve laboratuvarımızda çalışan teknisyenlerimiz İsmail ÇETİNTAŞ, Fedai AKPOLAT, Vedat AKSU'ya teşekkür ederim.

Ömür boyu benden desteklerini esirgemeyen, beni okutup yetiştiren ve bugünlere getiren sevgili anne ve babama saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım da bana destek olan sevgili eşim ve yaşam kaynağım olan biricik kızıma sonsuz teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	3
2.3. Histoloji	5
2.4. Serviksin Benign Lezyonları	7
2.4.1. İnflamatuar Hastalıkları	7
2.4.2. Skuamöz ve Diğer Metaplaziler	8
2.4.3. Benign Skuamöz Hücreli Lezyonlar	9
2.4.3.1. Kondiloma Akuminatum	9
2.4.3.2. Skuamöz Papillom	10
2.4.3.3. Fibroepitelyal polip	10
2.4.4. Benign Glandüler Lezyonlar	11
2.4.4.1. Endoservikal Polip	11
2.4.4.2. Naboth Kistleri	12
2.4.4.3. Adenomlar	12

2.4.4.4. Tunnel Cluster	12
2.4.4.5. Mikroglandüler Hiperplazi	13
2.4.4.6. Arias-Stella Reaksiyonu	13
2.4.4.7. Diffüz Laminar Endoservikal Glandüler Hiperplazi	13
2.4.4.8. Lobüler Endoservikal Glandüler Hiperplazi	13
2.4.4.9. Mezonefrik Duktus Kalıntıları	14
2.4.5. Benign Mezenkimal Tümörler	14
2.5. Serviks Tümörleri	14
2.6. Servikal İntraepitelyal Neoplaziler	17
2.6.1. Tarihçe ve Terminoloji	17
2.6.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi I	21
2.6.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazi II	21
2.6.4. Servikal İntraepitelyal Neoplazi III	22
2.7. Skuamöz Hücreli Karsinomlar	23
2.7.1. Epidemiyoloji	23
2.7.2. İnsidans	24
2.7.3. Etyoloji	25
2.7.4. Patogenez	26
2.7.4.1. Human Papillomavirus	27
2.7.5. Histopatoloji ve Histolojik Alt Tipler	31
2.7.5.1. Keratinize Skuamöz Büyük Hücreli Karsinom	32
2.7.5.2. Nonkeratinize Skuamöz Büyük Hücreli Karsinom	32
2.7.5.3. Nonkeratinize Skuamöz Küçük Hücreli Karsinom	32
2.7.5.4. Nadir Görülen Alt Tipleri	32
2.7.6. Gradeleme	34
2.7.7. Evreleme	34
2.7.8. Prognoz	36
2.7.9. Tedavi ve Rekürrens	37
2.8. Glandüler Tümörler	38
2.8.1. Adenokarsinom, Nonspesifik	38
2.8.2. Müsinöz Adenokarsinom	38
2.8.2.1. Endoservikal Tip	39

2.8.2.2. İntestinal Tip	39
2.8.2.3. Taşlı Yüzük Hücreli Tip	39
2.8.2.4. Minimal Deviasyonlu Adenokarsinom (Adenoma Malignum)	39
2.8.2.5. Villoglandüler Tip	40
2.8.2.6. Şeffaf Hücreli Tip	40
2.8.4. Seröz Adenokarsinom	40
2.8.5. Mezonefrik Adenokarsinom	41
2.9. Mikst tümörler	41
2.9.1. Adenoskuamöz Karsinom	41
2.10. Progesteron Reseptörü	42
2.11. C-erb B2 (HER2/neu, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	62

## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 2.1. Kadın genital sistemi anatomisi	4
Şekil 2.2. Ektoservikal epitel	5
Şekil 2.3. Transformasyon zonu ve skuamökolumnar bileşke	6
Şekil 2.4. A Endoservikal kolumnar epitel B. Kolumnar diferansiyasyon gösteren rezerv hücreler C. Skuamöz metaplazi D. Ektoservikal epitel	9
Şekil 2.5. Kondiloma akuminatumun histolojik görünümü	10
Şekil 2.6. Endoservikal polibin mikroskopik görünüşü	11
Şekil 2.7. CIN' lerin karsinoma ilerleme aşamaları	22
Şekil 2.8. HPV' nin E6 ve E7 proteinlerinin hücre siklusuna etkileri	29
Şekil 2.9. HPV' nin yaşam döngüsü	29
Şekil 2.10. Servikal karsinogenez basamaklar	30
Şekil 2.11. A. Düzenli yapıda B. HPV ile enfekte ektoserviks epiteli	31
Şekil 4.1. CIN I ( HEx 200)	48
Şekil 4.2. CIN II ( HEx 200)	48
Şekil 4.3. CIN III ( HEx 200)	49
Şekil 4.4. SCC ( HEx 200)	49
Şekil 4.5. PR pozitifliği ( x400)	50

## TABLO LİSTESİ

TABLO NO	SAYFA
Tablo 2. 1. Serviks tümörlerinin histopatolojik sınıflaması (WHO 2002)	14
Tablo 2.2. Servikal lezyonların CIN ve Bethesda sınıflama sistemine göre karşılaştırması	20
Tablo 2. 3. Tedavi edilmeyen CIN lezyonlarının regresyon, persistan ve progresyon oranları	23
Tablo 2.4. Servikal karsinomun yaşam boyu gelişme riski	24
Tablo 2.5. Servikal karsinom gelişim riski açısından HPV tipleri	28
Tablo 2.6. Serviks karsinomlarının TNM ve FIGO sınıflaması	35
Tablo 4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 4.2. CIN ve SCC olgularının PR skorları	47
Tablo 4.3. CIN ve SCC olgularının C-erb B2 skorları	47

## KISALTMALAR

**CEA:** Karsinoembriyojenik Antijen

**CIN:** Servikal İntraepitelyal Neoplazi

**CK:** Sitokeratin

**COX 2:** Siklooksijenaz 2

**DAB:** Diamino Benzen

**EGFR:** Epidermal Growth Faktör Reseptörü

**FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics

**FISH:** Flöresan In Situ Hibridizasyon

**HE:** Hemotoksilen – Eozin

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**HPV:** Human Papilloma Virus

**HSIL:** High Grade Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

**LSIL:** Low Grade Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

**OKS:** Oral Kontraseptif

**ORF:** Open Reading Frames

**PAS:** Periodik Asit Schiff

**PBS:** Fosfat Buffer Solusyonu

**PR:** Progesteron Reseptörü

**SCC:** Skuamöz Hücreli Karsinom

**SIL:** Servikal İntraepitelyal Lezyon

**TNM:** Tümör Nod Metastaz

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



## ÖZET

### SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU VE EPİTELYAL DİSPLAZİLERİNDE PROGESTERON RESEPTÖRÜ VE C-ERB B2' NİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU

**Amaç:** Çalışmamızda, servikal intraepitelyal neoplazi ve skuamöz hücreli karsinomların tanısında, immunohistokimyasal yöntemle c-erb B2 ve progesteron reseptör ekspresyonunun değeri olup olmadığının göstermeyi amaçladık.

**Yöntem ve Gereçler:** Bu çalışmada, 2005–2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda skuamöz hücreli karsinom ve servikal intraepitelyal neoplazi tanısı almış toplam 84 olgu incelenmiştir.

**Bulgular:** Olgularda immunohistokimyasal yöntemle progesteron reseptörü ve c-erb B2 ekspresyonu araştırıldı. Progesteron reseptörü, 21 servikal intraepitelyal neoplazi I olgusundan 5'inde pozitif boyanırken diğer olgularda pozitif boyanma görülmedi. Pozitif boyanan olgular servikal intraepitelyal neoplazi I olgularının % 23,8' i, tüm olguların ise % 5,95 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda progesteron reseptörü pozitifliği ile servikal intraepitelyal neoplazi I arasında anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,001$ ).

C-erb B2 ile olguların hiçbirinde pozitif boyanma görülmedi. İstatiksel olarak servikal intraepitelyal neoplazi I, II, III ve skuamöz hücreli karsinom arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $P>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda, progesteron reseptörü pozitifliğinin, servikal intraepitelyal neoplazi I olgularının diğer displaziler ile karsinomdan ayırımında yardımcı olabileceği, c-erb B2' nin ise bu lezyonların birbirinden ayırımında kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Serviks, displazi, immunohistokimya, progesteron, c-erb B2

## **ABSTRACT**

### **IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF PROGESTERONE RECEPTOR AND C-ERB B2 IN CERVICAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND EPITHELIAL DYSPLASIA**

**Objective:** In the present study, we aimed at demonstrating if c-erb B2 and progesterone receptor expression with immunohistochemical method are valuable in the diagnose of cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma.

**Method and Material:** In the study, totally 84 cases diagnosed as squamous cell carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia between 2005–2009 at the Pathology Department of Harran University Faculty of Medicine were investigated.

**Findings:** With immunohistochemical method, progesterone receptor and c-erb B2 expression were examined in the cases. Progesterone receptor was stained positive in 5 of 21 cervical intraepithelial neoplasia I cases while in the other cases no positive staining was observed. Positive stained cases was 23,8 % of cervical intraepithelial neoplasia I cases and 5,95 % of all the cases. Statistical analysis found a significant correlation between the positivity of progesterone receptor and cervical intraepithelial neoplasia I ( $p=0,001$ ).

No positive staining was seen in any of the cases with c-erb B2. Statistically, there was no significant difference between cervical intraepithelial neoplasia I, II, III and squamous cell carcinoma ( $p>0,05$ ).

**Results:** In our study, we came to the conclusion that progesterone receptor positivity may be helpful in the distinction between other dysplasias and carcinoma of cervical intraepithelial neoplasia I cases and that c-erb B2 is not suitable for the distinction of these lesions.

**Key Words:** Cervix, dysplasia, immunohistochemistry, progesterone, C-erb B2

## 1. GİRİŞ

İnvaziv serviks karsinomu dünyada her yıl 300.000' den fazla kadının ölümüne sebep olan, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malign tümördür. Jinekolojik kanserler arasında ise ilk sırayı almaktadır. Serviks karsinomunun görülme sıklığı, özellikle gelişmiş ve PAP-smear tarama programlarının uygulandığı ülkelerde büyük oranda azalmaktadır. Paritenin azalması ve yaşam şartlarının düzelmesi de görülme sıklığını azaltan sebeplerdendir (1). Görülme yaşı 20–80 yaş gibi geniş bir aralığa yayılmasına rağmen en sık 50–59 yaşları arasında görülmektedir (2).

Serviks karsinomları başlıca; skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve diğer epitelyal tümörler olmak üzere 3 grupta incelenir. Bunlardan en sık görüleni SCC' dir (1).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), serviksin çok katlı yassı epitelinde meydana gelen atipik hücreli değişikliklerin görüldüğü preinvaziv lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Preinvaziv servikal skuamöz lezyonların günümüze kadar yapılmış birçok sınıflaması vardır. Ancak en sık kullanılan sınıflama displazinin şiddetine göre yapılan sınıflamadır. Buna göre; displastik lezyonlar hafif (CIN I), orta (CIN II) ve ağır (CIN III) olmak üzere üç gruba ayrılır (1). Zamanla bu lezyonların bir kısmında gerileme izlenirken bir kısmında ise displazi derecesi artarak invaziv karsinoma ilerleme izlenir. CIN I lezyonların % 10-15'i CIN II ve III'e ve % 0,3'ü karsinoma ilerlemektedir (3).

CIN lezyonlarının, birbirinden ve diğer benign ve malign lezyonlardan ayırımında son yıllarda çeşitli ek inceleme yöntemlerinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Bu yöntemlerden birisi de immunohistokimyasal incelemedir. İmmunohistokimyasal yöntemle çeşitli markerlar CIN ve SCC lezyonlarında çalışılmış ve bir kısmının bu lezyonların tanısında değerli olabileceği bildirilmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, serviksin çok katlı yassı epitelinden kaynaklanan CIN lezyonları ve SCC' lerin tanısında, immunohistokimyasal yöntemle c-erb B2 ve progesteron reseptör varlığını belirlemenin değerli olup olmadığının gösterilmesidir.

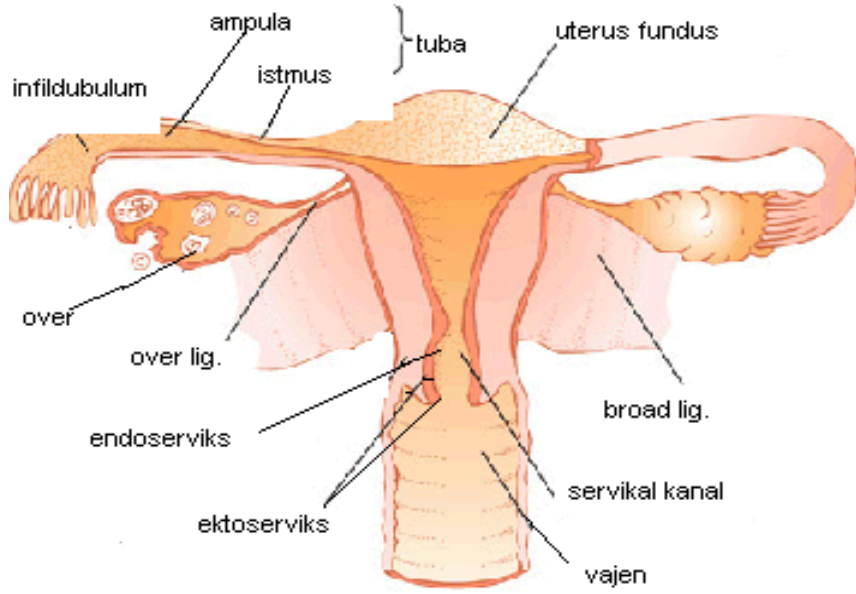
## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Embriyoloji**

Kadın genital sisteminin gelişiminde iki embriyolojik yapı rol alır. Bunlardan biri; over, alt vajen ve vestibülün geliştiği ürogenital sinüstür. Diğeri ise müllerian (paramezonefrik) duktustur. Müllerian duktusun füzyona uğramamış kısmından tubalar gelişirken, uterus ve üst vajen ise füzyona uğramış olan kuyruk kısmından gelişir. Gestasyonun yirmibirinci haftasında uterus ve vajen tam olarak oluşmuştur. Yirmisekizinci haftadan doğuma kadar olan süreçte uterus hacmi ikiye katlanır. Ancak prenatal serviksi yetişkin serviksinin aksine orantısız olarak büyür ve organın uzun ekseninin 2/3'den fazlasını oluşturur. Bu dönemdeki serviks /korpus orantısızlığı çocukluk döneminde de devam eder (5).

### **2.2. Anatomi**

Uterus, 40–80 gr ağırlığında, yaklaşık 7,5 cm uzunluğunda ve en geniş yerde 5 cm çapında pelvisde lokalize armut şeklinde bir organdır. Önde mesane, arkada ise rektumla komşudur. Uterusun üst kısmı tubalarla periton boşluğuna, alt kısmı ise vajenle dış ortama açılır. Bu organ serviks ve korpus olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Uterus genelde korpus ile serviks arasında 90 derecelik bir açı oluşturacak şekilde öne eğiktir (6). Kadın genital sisteminin anatomisi şekil 2. 1.'de görülmektedir.



**Şekil 2.1.** Kadın genital sistemi anatomisi (7)

Latince boyun anlamına gelen serviks, uterusun vajene doğru uzanan en alt bölümüdür. Korpus alt kısmı ile endoserviks arasında bulunan geçiş noktasına “istmus” veya “alt uterin segment” denir. Serviks doğum yapmayan kadınlarda 2,5-3 cm uzunluğunda ve normal pozisyonu aşağıya ve arkaya doğru açı yapar pozisyonudur (4).

Serviks, supravajinal ve vajinal (portio vaginalis) olarak iki bölümden oluşur. Vajinal kısmın dış yüzü ektoserviks veya ekzoserviks olarak tanımlanır. Ektoserviks, santralde lokalize eksternal os hizasından anterior ve posterior dudağa ayrılır. Eksternal os doğum yapmayan kadınlarda yuvarlak iken doğum yapan kadınlarda enine yarık benzeri görünümündedir. Servikal kanal en geniş yerde 8 mm çapında eliptik bir kavitedir ve bu kanalın üst sınırı makroskopik olarak ayırtedilemeyen internal os olarak tanımlanır. Servikal kanal “prika palmata” denen longitudinal mukozal katlantıları içerir (8).

Uterusun kanlanması internal iliak arterden dallanan ve ureteri çaprazlayarak uterusu ulaşan iki adet arteria uterina ile sağlanır. Serviks bu arterlerinin dalları ile kanlanır. Bu damarlar paraservikal ligamentlerin lateral duvarının üst kenarı doğrultusunda uzanır (6).

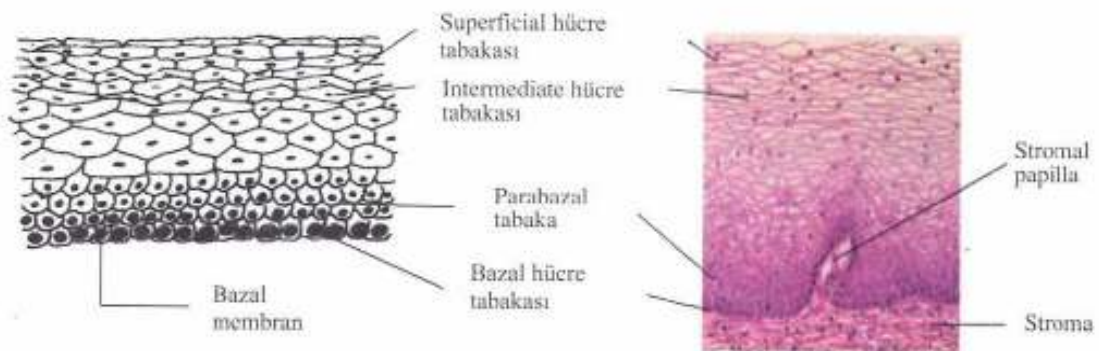


Serviksin venöz direnaji, arterial sisteme paralel olarak uzanır. Lenfatik direnaji ise iki sistem aracılığıyla sağlanır. Bunlardan biri mukoza altında ilerlerken diğeri derin fibröz stromada seyreder. Her iki sistem istmus seviyesinde birleşir. Birleşen lenfatikler eksternal iliak, obturator, hypogastrik, common iliak, sakral lenfnodları ve mesanenin posterior duvarındaki lenf nodlarına direne olurlar (8).

Serviks innervasyonu başlıca endoserviks ve ektoserviksin periferik ve derin kısmında bulunmaktadır. Bu sinirler; pelvik otonomik sistem, süperior, middle ve inferior hipogastrik pleksusdan çıkarlar (6).

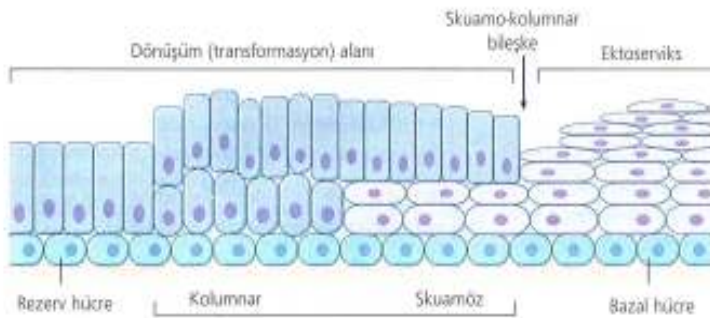
### 2.3.Histoloji

Serviks daha öncede anlatıldığı gibi uterus alt kısmını oluşturan silindirik yapıda bir organdır. Bu doku uterusun geriye kalan kısımlarından yapı olarak farklıdır. Fibröz komponenti uterusun diğeri kısımlarına göre daha yoğun olan fibromüsküler stroma ile yüzey epitelinden oluşur. Serviks, ektoserviks ve endoserviks olmak üzere iki parçaya ayrılır. Endoserviks, yüzeyde mukus salgılayan tek katlı yüksek kolumnar epitel ve stromada bulunan endoservikal glandlardan oluşur. Vajinal muayenede gözle görülebilen anatomik kısım ise ektoservikstir. Bu kısım non keratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir (9) .



**Şekil 2.2.** Ektoservikal epitel (10)

Epitel altı stroma; fibröz ve elastik lifler, müsküler doku ve interselüler gevşek matriksten oluşmaktadır. Ektoservikal skuamöz epitel üç kısımdan oluşur. Bunlar, bazal hücrelerden oluşan birinci ksim, intermedier hücrelerden oluşan oluşan ikinci ksim ve süperfisyal hücrelerden oluşan üçüncü kısımdır. En kalın olan tabaka ikinci kısımdır. Bazal tabaka hücreleri dar sitoplazmalı, kaba kromatinli bazal membrana dik yerleşimli nükleuslara sahip oval küboidal hücrelerdir (4). Parabazal hücreler bazal hücrelerden daha büyüktür. Mitoz sıklıkla bu tabakada görülür. Midzone kısmı bazal tabakanın hemen üst kısmıdır ve bu tabakaya suprabazal tabaka da denir. Midzone kısmında bulunan hücreler daha geniş, Şeffaf veya granüllü sitoplazmalı intermedier hücrelerdir. Süperfisyal tabaka hücreleri santrale yerlemi küçük, oval-yuvarlak regüler piknotik nükleuslu ve oldukça geniş sitoplazmalıdır. Çocukluk ağında ve postmenopozal dönemde hormonal stimulasyonun yokluğu nedeniyle skuamöz epitel incedir ve sitoplazmaları glikojen içerir. Normal endoservikal mukoza epiteli karakteristik olarak nükleusları bazale yerlemi sitoplazmalarında müsin bulunan yüksek kolumnar hücrelerdir. Bazen bu hücrelerin arasında goblet hücreleri de bulunabilir. Skuamöz epitel ile tek katlı kolumnar müsinöz epitelin birleştiği yere "skuamkolumnar bileşke" denir (Şekil 2.3). Bu alan anatomik olarak eksternal os bölgesine karşılık gelmez. Glandüler serviks epiteli puberte sonrasında asidik özellik kazanan vajinal PH' nın etkisiyle metaplaziye uğrayarak tek katlı müsinöz kolumnar epitelden skuamöz epitele dnr. Orijinal skuamkolumnar bileşke ile yeni oluşan skuamkolumnar bileşke arasında kalan bu metaplastik alana transformasyon zonu denir. Bu zonda yüzeyde çok katlı yassı epitel ve onun altında endoservikse ait glandüler yapılar görülmektedir. Neoplastik değişikliklerin çoğu transformasyon zonunda meydana gelir (5).



**Şekil 2.3.** Transformasyon zonu ve skuamkolumnar bileşke (11)

## **2.4. Serviksin Benign Lezyonları**

Vajen mikroflorasına karşı bir bariyer olması, menstrüel kan akışına izin vermesi, cinsel ilişki sırasında mikrotravma ve doğum travmasına karşı koruyucu olması nedeniyle serviksin problemlili bir yaşam süreci vardır. Bu organın, bir ucunda inflamatuvar durumların diğer ucunda karsinomların bulunduğu geniş bir hastalık spektrumu mevcuttur. Spektrumun çoğunluğunu iltihabi lezyonlar oluşturmasına rağmen, kadınlarda SCC' un en sık görüldüğü organdır (11).

### **2.4.1. İnflamatuvar Hastalıklar**

Servisitler, etyolojisinin infeksiyöz veya noninfeksiyöz olması temelinde iki kategoriye ayrılır. Etiyoloji ne olursa olsun her iki durumda da hastalık kendini inflamasyon ve onarımla sınırlar. Epitelyal dokuda inflamasyon ve onarım kendini, onarım atipisi, hiperkeratoz ve parakeratoz olarak gösterir. Onarım atipisi; sıklıkla histolojik ve sitolojik olarak intraepitelyal neoplazi ile karıştırılır. Bu nedenle reaktif (onarım) atipiyi neoplastik atipiden ayırt etmek gerekir (4).

Reaktif atipide uniform, nükleer membran sınırları düzenli, kromatin kümelenmelerinin izlendiği nükleuslar görülür. Ancak bu nükleuslarda hiperkromazi izlenmez. Epitel, sıklıkla inflamatuvar hücrelerle infiltridir. Mitoz parabazal ve bazal hücrelerde sınırlıdır. Skuamöz epitelde düzenli maturasyon mevcuttur (12).

İnfeksiyöz servisitlerde etken genellikle endojen kaynaklıdır ve çoğunluğu vajinal aerob ve anaeroblar, streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve E.coli gibi mikroorganizmalardır. Daha spesifik ve klinikte sık görülen servikal enfeksiyonlar Chlamidya Trachomatis ve Neisseria Gonorrhoeae gibi cinsel yolla bulaşan etkenlerin sonucunda gelişir. Bunların dışında etyolojide, Herpes simpleks virus, Human papillomavirus (HPV), Adenovirus, Candida, Aspergillus, Mycobacterium

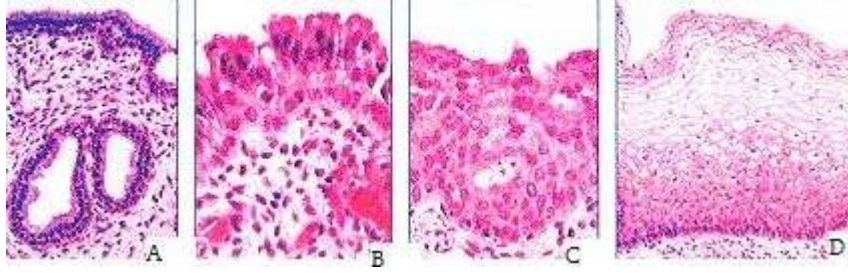
hominis, Mycobacterium tuberculosis, Grup B Streptococ' lar, Üroplazma üroliticum, Gardenalle vajinalis, Actinomyces isrealii, Treponoma pallidum, Schistosoma, Trichomonas vajinalis, Amebae gibi mikroorganizmalar da rol alır (12,13).

#### **2.4.2. Skuamöz ve Diğer Metaplaziler**

Servikal epitelde çeşitli metaplazik değişiklikler meydana gelebilir. Çoğunluğu transformasyon zonunda meydana gelen skuamöz metaplazi en sık görülenidir. Daha az sıklıkta ektoservikal epitelde transizyonel metaplazi, endoservikal glandüler epitelde tubal, tuboendometrial ve intestinal metaplazi görülür (13).

Skuamöz metaplazide birbirine dönüşebilen farklı morfolojik varyasyonlar izlenebilir. Bunlardan birincisi, rezerv hücre hiperplazisi sonucu gelişen immatür metaplazi, ikincisi intermediate metaplazi ve üçüncüsü de matür metaplazilerdir. Matür metaplazilerin komşu skuamöz epitelde geliştiği düşünülür. Ayrıca servikal epitelde özel ve nadir bir metaplazi tipi olan atipik immatür metaplazi de görülebilir. Atipik immatür metaplazi, epiteli tam kat tutan bazaloid intraepitelyal bir lezyondur. Bu metaplazi şekli, CIN' lere eşlik edebilir. Bunlar, CIN I ve II' den yüzeyde maturasyonun ve keratinizasyonun varlığıyla kolaylıkla ayırtedilebilirken CIN III' den ayırtedilmesi oldukça güçtür. Servikal karsinomların büyük bir kısmının, geçmişte skuamöz metaplazinin meydana geldiği yüzey epitelinden kaynaklandığı bilinmektedir (12,13).

Endoservikal kolumnar epitelin yerini alan skuamöz metaplazik epitel müsin üretme özelliğini kaybeder ve müsin boyaları negatif boyanırken bu epitelin tüm tabakaları skuamöz epitele özgü sitokeratinler ile pozitif boyanırlar. Metaplazilerde üst tabakada değişmeden kalan kolumnar epitel hücreleri bu sitokeratinler ile negatif boyanırken müsin ile pozitif boyanırlar (14). Şekil 2.4.' te A, endoservikal kolumnar hücreler B, kolumnar diferansiyasyon gösteren rezerv hücreler C, skuamöz metaplazi ve D, ektoservikal epitel görülmektedir (11).



**Şekil 2.4.** A. Endoservikal kolumnar epitel B. Kolumnar diferansiyasyon gösteren rezerv hücreler C. Skuamöz metaplazi ve D. Ektoservikal epitel.

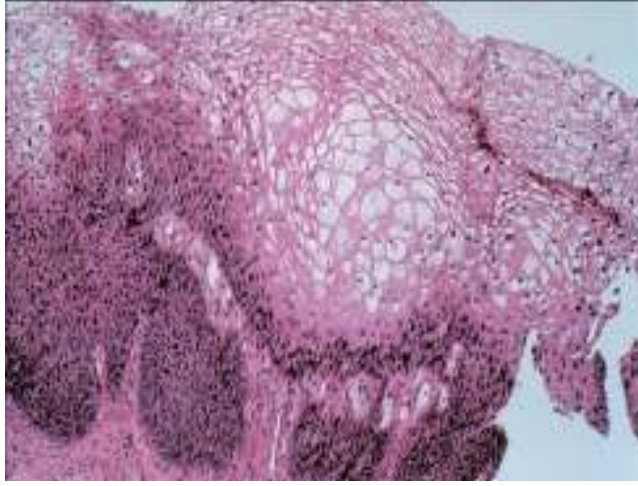
Bu metaplazilerin dışında daha nadir olarak endoservikal glandlarda görülen atipik oksifilik metaplazide mevcuttur. Endoservikal gland epitel nükleuslarında değişen derecelerde atipi görülmesine rağmen benign bir oluşumdur (13).

### **2.4.3. Benign Skuamöz Hücreli Lezyonlar**

#### **2.4.3.1. Kondiloma Akuminatum**

Etyolojisinde, HPV tip 6 ve 11' in önemli rol oynadığı benign ekzofitik lezyonlardır. Bu lezyonlarda histolojik olarak yüzeysel çok katlı yassı epitelde akantoz, papillomatöz ve nükleer büyüme, binükleasyon, nükleer membran düzensizlikleri ve hiperkromazinin izlendiği koilositotik değişiklikler yaygındır (1).

Kondiloma akuminatumun histolojik görünümü Şekil 2.5' de gösterilmektedir (15).



**Şekil 2.5.** Kondiloma akuminatumun histolojik görünümü

#### **2.4.3.2. Skuamöz Papillom**

Genellikle genç ve orta yaşlı doğurganlık çağındaki kadınlarda tip 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV tipleriyle oluşan enfeksiyona sekonder olarak gelişen lezyonlardır (14). Bu lezyonlar genellikle soliterdir ancak gebelik döneminde görülenler multipl olabilirler (12).

Histolojik olarak lamina propriaya uzanım gösteren proliferatif çok katlı yassı epitel tabakası ile çevrili papillomatöz lezyonlardır. Bu lezyonlar bazen inverted olup, yüzeyden kabarık görülmez. Lezyonların bir kısmının epitelinde koilositotik değişiklikler mevcuttur (14).

#### **2.4.3.3. Fibroepitelyal Polip**

Belirgin fibrovasküler stroması bulunan skuamöz epitel ile döşeli polipoid kitlelerdir. Bu lezyonların etyolojisinde HPV enfeksiyonunun rolü bulunmamaktadır.

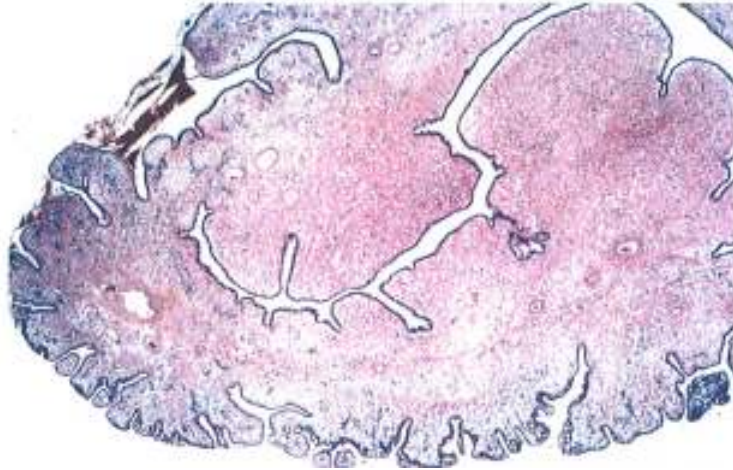
Kitlelerin çoğu soliterdir. Papiller yapıların ve hiperplastik epitelin bulunmayışıyla papillomdan ayırt edilebilirler (11).

#### 2.4.4. Benign Glandüler Lezyonlar

##### 2.4.4.1. Endoservikal Polip

Büyük bir kısmı perimenapozal ve postmenapozal dönemde (4–6.dekad) görülen en sık servikal neoplazilerdir. Serviksde lokalize poliplerin orijini endoservikal, ektoservikal ve endometrial olabilir. Endoservikal polipler genellikle kronik inflamatuvar değişiklikler sonucunda geliştiğinden gerçek neoplazmlar olarak kabul edilmezler. Polipler birkaç mm'den 5 cm' e kadar değişen boyutlarda görülebilmelerine rağmen genellikle 1 cm' in altındadırlar (12).

Histolojik olarak; ödemli, inflame ve fibrotik stroma içinde dilate endoservikal glandüler ve belirgin vasküler yapılardan oluşurlar. Poliplerin yüzeyini örten epitelde genellikle skuamöz metaplazi görülür. Morfolojik olarak polibi oluşturan komponentlerden biri diğerlerine göre daha baskın olabilir. Vasküler yapıların baskın olduğu poliplere “vasküler polip” denir. Polip zemininden karsinom gelişme insidansı oldukça düşüktür (4,11).



**Şekil 2.6.** Endoservikal polip' in mikroskopik görünüşü ( 11)

#### **2.4.4.2. Naboth Kistleri**

Serviksin herhangi bir lokalizasyonunda görülebilen oldukça sık karşılaşılan kistik benign lezyondur. Endoservikal glandüler yapıların ostiumlarının inflamasyona sekonder olarak tıkanması sonucu oluşurlar. Histolojik olarak tek katlı basıklaşmış müsin üreten epitelle döşelidir. Bazen serviks duvarının derinlerine kadar uzanabilir ve bu durum yanlışlıkla malignite olarak değerlendirilir. Bu lezyonlara inklüzyon kistleri de denir (11, 13).

#### **2.4.4.3. Adenomlar**

Müsküler ve fibröz doku içeren serviks fibroadenomlarıdır. Bu lezyonlar oldukça nadir görülürler (4).

#### **2.4.4.4. Tunnel Cluster**

ilk olarak Fluhmann tarafından tanımlanan bu lezyon; endoservikal glandların lokalize proliferasyonu sonucu oluşan benign bir lezyondur (13). İki tip tunnel cluster tanımlanmıştır: Tip A olarak bilinen birinci tipi, aralarında kistik yapıların bulunmadığı glandüler yapılardan oluşur. Tip B olarak bilinen ikinci tipi ise kistik genişlemiş endoservikal glandlardan oluşur. Glandlar basıklaşmış veya küboidal epitelle döşelidir. Bu lezyon benign bir oluşum olmasına rağmen adenokarsinom veya hiperplazi ile karıştırılabilir. Ancak bu lezyonlarda nükleer atipi ve mitoz yoktur (12, 4).



#### **2.4.4.5. Mikroglandüler Hiperplazi**

Servikal glandların proliferasyonu sonucunda meydana gelir. Bu lezyon sıklıkla oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda veya gebelerde görülür. Histolojik olarak atipinin çok az olduğu veya görülmediği basıklaşmış tek katlı epitelle döşelidir. Lezyona skuamöz metaplazi eşlik edebilir. İmmunohistokimyasal (İHK) olarak karsinoembriyjenik antijen (CEA) ile pozitif olarak boyanırlar. Endoservikal adenokarsinomdan ayırımı yapılmalıdır (13,4).

#### **2.4.4.6. Arias-Stella Reaksiyonu**

Gebelerde ve postpartum hastalarda görülür. Glandlar dilatedir. Büyümüş hiperkromatik nükleuslu, lümene doğru kabarıklık gösteren sitoplazmaya sahip hücrelerle döşelidirler(12).

#### **2.4.4.7. Diffüz Laminar Endoservikal Glandüler Hiperplazi**

Genellikle servikal duvarın iç 1/3' ünde görülen non-neoplastik bir lezyondur. Bu lezyon iyi diferansiye, düzenli yapıda ve orta büyüklükte endoservikal glandlardan oluşur. Lezyon kendisini çevreleyen stromadan belirgin sınırlarla ayrılır ve kronik inflamasyon bulguları lezyona eşlik eder (13).

#### **2.4.4.8. Lobüler Endoservikal Glandüler Hiperplazi**

Santral yerleşimli büyük bir glandın çevresinde, küçük-orta büyüklükte lobuler proliferasyon gösteren glandlarla karakterize bir lezyondur (13).

#### **2.4.4.9. Mezonefrik Duktus Kalıntıları**

Mezonefrik duktus kalıntıları, sıklıkla serviks yan duvarının derin kısmında görülür. Müsin veya glikojen içermeyen tek katlı alçak küboidal epitel ile döşeli küçük, oval tübül kümelerinden oluşur. Genellikle tübüllerin lümeninde PAS pozitif homojen eozinofilik materyal mevcuttur (14).

#### **2.4.5. Benign Mezenkimal Tümörler**

Serviks epitel altı lamina propriadan köken alan nadir görülen mezenkimal tümörlerdir. Bunlar; leiomyom, hemanjiom, rabdomyom, nörom, nörofibrom ve lipomlardır (4).

#### **2.5. Serviks Tümörleri**

Serviks tümörleri dünya sağlık örgütü (WHO)' ne göre epitelyal, mezenkimal, mikst ve nadir görülen tümörler olarak sınıflandırılır. Epitelyal tümörler; SCC, adenokarsinom ve diğer epitelyal tümörler olmak üzere 3 grupta incelenir (1).

#### **Tablo 2. 1. Serviks tümörlerinin histopatolojik sınıflaması (WHO 2002)**

##### **I- Epitelyal tümörler**

##### **A. Skuamöz tümörler ve prekürsör lezyonlar**

##### **1. Benign skuamöz hücreli lezyonlar**

—Kondiloma akuminatum

—Skvamöz papillom

—Fibroepitelyal polip

## 2. CIN

—CIN III /Karsinoma in situ

## 3. Mikroinvaziv SCC

## 4. SCC, Non spesifik

— Keratinize

— Non-keratinize

— Bazaloid

— Verrüköz

— Warty

— Papiller

— Lenfoepitelyoma benzeri

— Skvamötransizyonel

## B. Glandüler tümörler ve prekürsör lezyonlar

### 1. Benign glandüler lezyonlar

— Müllerian papillom

— Endoservikal polip

### 2. Glandüler displazi

### 3. Adenokarsinoma in situ

### 4. Minimal invaziv adenokarsinom

### 5. Adenokarsinom

— Müsinöz adenokarsinom

Endoservikal

İntestinal

Taşlı yüzük hücreli

Minimal deviasyonlu

Villoglandüler

- Endometroid adenokarsinom
- Clear cell adenokarsinom
- Seröz adenokarsinom
- Mezonefrik adenokarsinom

C. Diğer epitelyal tümörler

1. Adenoskuamöz karsinom
2. Glassy hücreli karsinom
3. Adenoid kistik karsinom
4. Adenoid bazal karsinom
5. Nöroendokrin tümörler
  - Karsinoid
  - Atipik karsinoid
  - Küçük hücreli karsinom
  - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
6. İndiferansiye karsinom

**II- Mezenkimal tümör ve tümör benzeri durumlar**

1. Leiomyosarkom
2. Low grade endometroid stromal sarkom
3. İndiferansiye endoservikal sarkom
4. Botroid sarkom
5. Alveoler soft part sarkom
6. Anjiosarkom
7. Malign periferel sinir kılıfı tümörü
8. Leiomyom

9. Genital rabdomyom
10. Postoperatif spindle cell nodül

### **III-Epitelial ve mezenkimal mikst tümörler**

1. Karsinosarkom (Malign müllerian mikst tümör, metaplastik karsinom)
2. Adenosarkom
3. Wilms tümör
4. Adenofibrom
5. Adenomyom

### **IV-Melanositik tümörler**

1. Malign melanom
2. Blue nevüs

### **V-Çeşitli tümörler**

- Germ hücreli tümörler
1. Yolk sac tümörü
  2. Dermoid kist
  3. Matür kistik teratom

### **VI-Lenfoid ve hematopoetik tümörler**

1. Malign lenfoma(Spesifik tip)
2. Lösemi(Spesifik tip)

### **VII-Sekonder tümörler**

## **2.6. Servikal İntraepitelial Neoplaziler**

CIN lezyonları, bir ucunda hafif displazinin diğer ucunda karsinoma in situ bulunmuş neoplazi grubudur. Bu lezyonlar, sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda görülürler. CIN, aşırı hücreli proliferasyon, maturasyon kaybı ve sitolojik atipi ile karakterizedir. Hücrelerde mitoz oranı artmıştır. Bu lezyonlarda görülen atipik sitolojik değişiklikler; nükleusda büyüme, hiperkromazi, pleomorfizm ve düzensiz kromatin dağılımıdır. CIN lezyonlarının tamamında bazal membran korunmuş olmakla birlikte invaziv karsinoma dönüşüm potansiyeli her aşamada vardır (4).

Amerika’da yapılan bir tarama çalışmasında 15 yaşından itibaren kadınlar 19 yıl boyunca takip edilmiş ve CIN insidans 12/100.000 olarak saptanmıştır. 34–39 yař grubunda insidans hızla yükselerek 86/100.000 ‘ ya ulaşmıştır. Bu oran 85 yaşındaki kadınlarda 8,2/100.000 ‘ye dūřmūřtır (10).

### **2.6.1. Tarihçe ve Terminoloji**

Servikal preinvaziv lezyonlar ilk olarak 1886 yılında Sir John Williams tarafından tanımlanmıştır. 1900 yılında Cullen non-invaziv epitelyal lezyonların histolojik özelliklerini daha iyi tanımlanmış ve sitolojik olarak invaziv karsinom ile benzerliğini göstermiştir. İlk olarak Schottlander ve Kremauner tarafından kullanılan karsinoma in situ terimi, 1930’ lu yıllarda Broder tarafından tekrardan kullanılmaya başlanmıştır (4)

Karsinoma in situ ile invaziv karsinom arasındaki yakın ilişki, aralarında Smith, Pemberton ve Galvin’ nin bulunduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir. Uzun dōnem takibi yapılan çalışmalarda, tedavi edilmeyen karsinoma in situ vakalarının bir sūre sonra invaziv SCC’ ya dōnūřtūđu izlenmiştir. Bunun sonucu olarak karsinoma in situ, invaziv SCC’ un prekūrsōr lezyonu olarak kabul edilmiştir. Karsinom gelişmeden prekūrsōr lezyonların tanınıp tedavi edilmesi amacıyla sitoloji temelli tarama programları başlatılmıştır. Çok sayıda kadın servikal hastalıklar açısından taranmıştır ve tarama yapılan kadınlarda karsinoma in situdan daha az ciddi servikal epitelyal lezyonlar saptanmıştır (4).

Bin dokuz yūz elli altı yılında Reagen ve ark. normal servikal epitel ile karsinoma in situ arasındaki servikal anomaliler için “displazi” teriminin kullanılmasını önermiřlerdir. Displazi dokularda yapısal ve sitolojik anomalilerin izlendiđi geliřim bozukluđu olarak tarif edilmektedir (4,11). Reagen bu terimi, anormal skuamōz hūcre proliferasyonu için kullanmıřtır. Anormal skuamōz hūcre proliferasyonunda deđiřen derecelerde nūkleer atipi, hūcresel polarite kaybı, nūkleositoplazmik oranda artma gibi hūcresel deđiřiklikler mevcuttur. Displastik deđiřikliklerin derecesine gōre lezyonlar hafif, orta ve ađır olarak adlandırılmıřtır (4).

Bin dokuz yüz altmış bir yılında 1. Uluslararası Eksfoliatif Sitoloji Kongresi' nde serviks lezyonları histolojik terminoloji komitesi displaziyi, "skuamöz yüzey epitelinin karsinoma in situ dışındaki tüm diferansiyasyon bozuklukları" olarak tanımlamışlardır (16). Aynı komite, karsinoma in situyu ise "epitelin tüm tabakalarında ve/veya servikal glandlarda diferansiyasyonun izlenmediği, displastik hücrelerin bulunduğu ancak invazyonun görülmediği lezyonlar" olarak tanımlamıştır. Karsinoma in situyunun tedavi edilmediği durumlarda yüksek oranda invaziv karsinoma dönüşebildiğini ancak, displazinin ise tedavi edilmese dahi regrese veya persiste olabileceği yada çok nadir olarak karsinoma in situya ilerleyen, ancak karsinomun prekürsörü olmayan bir lezyon olduğu kabul edilmiştir. Bunun sonucunda, şimdiki yaygın görüşün aksine, displazi ve karsinoma in situ gidişatları iki farklı lezyon olarak değerlendirilmiş ve aynı komite karsinoma in situyu invazyon görülmezsizin yüzey epitelinin tüm katlarında maturasyon kaybı gösteren neoplastik hücrelerin varlığı olarak tanımlamıştır (4, 10).

Tanımlanmış biyolojik çalışmaların temelinde, displazi ve karsinoma in situyunun süregelen bir lezyonun farklı basamaklarını teşkil ettiğini düşünen Richart, 1967 yılında CIN terimini önermiştir. Bu terminolojiye göre, karsinom prekürsörleri CIN I, CIN II ve CIN III olmak üzere üç grupta incelenmiştir (10, 12). Yirminci yüzyılın ortalarında öne sürülen bu terminolojinin geçerliliği günümüze kadar korunmuş olup halen kullanılmaktadır. Ancak araştırmacıların bir kısmı, özellikle CIN I ve CIN II lezyonlarının regrese olabileceğinden ve bunların bir kısmının reaktif olayların sonucunda geliştiği için CIN terminolojisi yerine "Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (SIL)" terminolojisinin kullanmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (17).

Bu nedenle daha sonraları displazi/karsinoma in situ terminolojisine karşılık gelen Bethesda sınıflaması önerilmiştir. Bu sınıflamaya göre skuamöz intraepitelyal lezyon, displazinin şiddetine göre "Low Grade Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL)" ve "High Grade Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HSIL)" olarak iki gruba ayrılmıştır. LSIL, üçlü sistemde CIN I ve HPV etkili koilositotik değişikliklere karşılık gelirken HSIL, CIN II ve CIN III lezyonlara karşılık gelmektedir. İki sınıflama sistemi tablo 2.2' de gösterilmiştir (18).

**Tablo 2. 2.** Servikal lezyonların CIN ve Bethesda sınıflama sistemine göre karşılaştırması

Displazi Derecesi	CIN	Bethesda Sistemi
Normal	Normal	Normal
Hafif displazi	CIN I	LSIL
Orta displazi	CIN II	HSIL
Şiddetli displazi	CIN III	
Karsinoma in situ	CIN III	
Karsinom	Karsinom	Karsinom

Kısacası CIN'lerin tanısında değerlendirilmesi gereken histolojik özellikler şöyledir (19):

- 1- Maturasyon (diferansiyasyon, stratifikasyon)
  - a) var veya yok
  - b) atipik epitelin diferansiyasyon gösteren epitele oranı
- 2- Nükleer değişiklikler
  - a) nükleo- sitoplazmik oran
  - b) hiperkromazi
  - c) nükleer pleomorfizm ve nükleer kontür düzensizliği
- 3- mitoz
  - a) sayısı
  - b) epitelde görüldüğü tabaka
  - c) anormal mitoz varlığı

İntraepitelyal neoplazilerin basitçe derecelendirilmesi; atipik hücrelerin epitelin tamamına oranının ne olduğuna, epitelyal maturasyonun progresif kaybına bağlı olarak yapılır. Bu parametreler sonucunda, CIN'ler 3 kategoride ele alınır. Kabaca CIN I lezyonlarda neoplastik hücreler epitelin alt 1/3' ünü, CIN II lezyonlarda neoplastik hücreler epitelin alt 2/3' ünü ve CIN III lezyonlarda neoplastik hücreler epitelin tamamını veya tamamına yakınını oluştururlar (13).



### **2.6.2. Servikal İntreepitelyal Neoplazi I**

CIN I lezyonlarında, atipik hücre proliferasyonu skuamöz epitelin alt 1/3 kısmında görülür. Üst 2/3 kısmında maturasyon mevcuttur. Epitel hücrelerinde HPV' ye bağlı meydana gelen sitopatik anomaliler görülür. Mitoz alt 1/3' de görülse de oldukça az sayıdadır. Atipik mitotik figür nadir olarak saptanabilir. Makroskopik olarak, kabarık veya maküler görünümde olabilirler. CIN lezyonlarının atipik hücrelerinde çok fazla sayıda papilloma virus nükleik asidi mevcuttur. Genellikle kabarık lezyonlar düşük riskli HPV' larını, düz lezyonlar ise yüksek riskli HPV' larını taşırlar (1,12). Bu lezyonların histolojik tanısında gözlemciler arasında belirgin farklılıklar görülebilir. CIN I lezyonlarında histopatolojik olarak diskeratozis multinükleasyon, nükleer hiperkromazi, nükleer kontur düzensizliği, nükleo-sitoplazmik oranın artması gibi HPV' ye bağlı sitonükleer anomaliler mevcuttur. Bu lezyonları, glikojenize skuamöz epitelden ve inflamasyon sonucunda meydana gelen koilositotik benzeri reaktif epitelden ayırt etmek gereklidir (20).

### **2.6.3. Servikal İntreepitelyal Neoplazi II**

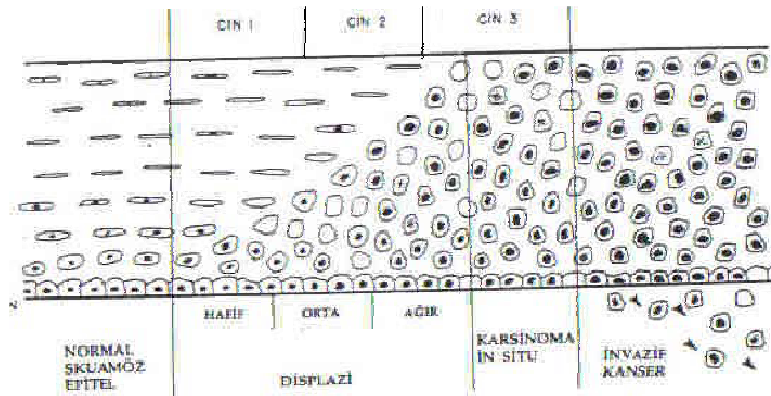
CIN II lezyonlarında, atipik hücre proliferasyonu skuamöz epitelin alt 2/3 kısmında görülür. Sitoplazmik maturasyon azalmış ve sitoplazma sınırları daha az belirgin hale gelmiştir. Bu lezyonlarda nükleer hiperkromazi, nükleer kontur düzensizliği, nükleo-sitoplazmik oranın artması gibi sitonükleer anomaliler CIN I lezyonlarına göre daha belirgindir. Mitoz sayısı artmış olup az sayıda atipik mitotik figür epitelin alt 2/3'ünde görülebilir. Epitelin üst yarısında skuamöz maturasyon mevcuttur (4).

#### 2.6.4. Servikal İnterapitelial Neoplazi III

CIN III lezyonlarında, atipik hücre proliferasyonu skuamöz epitelin 2/3 kısmından daha fazlasında veya tamamında mevcuttur. Atipik değişiklikler epitelin tamamında görülüyorsa ve maturasyon izlenmiyorsa bu lezyonlara “karsinoma in situ” denir. Yüzeyinde keratinizasyon görülebilir. Polarite kaybı önemli bir özelliktir. Nükleer büyüme (nükleo/sitoplazmik oranda artma), nükleer kontür düzensizliği ve kromatin yapısında kabalaşma oldukça belirgindir. Sitoplazmik maturasyon kaybı belirgindir. Mitoz çok sayıda ve herhangi bir seviyede görülebilir ve bunların bir kısmı atipiktir. CIN II ve CIN III lezyonlarının yüzeyinde anormal nükleuslu horizontal yerleşimli parakeratotik hücreler bulunabilir (1,21). CIN II ve CIN III lezyonları; reaktif/inflamatuvar değişikliklerden, bazal hücre hiperplazisinden, transizyonel hücre metaplazisinden, immatür skuamöz metaplaziden ve skuamöz atrofiden ayırt edilmelidir (20).

CIN II ve III lezyonların çoğunluğu serviksin arka duvarında görülürler, lateral duvar en az tutulan kısımdır. Ancak sağ ve sol tarafta görülme sıklığı eşittir (22).

Kondilomlar dahil CIN I lezyonlarının büyük bir kısmı ilerleme göstermezler. Yüksek dereceli olan CIN II ve III lezyonları, bir kısmı regrese olsa bile, büyük olasılıkla invaziv kansere ilerleme riski taşırlar. Fakat hangi lezyonun regresyona hangi lezyonun progresyona ilerleyeceği veya persiste olacağını önceden belirlemek pek mümkün değildir (23). Servikal karsinomların bütün lezyonları kondilom veya CIN I olarak başlamazlar, neoplastik sürece herhangi bir basamaktan katılabilirler (10,11). Şekil 2.7. de CIN'lerin karsinoma ilerleme aşamaları şematize edilmektedir (23).



Şekil 2.7. CIN'lerin karsinoma ilerleme aşamaları

CIN I lezyonlarının % 80' den fazlasında yüksek riskli HPV' nin saptanmasına rağmen gerileme % 80–90 oranında görülmektedir. Ancak CIN I lezyonların yaklaşık olarak % 10' nunda CIN II ve III' e progresyon ve % 1' inde invaziv karsinoma ilerleme görülür. CIN II lezyonlarının yaklaşık olarak % 40 kadarı iki yıl içinde regrese olurlar ancak, HPV tip 16 nedeniyle oluşan CIN II' ler diğer yüksek riskli HPV nedeniyle oluşan lezyonlardan daha az regrese olurlar. CIN III lezyonları ise % 12 oranında progresyona uğrayarak invaziv karsinoma ilerler (4).

**Tablo 2.3.** Tedavi edilmeyen CIN lezyonlarının regresyon, persistan ve progresyon oranları (23)

Lezyon	Regresyon Oranı	Persistan Oranı	Progresyon Oranı
CIN I	%60	%30	%10
CIN II	%40	%40	%20
CIN III	%33	%56	%12

## 2.7. Skuamöz Hücreli Karsinom

Serviksin SCC' u, birçok ülkede kadın genital sisteminin en yaygın görülen malign tümördür. Her yaşta görülebilir ve ortalama görülme yaşı 51,4' dür. Yetmiş beş yaş sonrası SCC görülme sıklığı 25 yaş öncesine göre üç kat fazladır. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda yaş ortalamasının düştüğü görülmüştür. Bu durum, erken yaşta cinsel aktivitenin başlaması ve etkin sitolojik tarama yöntemlerinin artmasıyla ilişkilidir. Servikal kanser, gerek virütik sebebi iyi bilindiğinden (HPV), gerekse seyri yavaş olduğundan en iyi anlaşılabilir neoplazmlardan biridir (4,11).

### 2.7.1. Epidemiyoloji

Serviks karsinomu kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Kadınlarda görülen tüm malignitelerin %10–15' ini oluşturur (24).

Birçok gelişmiş ülkede servikal tarama programlarının etkinleştirilmesini takiben son 30–40 yıl içinde serviks karsinomu tanısı azalmıştır. Bununla birlikte birçok ülkede 45 yaş altı kadınlarda mortalite oranı aynı düzeyde kalmış veya artmıştır. Serviks karsinomu kadınlarda karsinom ilişkili ölümlerin ikinci major nedenidir (1,2).

### 2.7.2. İnsidans

Dünyada her yıl yaklaşık 465.000–500.000 kadın serviks karsinomuna yakalanmakta ve 300.000' nin üzerinde kadın bu hastalıktan ölmektedir. Türkiye'ye ait ayrıntılı bir çalışma bulunmamasına rağmen, elde edilen verilere göre, serviks karsinomu kadınlarda ölümlere neden olan karsinomlar arasında 7. sırayı almaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı' nın 1999'daki verilerine göre kadın genital sistemine ait kanserlerin içinde serviks karsinomu ilk sırayı almaktadır. Globokan 2002 verilerine göre Türkiye'de serviks kanseri sıklığı 100.000' de 4,5 olup, kadınlar arasında mortalite oranına göre 7. sıradadır (17,25).

American III. National Cancer Survey'indeki verileri göz önünde bulundurarak yapılan bir çalışmada serviks SCC hastalarının karsinoma in situ hastalarına göre 15,6 yıl daha yaşlı olduğunu bildirilmiştir. Aradaki bu 10–15 yıllık fark CIN' nin servikal invaziv kansere ilerleme süresidir. Yaşam boyu serviks karsinomuna yakalanma riski tablo 2.4. 'de gösterilmiştir (10).

**Tablo 2.4.** Servikal karsinomun yaşam boyu gelişme riski

Kontrolleri hiç yapılmamış kadınlar	1/100
20 yıl boyunca tedavi edilmemiş HSIL	1/3
LSIL ve izlem	1/500
CIN' in(tüm dereceleri) tedavi sonrası	1/250

### 2.7.3. Etyoloji

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma sonucunda, servikal karsinom ve prekürsör lezyonlarının gelişmesinde başta cinsel yolla bulaşan hastalıklar olmak üzere birçok risk faktörünün olduğu saptanmıştır (1,13):

İlk cinsel ilişkinin erken yaşta olması ( özellikle 16 yaş altı)

Human Papillomavirus

Diğer cinsel yolla bulaşan ajanlar (Chlamidya Trachomatis, Herpes Simplex Virus tip2)

Erken yaşta doğum yapma

Çok eşlilik

Artmış parite

Çok sayıda cinsel eşi bulunan erkek eş

Düşük sosyo-ekonomik düzey

Kötü hijyen ve sigara

Siyah ırk

Beslenme bozukluğu ( Vitamin C,A ve folat eksikliği)

Oral kontraseptif kullanımı

HIV pozitifliği

İmmun supresyon

Bu faktörler tek tek incelendiğinde aslında çoğunun birbiriyle ilişkili ve iç içe olduğu dikkati çekmektedir (26).

Serviks karsinomu için ilk tanımlanan risk faktörlerinden biri doğurganlıktır. Term gebelik oranları arttıkça karsinom riskide doğru orantılı olarak artmaktadır. İlk gebelik yaşına bakıldığında 25 yaşın altında riskin arttığı, özellikle 16–18 yaşlarında çok daha belirgin arttığı görülmüştür (17).

Sigara kullanmaya bağlı asıl nedenin ne olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak sigara içimi nedeniyle serviks kanseri riskinin kontrol grubuna kıyasla 2–3 kat arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. HPV enfeksiyonu ile birlikte

sigara kullanımının CIN II, III gelişiminde birbirlerinin etkilerini arttırdığı düşünülmektedir (26).

Herpes Simplex Virus tip 2, invaziv SCC ve/veya adenokarsinomların yaklaşık olarak yarısında serolojik incelemelerle tespit edilmektedir (4).

HIV pozitif hastalarda, AIDS tanısının konulabilmesi için, serviks karsinomu bir parametre olarak kullanılmaktadır. HIV enfeksiyonu nedeniyle meydana gelen immun yetmezlik, karsinojenik süreci hızlandırmaktadır (17).

Progesteron hormonu ve glukokortikoidlerin, HPV enfeksiyonunu aktive ederek serviks karsinomunun etyolojisinde rol aldığı düşünülür. OKS kullanımı ile serviks karsinomu gelişme riski arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada 12.531 servikal kanser olgusu 5, 5–9, 10 yıl ve daha uzun süreli OKS kullanımı değerlendirilmiş ve riskin sırasıyla 1, 1, 1,6 ve 2,2 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan farklı bir çalışmada 10 yıldır OKS kullanan 20–30 yaşları arasındaki kadınlarda risk oranı gelişmiş ülkelerde 1000' de 3,8- 4,5 iken gelişmekte olan ülkelerde 1000' de 7,3- 8,3 olarak bulunmuştur (17).

Günümüzde doğurganlık çağı süresince genç kadınların yaklaşık olarak % 75' inin bir veya daha çok HPV tipi ile enfekte olması ve servikal skuamöz hücreli kanserlerin % 95' inden fazlasında ve adenokarsinomların % 90' nında hibridizasyon yöntemleri ile HPV DNA' sının saptanması nedeniyle etyolojik faktörlerden en önemlisi HPV enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Yukarıda belirtilen ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması, çok eşlilik, çok sayıda cinsel eşi bulunan erkek eş, düşük sosyo-ekonomik düzey gibi çoğu etyolojik faktörün ise HPV enfeksiyonu gelişmesine zemin hazırlayıcı faktörler olduğu kabul edilmektedir (27).

#### **2.7.4. Patogenez**

Geçmişte cinsel yolla bulaşan Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoea, Gardnerella Vaginalis, Mycoplasma Hominis, Trichomonas Vaginalis ve Cytomegalovirus gibi ajanların etyolojide önemli rol aldığı düşünülse de son yüzyıl içinde yapılan çalışmalar servikal onkogeneizde en önemli etyolojik ajanın Human

papilloma virus (HPV) olduğunu göstermiştir (1,4,14). HPV, ayrıca vulvar kondiloma akuminatum, vulvar ve vajinal SCC' da da izole edilmiştir (11,12).

Human papilloma virusün onkojenik ajan olduğunu destekleyen diğer bulgular:

- HPV DNA' sı serviks karsinom ve CIN' lerin yaklaşık olarak % 95-99'unda saptanmıştır.
- Servikal kanserle ilişkili (yüksek riskli) HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ve kondiloma akuminatumla ilişkili olanlar (düşük riskli) HPV tipleri 6, 11, 42, 44 olarak tespit edilmiştir.
- İnvitro çalışmalarda yüksek riskli HPV'lerin hücrelere girdikten sonra nükleusa bağlandığını gösterilmiştir. Bu geçiş spesifik viral onkojenler olan E6 ve E7 genleri ile olur (12).

#### **2.7.4.1. Human Papillomavirus**

HPV, zarfsız, epiteliotrop 55 nm'lik ikozahedral kapsidi olan Papillomaviridae ailesinde yer alan DNA virüsleridir. Türe özgüllük gösterir ve sadece diferansiye skuamöz epitel hücrelerinde çoğalırlar. Bu virus ilk defa 1981 yılında Zur Hausen tarafından Harald zur Hausen laboratuvarında genital siğil lezyonunda saptanmış ve HPV ile servikal kanser ilişkisine değinilmiştir. Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar göstermektedir ki, tüm servikal karsinom olguları ve prekürsör intraepitelyal lezyonlar HPV'nin herhangi bir alt tipinden kaynaklanmaktadır (28).

HPV tanısı virusun üretilmesinin zorluğu nedeniyle virus DNA'sının gösterilmesi ile konulur. HPV' nin günümüzde tespit edilen 200'den fazla genotipi olup, enfeksiyonun lokalizasyonuna göre kutanöz ve mukozal tipler (ağız mukozası, özefagus, solunum sistemi, anogenital sistem) olmak üzere ikiye ayrılmakta; malignite ile ilişkisine göre de yüksek riskli ve düşük riskli tipler olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir (29, 30). Servikal karsinom açısından gelişim riski açısından HPV tipleri tablo 2.5' de gösterilmiştir.

**Tablo 2. 5.** Servikal karsinom gelişim riski açısından HPV tipleri(15)

Yüksek riskli HPV tipleri	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Orta riske sahip HPV tipleri	26, 53, 66
Düşük Riskli HPV tipleri	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Riski belirlenemeyen HPV tipleri	34, 57, 83

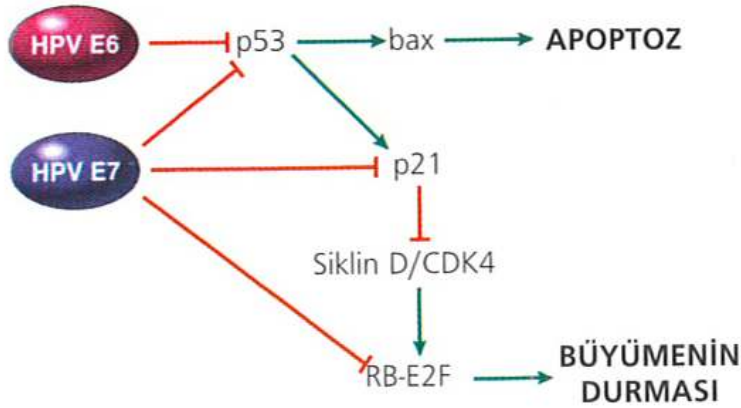
Sıklıkla HPV 6 ile 11'in etken olduğu enfeksiyonlar, düşük dereceli servikal lezyonların ve genital siğillerin oluşmasına neden olurlar. Tüm dünyada serviks kanseri vakalarının %55'inde HPV 16, %16'sında ise HPV 18 rol aldığı tespit edilmiştir. Yüksek riskli HPV tipleri, servikal kanserlerin ve onun öncüsü olarak kabul edilen prekanseröz, skuamöz intraepitelyal lezyonların %99,7'sinde tespit edilmektedir. Yüksek riskli HPV' lerinin karsinom gelişmesindeki rolü, ileri yaştaki (55–64) kadınlarda genç (25–34) kadınlara göre daha fazladır (31).

Viral genomda yedi erken (Early; E1-E7) ve iki geç (Late; L1-L2) proteinleri kodlayan açık zincir bölgeleri (Open Reading Frames; ORF) bulunur (10). E1-E7, DNA replikasyonunu, transkripsiyonunu ve hücrel transformasyonu düzenler (15). Majör kapsid proteini ( L1 ) ve minör kapsid proteini ( L2 ) olup, 72 kapsomerden oluşan ikozahedral kapsidi oluştururlar. L1 ve L2 proteinler spontan olarak ikozahedral kapsid yapısında bulunur ve virüs replikasyonunu tamamlayıp matürleştikten sonra epitelin en üst tabakasından epitel ile birlikte atılır (32).

Benign karakterli lezyonlarda, HPV DNA' sı enfekte hücrelerin nükleuslarında, ancak kromozomun dışında (entegre olmayan), yani epizomal olarak bulunmaktadır. Ancak ağır displazi ve karsinomlarda HPV-DNA'sının genellikle nükleusa entegre olduğu görülür. Saptanan bu bulgu, HPV DNA' sının entegrasyonunun malign transformasyonda önemli olduğunu göstermektedir. Viral DNA, entegrasyon sürecinde oldukça sabit bir alanda kesintiye uğrar. Bu alan genellikle viral genomun E1- E2 açık zincir bölgeleri içindedir. DNA' nın E2 bölgesi normalde E6 ve E7 viral genlerinin transkripsiyonunu engellediği için, kesintiye uğraması HPV 16 ve HPV 18' deki E6 ve E7 proteinlerinin aşırı ekspresyonuna yol açar. HPV' nin onkogenik potansiyeli, hücreleri ölümsüzleştiren ve transforme eden E6 ve E7 gen ürünleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle E6- E7' ye viral onkogenler de denir. Bu onkogenlerin epitel

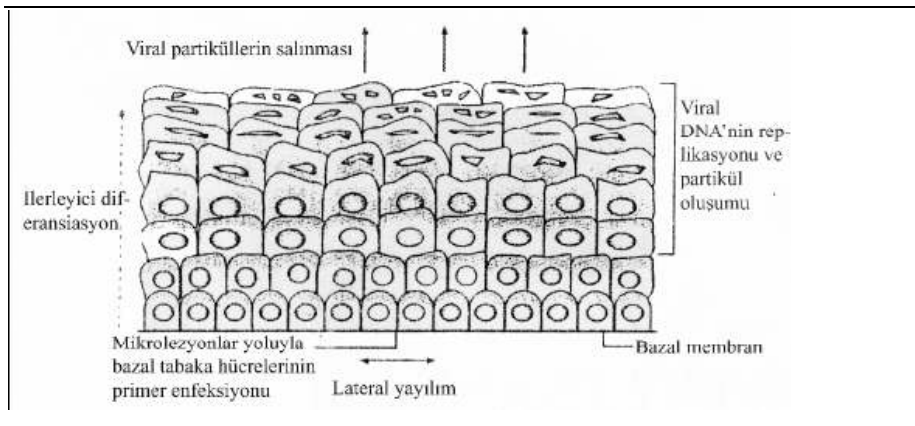


hücrelerinde ekspresyonu kromozomal değişikliğe ve kromozomal anöploidii indükler. E6 p53' e ve E7 ise RB' ye bağlanarak hücre siklusunu bozup hücre ölümü yollarını kesintiye uğratmaktadır. P53' ün en önemli rolü genomun bütünlüğünü bozmadan hücre siklusunun istirahat fazında kalmasına neden olmasıdır. Rb ise hücre siklusunda G1/S geçişinin kontrolünde rol alır. HPV' nin E6 ve E7 proteinlerinin hücre siklusuna etkileri şekil 2.8.' de görülmektedir (11). E7 onkogeni p53 dışında p21' i inaktive edebilir. Böylece, yüksek riskli HPV' lerdeki E6 ve E7 proteinleri hücre siklusunu düzenleyen iki önemli tümör süpresör proteinini etkisizleştirir ve büyük olasılıkla malignleşmeye neden olurlar (4).



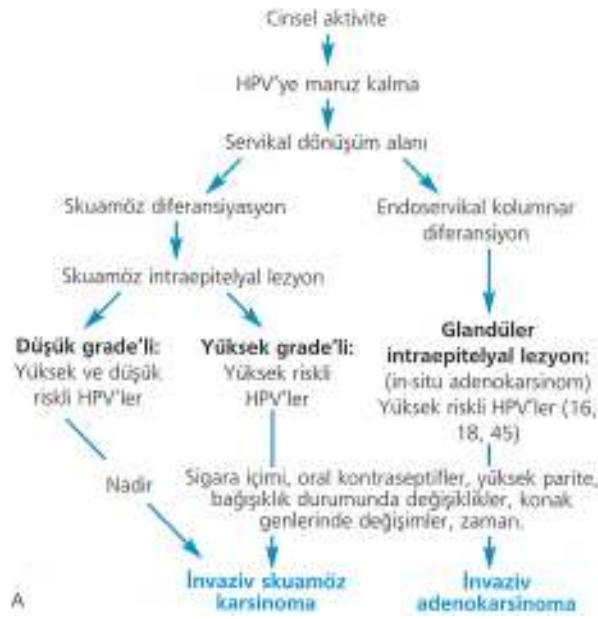
**Şekil 2.8.** HPV' nin E6 ve E7 proteinlerinin hücre siklusuna etkileri

HPV' u epitel hücreesindeki diferansiyasyonu kendi replikasyonu için kullanır. Enfeksiyon bazal tabakadaki parabazal hücrelerde başlar ve epizomal DNA replikasyonu meydana gelir. Viral çoğalma sonucunda, bazal tabaka dışındaki bütün skuamöz epitel tabakalarında aşırı bir proliferasyon ve sonuçta histomorfolojik olarak hiperplazi, parakeratoz ve hiperkeratoz ortaya çıkmaktadır (1,15).



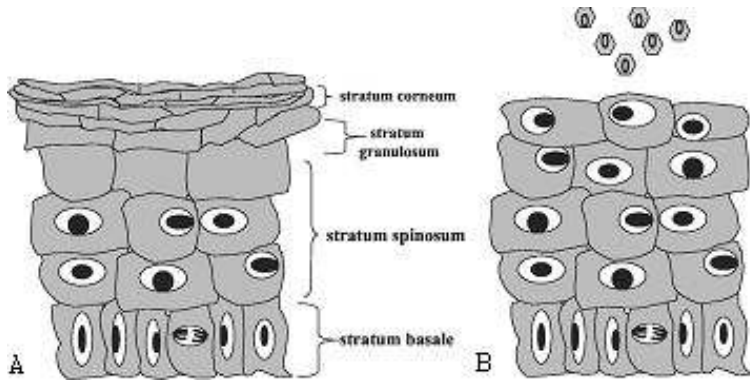
**Şekil 2.9.** HPV' nin yaşam döngüsü (16).

HPV tipi ile lezyonun diferansiyasyonu arasında kesin bir ilişki olmamakla birlikte, HPV 18' in glandüler diferansiyasyon gösteren karsinomlarda, HPV 16'nın ise skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinomlarda daha sık olduğu belirtilmektedir. Ayrıca HPV 18, servikal karsinomun genç yaşta, sık lenf nodu metastazı ile daha hızlı ve agresif seyredenlerinde, HPV tip 16'ya göre daha az sıklıkla saptanmıştır (33). HPV' nin rol aldığı serviks karsinomunun karsinogenez basamakları Şekil 2.10. da görülmektedir.



**Şekil 2.10.** Servikal karsinogenez basamakları (11)

HPV enfeksiyonun, ektoservikal çok katlı yassı epitelin süperfisiyal ve intermedier hücrelerinde meydana getirdiği sitopatik etkiye “koilositik değişiklikler = koilositozis” denir. Bu değişiklikler, sınırları düzensiz hiperkromatik nükleuslar, düzensiz kromatin dağılımı ve nükleus çevresinde sitoplazmanın berraklaşmasıyla oluşan belirgin perinükleer halo şeklinde görülür. Nükleus büyüklüğünde artış, binükleasyon ve multinükleasyon da koilositik atipinin özelliklerindedir. Koilositik hücrelerin bir kısmı kapsid antijenlerini veya HPV partiküllerini içerirler. Ancak bu durum viral maturasyonun tamamlanmış olduğunu göstermez (33).



**Şekil 2.11.** A. düzenli yapıda B. HPV ile enfekte ektoserviks epiteli (32)

SCC, servikal epitelde HPV etkisiyle veya etkisi olmadan metaplastik olayların anormal gelişimi ile başlayan, CIN I, II, III ve mikroinvaziv karsinoma ilerleyen bir sürecin sonunda meydana gelir (1,10).

İnvaziv SCC' lar, makroskopik olarak çeşitli şekillerde görülebilirler. Ancak genellikle iki majör görünüşten birine sahiptirler. Bunlardan birincisi, çevre mukozadan kabarık, mantar şeklinde ekzofitik görünümlü polipoid kitleler iken ikincisi ise çevre mukozayla aynı düzlemde infiltratif yayılan kitlelerdir. En sık rastlanan tip; çıplak gözle görülebilen polipoid lezyonlardır. Bu tümörlerin büyük bir kısmı transformasyon zonundan gelişirler (4,13).

### 2.7.5. Histopatoloji ve Histolojik Alt Tipler

Bu tümörler keratin üretimi ve neoplastik hücrelerin morfolojik özelliklerine göre; iyi diferansiye ( keratinize büyük hücreli), orta diferansiye ( non keratinize büyük hücreli) ve az diferansiye ( SCC'nin non keratinize küçük hücreli tip) olmak üzere üç grupta incelenir. Tüm görülen tümörlerin yaklaşık olarak % 60' ı orta derece diferansiyedir. Bunların dışında daha nadir olarak görülen alt tipler de mevcuttur (12,13,34).

### **2.7.5.1. Keratinize Skuamöz Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük, oval, irregüler ve sıklıkla kaba kromatinli hiperkromatik nükleuslu, geniş, eozinofilik veya bazen soluk sitoplazmalı atipik hücrelerden oluşur. Epitel hücre adalarının santralinde keratin incileri görülmesine rağmen bu tümörlerde tek hücre keratinizasyonu daha sık görülür. Santralinde keratin incisinin bulunduğu tümör adaları en az 25 hücreden oluşur (35). Bu histolojik tipin önemli bir diğer özelliği tümör adalarını oluşturan atipik epitel hücreleri arasında interselüler köprülerin bulunmasıdır. Ayrıca tümör hücrelerinde keratohyalin granülleri de görülür. Mitoz az sayıdadır ve genellikle tümör kitlesinin periferindedir (4,14).

### **2.7.5.2. Nonkeratinize Skuamöz Büyük Hücreli Karsinom**

Orta derecede diferansiye, keratinize tipe kıyasla daha kaba kromatinli, büyük irregüler nükleuslu, sitoplazması değişken büyüklükte atipik hücrelerden oluşur. Hücreler arası interselüler köprüler ve tek hücre keratinizasyonu görülebilse de keratin incileri yoktur. Mitoz iyi diferansiye tümörlerden daha çok sayıdadır (1,4,14). Genel olarak bu histolojik alt tip, keratinize büyük hücreli ve küçük hücreli SCC' den daha sık görülür ve daha iyi prognozludur (36).

### **2.7.5.3. Nonkeratinize Skuamöz Küçük Hücreli Karsinom**

Tümör, hiperkromatik oval nükleuslu, dar sitoplazmalı, bazal veya indiferansiye rezerv hücrelere benzer atipik hücrelerden oluşur. Atipik mitoz bu tipte oldukça yaygındır. Lenfosit, eozinofil, plazma hücresi ve makrofajlardan oluşan yoğun stromal inflamatuvar reaksiyon karakteristiktir. Genellikle yaygın lenfatik invazyon mevcuttur. Bu tümörler, SCC' un alttipi olmasına rağmen akciğer ve diğer

organların “küçük hücreli karsinom” larına oldukça benzerler. Yaklaşık olarak % 5 oranında görülür (4).

#### 2.7.5.4. Nadir Görülen Alt Tipler

**Bazaloid tip SCC;** dar sitoplazmalı, skuamöz epitelin bazal immatür hücrelerinden oluşan tümörlerdir. İmmatür bazaloid hücreler adalar ve kordonlar oluştururlar. Tek hücre keratinizasyonu görülebilir ancak keratin incisi yoktur. Yüzeyi ülser, infiltratif büyüme paterni gösteren nadir bir tümördür. Bu lezyonlar adenoid kistik karsinomun solid varyantından ve serviksin küçük hücreli karsinomundan ayırt edilmelidir (1,14).

**Verrüköz tip SCC;** iyi diferansiye nadir görülen bir tümördür. Bunlar, yüzeyinde hiperkeratoz ve parakeratozun bulunduğu siğil veya papillom benzeri büyüme paterni gösteren tümörlerdir (1). Tümörde atipi minimal olsada, belirgin invazyon alanları mevcuttur. Özellikle kondilomlardan ve büyük papillomlardan ayırt edilmelidirler. Etyolojisinde HPV enfeksiyonunun ve CIN lezyonlarının rolü non spesifik SCC' a göre daha azdır. Eksizyon ve radyoterapi sonrası lokal rekürrens oldukça sıktır (6,14,37).

**Warty (kondilomatöz) tip SCC;** papiller tarzda büyüme paterni vardır. Yüzeydeki epitelde HPV enfeksiyonuna bağlı koilositotik değişiklikler oldukça belirgindir (1).

**Papiller tip SCC;** konnektif bağ dokudan oluşan bir stroma ve onu çevreleyen atipik çok katlı yassı epitelde oluşan ince veya geniş papiller yapılar görülür. Bunları glandüler tip seröz papiller karsinomdan ayırt etmek gerekir. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür (1).

**Lenfoepitelyoma benzeri tip SCC;** lenfositten zengin inflamatuvar bir zeminde indiferansiye neoplastik hücre adalarının görüldüğü bir tümördür. Neoplastik hücreler nükleolu belirgin, uniform veziküler nükleuslu, hafif eozinofilik sitoplazmalıdır. Hücre sınırları tam olarak seçilemez (1,14).

**Skvamö-transizyonel tip SCC;** serviksin nadir görülen transizyonel hücreli karsinomudur. Tamamı transizyonel hücrelerden gelişebileceği gibi arada skuamöz elemanlarda bulunabilir. Papiller büyüme paterni gösterebilirler (14).

**Mikroinvaziv SCC;** bu terim ilk defa Mestwerdt tarafından önerilmiştir. Bu tümörlere aynı zamanda “erken stromal invazyonlu karsinom” ya da “süperfisiyal invaziv karsinom” da denir. Mikroinvaziv karsinom, stromal invazyon derinliği 5 mm’ yi horizontal yayılımı 7 mm’ yi geçmeyen invaziv karsinoma denir. Bu karsinomlar birden fazla odakta görülebilirler (38).

SCC’ ların histolojik alt tipleri tek başına görülebileceği gibi kombine olarakta görülebilir. Büyük hücreli ve küçük hücreli alt tiplerin kombinasyonundan “intermediate” tip ve keratinize ve nonkeratinize karsinomun kombinasyonundan “pleomorfik” tip karsinom meydana gelir (14).

#### **2.7.6. Gradeleme**

Serviksin invaziv SCC’ u, aşağıda anlatıldığı şekilde grade’ lenir (34).

1. Grade I, iyi diferansiye SCC: Tümör normal skuamöz epitele benzer atipik hücrelerden oluşmaktadır. Lezyonda konsantrik yapıda keratin incileri ve interselüler köprüler belirgindir. Hücrelerin nükleusları hafif derecede atipik, sitoplazmaları geniş ve eozinofiliktir. Nükleol belirsiz ve mitoz nadirdir.

2. Grade 2, orta diferansiye SCC: Sitoplazma genişliği orta derecededir ve pleomorfik nükleusu vardır. Keratin incileri ve tek hücre keratinizasyonu oldukça az sayıdadır. Mitoz kolaylıkla saptanabilir.

3. Grade 3, az diferansiye SCC: Tümör hücrelerinde nükleositoplazmik oranda artma, belirgin nükleer pleomorfizm ve çok sayıda mitoz görülür. Mitozun bir kısmı atipiktir. Keratin incileri yoktur. Nadiren tümör spindle şekilli hücrelerden oluşur.

### 2.7.7. Evreleme

Serviks karsinomu klinikte akciğer grafisi, intravenöz pyelogram, sistoskopi ve proktoskopi gibi tetkikler yapıldıktan sonra evrelendirilen tek jinekolojik karsinomdur. Bu tümörlerin evrelemesi Tümör, Rejyonel Lenf Nodu, Metastaz (TNM) veya International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sistemine göre yapılmaktadır. İki evreleme sistemi tablo 2.6.' da mevcuttur (1).

**Tablo 2. 6.** Serviks karsinomlarının TNM ve FIGO sınıflaması(WHO)

TNM	FIGO	TANIMLAMA
<b>T – Primer Tümör</b>		
<b>Tx</b>	-	Primer tümör tanımlanamıyor
<b>T0</b>	-	Primer tümör hakkında bilgi yok
<b>Tis</b>	<b>Evre 0</b>	Karsinoma in situ (Preinvaziv karsinom)
<b>T1</b>	<b>Evre I</b>	Tümör serviksde sınırlıdır.
T1a	Evre IA	Serviksin prelinik karsinomu(Mikroskopik inceleme ile tanı alan karsinom)
T1a1	Evre IA1	Stromal invazyon < 3 mm, horizontal yayılım <7 mm olan lezyonlar
T1a2	Evre IA2	Stromal invazyon >3 mm, <5mm, horizontal yayılım <7 mm olan lezyonlar
T1b	Evre IB	Klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük prelinik lezyonlar
T1b1	Evre IB1	Klinik olarak tespit edilen < 4cm lezyonlar
T1b2	Evre IB2	Klinik olarak tespit edilen > 4cm lezyonlar
<b>T2</b>	<b>Evre II</b>	Tümör serviksi aşmış ancak pelvis duvarına veya vajenin 1/3 alt kısmına ulaşmamıştır.
T2a	Evre IIA	Parametrial tutulum yok
T2b	Evre IIB	Parametrial tutulum var
<b>T3</b>	<b>Evre III</b>	Tümör pelvis duvarına, vajen alt 1/3'ünü tutmuştur, hidronefroz ve/veya böbrek

		yetmezliği bulguları vardır.
T3a	Evre IIIA	Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü tutulmuştur.
T3b	Evre IIIB	Tümör pelvis duvarına ulaşmış ve/veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbrek vardır.
<b>T4</b>	Evre IVA	Tümör gerçek pelvisi aşmış ve/veya mesane veya rektum mukoza tutulumu vardır.
<b>N- Rejyonel Lenf Nodu</b>		
NX	-	Lenf nodu belirlenemiyor.
N0	-	Lenf nodu metastazı yok.
N1	-	Lenf nodu metastazı var.
<b>M- Uzak Metastaz</b>		
MX	-	Uzak metastaz belirlenemiyor.
M0	-	Uzak metastaz yok.
M1	Evre IVB	Uzak metastaz var.

## 2. 7. 8. Prognoz

Serviks karsinomlarının prognozunu belirleyen birçok parametre vardır. Bunlar;

- ❖ Klinik stage (Evre): En önemli prognostik faktördür. Tümörler için en sık kullanılan evreleme sistemi FIGO tarafından geliştirilmiştir. FIGO sistemi klinik bir evrelemedir ve patolojik TNM evrelemesi sonrası yapılır.
- ❖ Lenf nodu tutulumu: Evreleme sisteminde kullanılan bir faktör olduğu için oldukça önemli bir parametredir. Lenf nodu tutulumunun pozitif olduğu vakalarda rekürrens olasılığı, negatif olanlara göre daha yüksektir ve ayrıca rekürrens sonrası survey lenf nodu negatif olanlardan çok daha düşüktür (24).
- ❖ Tutulan lenf nodunun büyüklüğü ve sayısı
- ❖ Primer tümörün büyüklüğü: Tümör çapı arttıkça lenf nodu metastazı insidansının artması nedeniyle, tümör büyüklüğü ile prognoz ters ilişkilidir.



- ❖ İnvazyonun derinliği: Evre IB tümörlerde invazyon derinliği servikal stromanın iç 1/3' ünde sınırlı ise survey % 98 iken derinlik dış 1/3' e kadar ilerleyince survey % 65' e düşmektedir.
- ❖ Parametrial tutulum : FIGO evreleme sisteminde kullanılan bir parametre olduğu için önemli bir faktördür. Özellikle evre IB ve IIA SCCda tümör hacmi, tümör invazyonunun derinliği, parametrial tutulum ve lenf nodu tutulumu oldukça önemlidir.
- ❖ Endometriuma uzanım: FIGO evrelemede önemli bir parametredir ve pozitifliği surveyi kısaltır.
- ❖ Vasküler invazyon: Kötü prognostik faktörlerden biridir. Ancak tümörün büyüklüğü ve invazyonun derinliğinden daha az önemli bir faktördür.
- ❖ Mikroskopik tip: Büyük hücreli nonkeratinize SCC en iyi prognoza sahip iken, küçük hücreli non keratinize tip SCC kötü prognozludur.
- ❖ Tümör çevresi dokuda stromal cevap olarak iltihabi infiltrasyon varlığı: Genellikle mononükleer bir infiltrasyon tümöre eşlik eder ancak eozinofil lökosit varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.
- ❖ Keratin profili: Yapılan immunohistokimyasal çalışma sonucunda keratin ekspresyonunun prognozla ilişkisi saptanamamıştır.
- ❖ Hücre proliferasyon indeksi: Bu parametre az diferansiye histolojik görünüş ve azalmış survey ile ilişkilidir.
- ❖ Anjiogenezis: Serviks karsinomlarında tümörün büyümesi, yayılımı, metastazı, surveyi ve tedaviye cevabı açısından oldukça önemlidir.
- ❖ HPV: Bazı çalışmalar HPV tipi ile prognoz arasında ilişki olduğunu göstermiştir. HPV 16 ve 18 kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.
- ❖ İmmunohistokimyasal bazı markerların (Ki-67, c-erb B2, p53, p21, bcl-2 gibi) aşırı ekspresyonu da kötü prognozla ilişkilidir (4,24).
- ❖ Hastanın yaşı: Genç yaştaki kadınlarda ortaya çıkan servikal karsinom kötü prognozla ilişkilidir. Rekürens oranı otuzbeş yaşından küçük kadınlarda daha yüksektir (24).
- ❖ DNA ploidy: İnvaziv karsinomların % 33–80' inde anöploid DNA dağılımı tespit edilmiştir.
- ❖ Ras geninin mutasyonu: Serviks SCC' ların % 66' ında Ha-ras gen mutasyonu ve heterozigotitesi saptanmıştır (4,13).

### **2.7.9. Tedavi ve Rekürrens**

Mikroinvaziv karsinomlarda organ koruyucu cerrahi girişimler, invaziv karsinomlarda ise radikal histerektomi-lenfadenektomi tercih edilir. İnvaziv karsinomlarda ayrıca postoperatif radyoterapi uygulanmaktadır. SCC' larda hormon replasman tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar, bu tedavinin survey üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. İnvaziv karsinomlarda tedavi sonrası rekürrens oranları genel olarak % 29–36 arasında değişmektedir. Rekürrenslerin çoğu primer tedaviden sonraki 2 yıl içinde görülür. FIGO evreleme sistemine göre evre I-IIA lezyonlarda rekürrens %10–15 oranında görülürken evre IIIB de rekürrens oranı % 40–45' e yükselmektedir. Rekürrens gelişimindeki majör risk faktörleri lenf nodu metastazı ve cerrahi sınırlarda lezyonun devam etmesidir. Daha düşük risk faktörleri stromal invazyonun derinliği, tümör hacminin büyüklüğü ve lenfovasküler invazyonun varlığıdır. Genel olarak evre IA serviks karsinomlarında beş yıllık survey % 95 -100, evre IB' de beş yıllık survey % 75–90 arasındadır. Evre III' de % 10–35, evre IV' de ise beş yıllık survey % 5' in altındadır (24,37).

## **2.8. Glandüler tümörler**

### **2.8.1. Adenokarsinom, Non Spesifik**

Serviksin ikinci sıklıkta (% 10–15) görülen invaziv tümörüdür. Endoservikal glandüler epitelden kaynaklanır. Tüm adenokarsinomların yaklaşık olarak yarısı ekzofitik, polipoid veya papiller kitlelerdir. Diğerleri ise nodüler veya ülserle görünümündedirler. En sık 4–5. dekatta görülür. SCC' da olduğu gibi bu tümörlerin etyolojisinde HPV' nin önemli rolü vardır. Vakaların % 50' sinden fazlasının CIN ve invaziv SCC' la ilişkili olduğu bilinmektedir. Prognozu SCC' dan daha kötüdür (1,11).

## **2.8.2. Müsinöz Adenokarsinom**

İntrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden gelişen karsinomlardır. Histopatolojik olarak birçok farklı şekillerde görülebilir (14).

### **2.8.2.1. Endoservikal Tip**

Müsinöz adenokarsinomların % 70 kadarını oluştururlar. Normal endoservikal epitele benzer bir epitelle döşeli kompleks yapıda atipik glandlardan oluşur. Papiller, kribriform, mikroglandüler büyüme paterni gösterebilirler (1).

### **2.8.2.2. İntestinal Tip**

Aralarında goblet hücrelerinin bulunduğu psödostratifiye kolumnar epitele döşeli atipik glandlardan oluşur. Kolonun intestinal tip adenokarsinomuna benzer. İntestinal değişiklik diffüz veya fokal olabilir (1).

### **2.8.2.3. Taşlı Yüzük Hücreli Tip**

Sadece taşlı yüzük hücrelerinden oluşan formu oldukça nadir görülür. Genellikle az diferansiye müsinöz adenokarsinom veya adenoskuamöz karsinomla birlikte dir. Metastatik taşlı yüzük hücreli tümörlerden ayırt edilmelidir (1,14).

#### **2.8.2.4. Minimal Deviasyonlu Adenokarsinom ( Adenoma Malignum)**

Nadir görülen iyi diferansiye müsinöz adenokarsinomdur. Atipik glandları normal glandlardan ayırt etmek oldukça güçtür. Genellikle müsinöz endoservikal epitelle döşeli büyüklükleri değişken, düzensiz dallanmalar gösteren glandlar izlenir. Tanıda en önemli kriter gelişigüzel yerleşmiş glandların serviks duvarının derinliklerine kadar ilerlemesi ve gland epitelinde mitozun görülmesidir. Vasküler ve perinöral invazyon sık görülür. Transmural ve/veya parametrial ve/veya myometrial tutulum vakaların % 40' ında mevcuttur. Stromada desmoplastik reaksiyon vardır. Bu lezyonların, diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi, lobüler endoservikal glandüler hiperplazi ve adenomyoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,13).

#### **2.8.2.5. Villoglandüler Tip**

Bu tümör genellikle genç bayanlarda görülür. Bir veya birkaç tabakalı iyi-orta diferansiye kolumnar epitelle döşeli kompleks dallanan papiller yapılardan ve glandlardan oluşur. Az miktarda müsin bulunabilir (1).

#### **2.8.2.6. Şeffaf Hücreli Tip**

Diethylstilbesterol maruziyet sonrası gelişen müsinöz adenokarsinomdur. Tübülökistik veya solid büyüme paterni gösterirler. Tümör hücreleri oval, atipik nükleuslu, glikojen içeriğinden dolayı şeffaf sitoplazmalıdır. Psammom cisimcikleri veya intraselüler hyalin görülebilir. Tümörde bulunan gland oranına göre gradeleme yapılır (14).

### **2.8.3. Endometroid Adenokarsinom**

Servikal adenokarsinomların % 30' unu oluştururlar. Endometriumun endometroid tipte adenokarsinoma benzerler. İntraselüler müsin ya çok az ya da hiç yoktur. Bu tümörü servikse uzanım gösteren endometrium karsinomundan ayırt etmek gerekir (1).

### **2.8.4. Seröz Adenokarsinom**

Over ve endometriumun seröz adenokarsinomuna benzer yapıdadır. Kompleks papiller yapılar ve psammom cisimcikleri bulunabilir (1,14).

### **2.8.5. Mezonefrik Adenokarsinom**

Mezonefrik kanal kalıntısından meydana gelir. Sıklıkla serviksin lateral ve posterior duvarında lokalizedir. Tüm adenokarsinomların % 3' ünü oluşturur. Genellikle iyi diferansiye tümörlerdir. Müsin içermeyen küboidal epitelle döşeli gland yapıları vardır. Glandların lümenlerinde eozinofilik, hyalin materyal mevcuttur. Solid, papiller, retiform veya duktal büyüme paterni de gösterebilirler (1,12).

## **2.9. Mikst Tümörler**

### **2.9.1. Adenoskuamöz Karsinom**

Bipotansiyel rezerv hücrelerden gelişen bir tümördür. Özellikle genç kadınlarda görülür. Etyolojisinde HPV 16 ve HPV 18' in önemli rol oynadığı

bilinmektedir. Prognozu oldukça kötüdür. Tümörün herhangi bir komponenti diğerine göre daha baskın olabilir ve buna bağlı olarak keratinizasyon veya müsin baskınlığı görülebilir (14).

## **2.10. Progesteron Reseptörü**

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu, onları düzenleyen intraselüler veya membran proteini niteliğindeki moleküldür. Progesteron reseptörü (PR) intraselüler protein olup, konsantrasyondaki değişimine bağlı olarak dolaşımdan hücre içine geçen progesteron hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluşturur. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, intranükleer hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir (13,39).

Alfa ve beta zincirlerinden oluşan PR' nün, hücre içinde nükleus ve sitoplazmada lokalize olduğu ve hücre proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir. PR, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yerleştiği gösterilir (40).

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere plevral soliter fibröz tümör, hepatoselüler karsinom ve menenjiom gibi bir grup neoplastik hastalıkta PR' nün prognostik önemi belirlenmiştir. PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (13,39,41).

## **2.11. C-erb B2 (HER2/neu, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2)**

HER2/neu olarak bilinen c-erbB2 hücre büyümesini kontrol eden, tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoproteinidir. Spesifik bir liganda sahip değildir ve bu proteini kodlayan gen 17. kromozomda bulunur. Çok sayıdaki büyüme faktörleri için koreseptör gibi davranır ve tirozin kinaz aktivitesi gösterir. C-erb B2

geninde nokta mutasyonları ile aminoasit değişikliği olmasıyla amplifikasyon geliştiği saptanmıştır. Aşırı eksprese olduğu zaman onkogen olarak kabul edilir (11,42). Epidermal growth faktörü reseptörünün prognostik önemi ilk defa 1987 yılında Slamon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bildirilmiştir (43). C-erb B2 (HER2/neu) onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemlerle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanma şeklinde gösterilebilir. Yapılan bazı çalışmalar, c-erb B2 onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun önemli bir mediyatörü olduğunu göstermektedirler. Bir diğer ölçüm yöntemi ise gen amplifikasyonunun flöresan insitu hibridizasyon ( FISH ) yöntemi kullanarak ölçülmesidir (39,13).

Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bir kısmında c-erb B2 ekspresyonu mevcuttur (44). Genel olarak c-erb B2 pozitifliği ile sağkalım arasında ters bir ilişki mevcuttur (45).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

2005–2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında servikte SCC ve displazi tanısı almış toplam 84 olgu araştırma kapsamına alındı. Olgularımızın 40 tanesi servikal biyopsi, 29 tanesi Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) ve 15 tanesi de histerektomi materyalinden oluşmaktadır.

Arşiv taraması yapılarak bu olgulara ait blok ve lamlar arşivden çıkarıldı ve gerekli görülen bloklardan yeniden kesitler alınarak hematoksilien&eoziin(HE) ile boyanma yapıldı. Olgulara ait HE boyalı lamlar tekrar değerlendirilerek olgular; invaziv SCC, CIN III, CIN II, CIN I olarak tekrar sınıflandırıldı ve immunohistokimyasal inceleme için her olgudan bir adet uygun blok seçildi.

Tüm olgulardan immunohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara rotary mikrotom ile 4 mikron kalınlıkta kesitler alındı. İmmunohistokimya boyama sistemi olarak “Avidin-biotin yöntemi” kullanıldı. Kesitlerin alındığı lamlar 30 dakika süreyle 80 C derece etüvde deparafinize edildi. Etüvden alınan lamlar üç seri ksilolde ve yoğunlukları % 90 ile %70 arasında değişen üç ayrı alkolde 5'er dakika tutularak rehidrate edildi. Rehidrate edilen kesitler 5 dakika süreyle distile suda bekletildi. 100 cc citrat buffer içine 100 cc distile su katılarak Ph=6 da citrat buffer solüsyonu hazırlandı. Distile sudan alınan kesitler citrat buffer içindeki mikrodalga sporuna yerleştirilerek mikrodalga fırında 850 watta 5 dakika, 500 watta 5 dakika bekletildi. Mikrodalga fırından alınan lamlar citrat buffer içinde soğumaya bırakıldı. Soğuyan lamlar citrat bufferden alınıp distile suda yıkandı. Bir paket fosfat buffer (PBS) 1000 cc distile su içinde Ph=7 de eritildi. Lamlar iki seri halinde PBS içinde beşer dakika bekletildi. Lamların üzerindeki dokuların çevreleri PAP Pen kalemle çizildi. Kurutma kâğıdı ile doku ve çevresi kurutuldu. Lamlar humidity chambere ( kapaklı-nemli ortam) alındı. Progesteron reseptörü boyanacak olanlar humidity chambere alındıktan sonra boyanacak lamın üzerine protein blokajı için blok protein damlatılıp 5 dakika bekletildi ve bu lam iki seri halinde beşer dakika



PBS de bekletildikten sonra "PAP Pen" kalemle çizilip kurutma kâğıdı ile kurutuldu. Progesteron (NeoMarkers Katalog no: PgR 636) ve C-erb B2 (NeoMarkers Katalog no: RM 9103-R7) boyanacak lamaların üzerine bu antikorlardan ikişer damla damlatıldı. 30 dakika bekletilip antikorlar kurutma kâğıdına süzöldükten sonra beşer dakika bekletilmek üzere PBS içine konuldu. PBS den alınan lamalar kurutma kâğıdı ile kurulandı. Lamaların üzerine biotinylated link for streptavidin-HRP/AP(Lab Vision Corporation, UltraVision Large Volume Detection System) damlatılarak 10 dakika bekletildi. Biotinylated link solüsyonu süzöldükten sonra PBS de iki seri halinde beşer dakika bekletildi. Lamalar kurutma kâğıdı ile kurutuldu. Streptavidin-HRP/AP solüsyonu damlatılıp 10 dakika bekletildi. Streptavidin-HRP solüsyonu süzöldükten sonra PBS içinde beşer dakika bekletildi. Diamino benzen (DAB) ve substrat buffer solüsyonundan 1 cc kapaklı kromojen şişesine alınıp üzerine bir damla DAB ve kromojenden damlatıldı. PBS içinden çıkarılan lamalar kurutulduktan sonra üzerine hazırlanan DAB+kromojen solüsyonu damlatılıp 5–7 dakika bekletildi. Kromojen lamalar üzerinden süzölüp hızlıca distile su ile yıkandı. Mayer hemotoksilen içine alınan lamalar 1 dakika bekletildi. Hemotoksilen içinden çıkarılan lamalar distile su ile yıkandı. Alkol serilerinden geçirilen lamalar etüvde kurutuldu. Etüvden çıkarılan lamalar ksilolde bekletildikten sonra entellam damlatılıp lamelle kapatıldı.

Çalışmamızda pozitif kontrol olarak, progesteron reseptörü için endometrium dokusu, c-erb B2 için infiltratif duktal meme karsinom vakası kullanıldı.

Progesteron reseptörü ve C-erb B2' yi değerlendirmek için yukarıda anlatılan immunohistokimyasal yöntemle her bir vaka için hazırlanan lamalar Olympus marka BX51 mikroskopta aşağıda belirtilen yöntemlere göre değerlendirilerek skorlandırıldı.

Progesteron reseptörü skorlaması, nükleer boyanmaya göre yapıldı. Negatif nükleer boyanma; skor 0 ve pozitif nükleer boyanma; skor 1 olarak değerlendirildi.

C-erb B2 skorlaması, hücrelerde sitoplazmik membran boyanmasına göre yapıldı. Negatif membran boyanması, skor 0 ve pozitif membran boyanması, skor 1 olarak değerlendirildi.

Progesteron reseptörü ve C-erb B2 skorları ile displazi ve karsinom arasındaki korelasyon, SPSS 11 paket programında Chi-Square testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede  $P < 0,05$  değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 84 olgu alındı. Değerlendirmeye aldığımız olguların en genci 22, en yaşlısı 76 yaşında olup, yaş ortalaması 47 dir. Histopatolojik değerlendirme sonrasında 21 olgu CIN I, 21 olgu CIN II, 21 olgu CIN III, 21 olgu invaziv SCC tanısı aldı. Olguların yaş gruplarına ve tanılara göre dağılımı tablo 4.1.' de verildi.

**Tablo 4.1.** Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	Toplam
Olgu sayısı	7	19	27	18	6	7	84
%	8	22	32	23	7	8	100

Çalışmamızda 21 CIN I olgusunun en genci 22, en yaşlısı 71 ve ortalama yaşı 39 idi. Yirmibir CIN II olgusunun ise en genci 29, en yaşlısı 74 ve ortalama yaşı 44 idi. Yirmibir CIN III olgularında ise bu yaşlar sırasıyla 36, 75 ve 46 olarak saptandı. İnvaziv karsinom olgularında ise bu değerler sırasıyla 46, 76 ve 57 olarak bulundu.

İncelenen toplam 84 olgudan 5 tanesinde progesteron reseptörü pozitif olarak saptanmış olup genel pozitiflik oranı % 5,95' dir. Pozitiflik saptanan olguların tamamı CIN I olup CIN II, III ve invaziv SCC olgularında pozitif boyanma saptanmadı. CIN I lezyonları arasında pozitiflik oranı ise % 23,8' dir. PR sonuçları tablo 4.2.' de verildi.

**Tablo 4. 2.** CIN ve SCC olgularında PR skorları

Skor	CIN I	CIN II	CIN III	İnvaziv SCC	Toplam
Pozitif	5	0	0	0	5
Negatif	16	21	21	21	79
Toplam	21	21	21	21	84

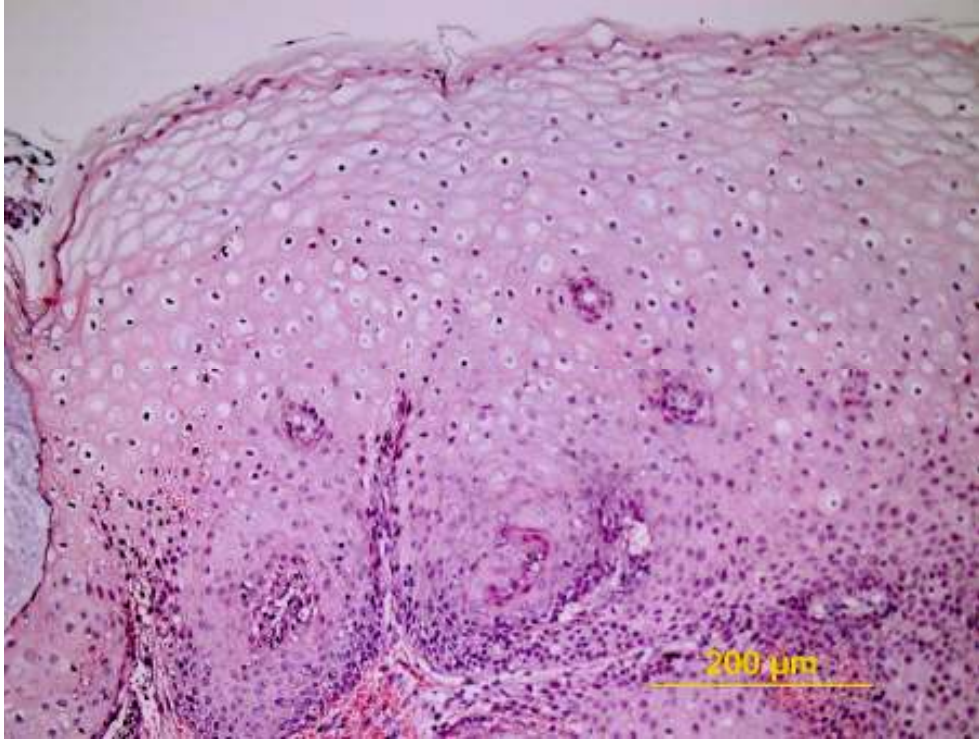
Yaptığımız SPSS 11 paket programındaki Chi-Square testi sonucuna göre PR ekspresyonu açısından CIN I grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı ( $p=0,001$ ).

İncelenen toplam 84 olgunun hiçbirinde C-erb B2 pozitif boyanması saptanmadı. Sonuçlar tablo 4.3.' de gösterilmiştir.

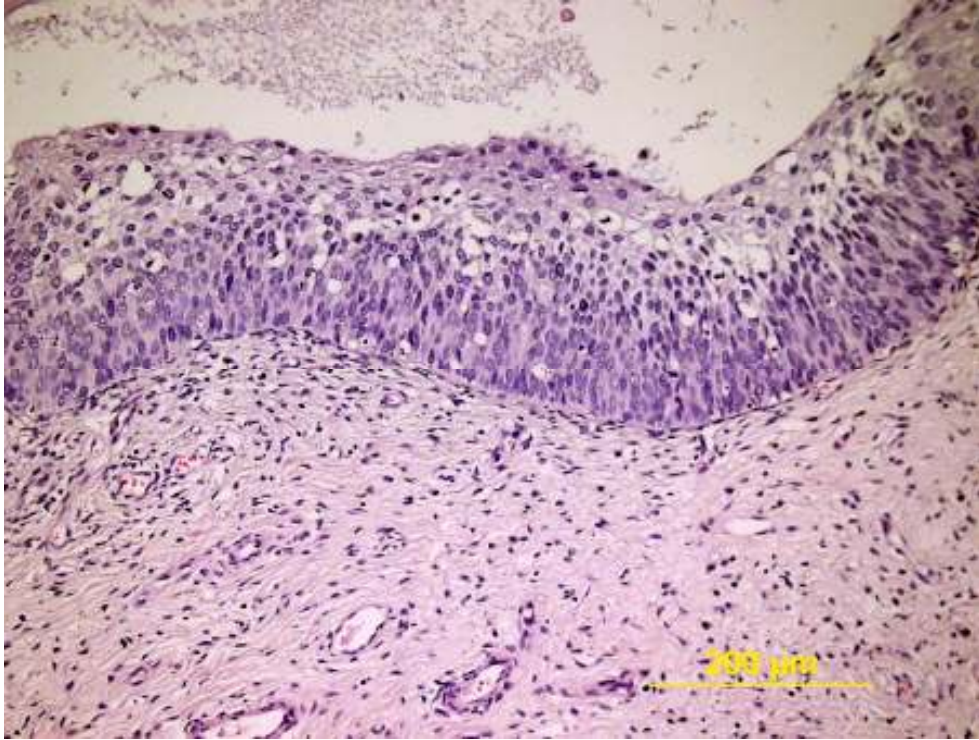
**Tablo 4. 3.** CIN ve SCC olgularında c-erb B2 skorları

Skor	CIN I	CIN II	CIN III	İnvaziv SCC	Toplam
Pozitif	0	0	0	0	0
Negatif	21	21	21	21	84
Toplam	21	21	21	21	84

Yaptığımız SPSS 11 paket programındaki Chi-Square testi sonucuna göre c-erb B2 ekspresyonu ile gruplar arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

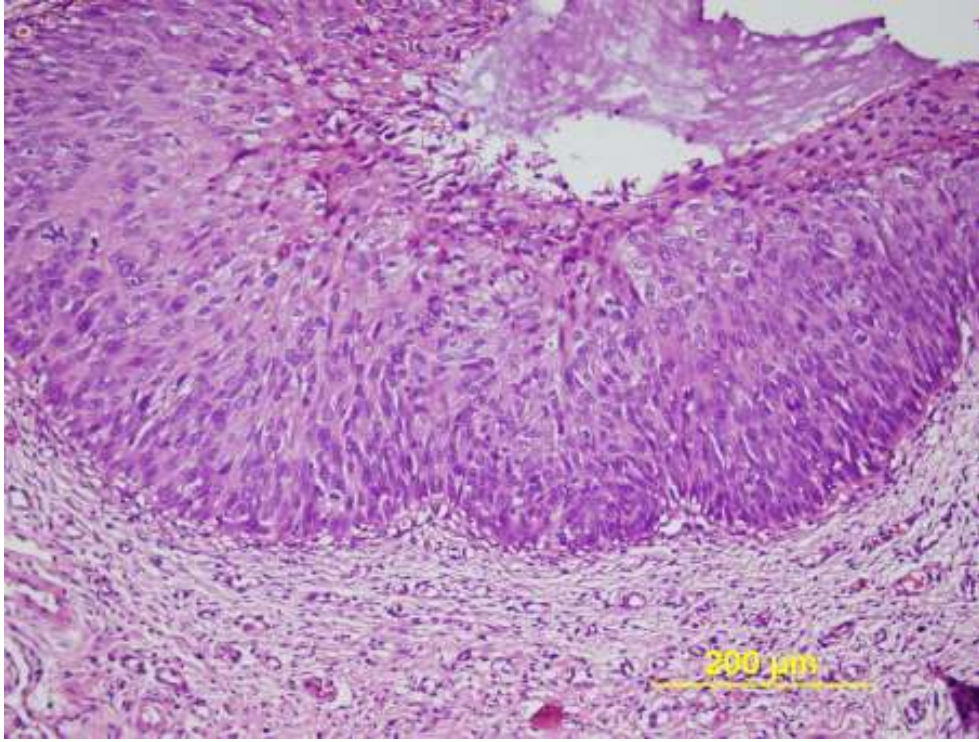


**Şekil 4. 1.** CIN I ( HEx 200)

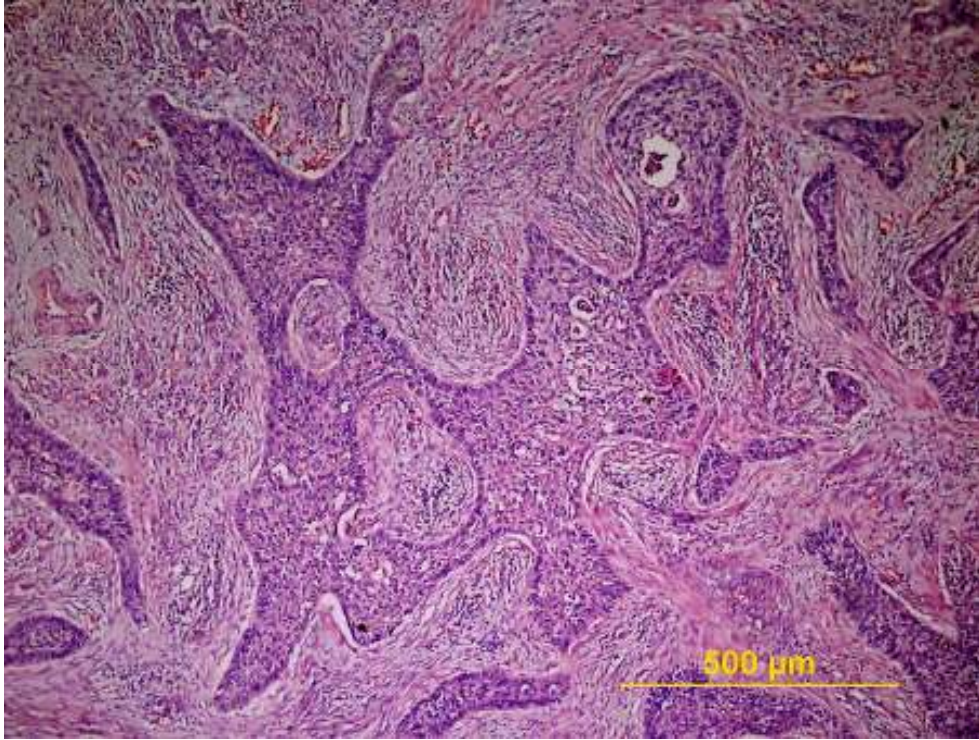


**Şekil 4. 2.** CIN II ( HEx 200)

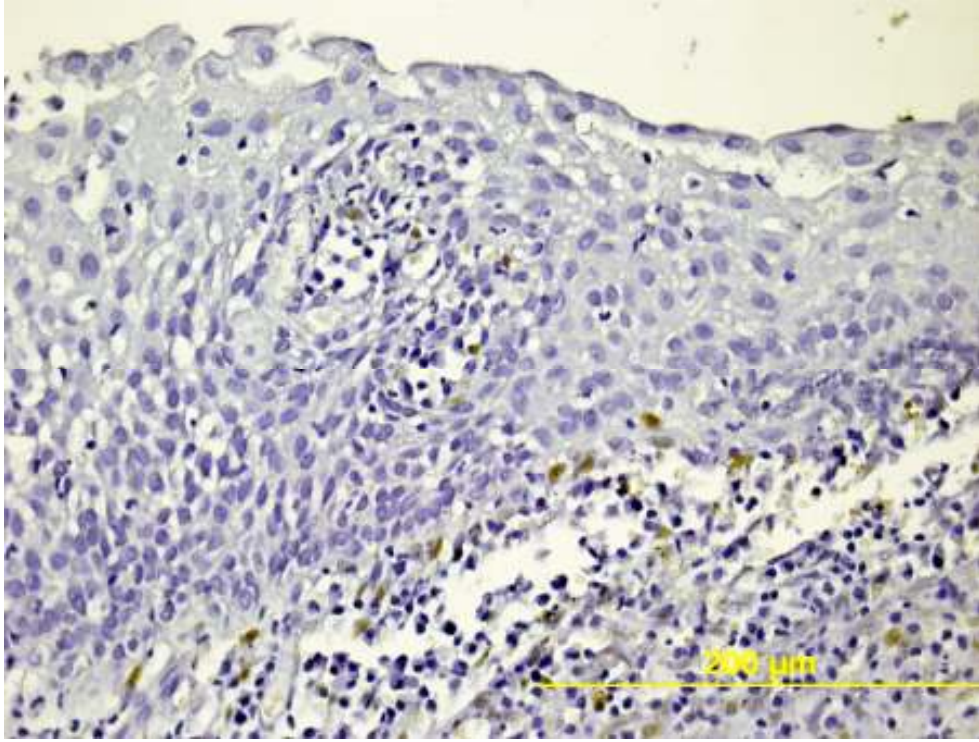




**Şekil 4. 3.** CIN III ( HEx 200)



**Şekil 4. 4.** SCC ( HEx200)



**Şekil 4. 5.** PR pozitifliği ( x 400)

## 5. TARTIŞMA

İnvaziv serviks karsinomu; tüm kanserler arasında yedinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada görülen malign tümördür. Jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı almaktadır. Dünyada her yıl 465.000–500.000 yeni vaka tespit edilir ve her yıl 300.000' den fazla kadının ölümüne sebep olur (25). Serviks karsinomuna bağlı mortalite, morbidite oranları ve karsinomun görülme insidansı, özellikle gelişmiş ve PAP-smear tarama programlarının uygulandığı ülkelerde giderek azalmaktadır (1). Gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda görülen kanserlerin % 15' ini oluştururken gelişmiş ülkelerde bu oran % 3,6' ya düşmektedir (25). 2004 yılında Amerika' da yapılan bir araştırmada 10.500 yeni vaka tespit edilmiş olup, aynı yıl içinde SCC' den ölenlerin sayısı ise 3.900 olarak belirlenmiştir (46). Serviks karsinomunun en çok görüldüğü ülkeler olan Zimbabwe, Brezilya ve Peru' da insidans 100.000'de sırasıyla 67, 64, 53 iken, en az görüldüğü ülkeler olan İsrail, İtalya ve Çin' de insidans 100.000'de sırasıyla 2.9, 2.7, 2.6 olarak bildirilmektedir (30).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1996 yılında 623 serviks kanseri saptanmış olup, kadınlarda görülen tüm karsinomlar arasında 7. sırada iken 2002' de bu sayı 708' e çıkmasına rağmen tüm kadın kanserleri arasında 10. sıraya gerilemiştir (27). Globokan 2002 verilerine göre Türkiye'de serviks kanseri sıklığı 100.000' de 4,5' dur ve mortalite oranına göre serviks kanseri tüm kanserler arasında 7. sıradadır (25). Demir ve ark.' nın bir çalışmasında 1985 ile 1991 yıllarını arasında Çukurova yöresinde görülen jinekolojik kanserlerin % 3,3' ünün serviks karsinomdan oluştuğunu tespit edilmiştir (47). 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 (48).

CIN lezyonları, yapılan servikal tarama çalışmalarında, % 1,4–4 oranında tespit edilmiştir. Bunların % 0,2–2,7' si CIN III lezyonlarından oluşur (21). CIN' ler genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. İnvaziv serviks karsinomu genellikle preinvaziv bir hastalık (CIN I-II-III) evresini izler. CIN' li kadınların bir kısmında karsinom gelişmesi ve invaziv SCC olgularının pek çoğuna bir intraepitelyal dönemin eşlik etmesi nedeniyle CIN ile invaziv karsinom arasındaki ilişki birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur (19).

CIN tanısı verilen ve yeterli tedavi edilemeyen bir hastada takip süresi boyunca beklenen üç olasılık vardır. Bunlardan birincisi, lezyonun regresyona uğrayarak dokunun normale dönmesidir. Özellikle CIN I lezyonlarının 2, 5 ve 10 yılda sırasıyla %44, %74 ve %87,7' si normale döner (19). Ancak yüksek grade' li lezyonlarda regresyon oranı daha düşüktür. İkinci olasılık, intraepitelyal lezyonun değişmeden kalmasıdır. Bu özellik, CIN I, II, III' lerde sırasıyla % 30, 40, 56 olarak bildirilmektedir. Üçüncü olasılık ise lezyonun invaziv karsinoma progresyon göstermesidir. CIN I lezyonların %10-15'i CIN II ve III'e ve % 0,3'ü karsinoma ilerlemektedir. CIN III lezyonların %12'si progresyona uğrayarak invaziv karsinoma dönüşür (3,23). CIN'in servikal invaziv kansere ilerleme süresinin 10–20 yıl olduğu kabul edilir (10, 21). Ancak bu konuda yapılan birçok çalışma, klinikte tespit edilen bir intraepitelyal lezyonun invaziv karsinoma ilerleme riskinin saptanmasının çok zor olduğunu göstermektedir (19).

Serviks karsinomları kadınlarda herhangi bir yaşta (17-90Y) görülebilir. Ancak tümörlerin çoğu 4–6 dekadları arasında ortaya çıkar. Genellikle 20' li yaşlarda CIN lezyonları, 25–35' li yaşlarda karsinoma in situ ve 40 yaşından sonrada invaziv karsinomlar görülür. İlk cinsel ilişki yaşı 15' in altında olan ve çok eşli kadınların sayısının artması nedeni ile son yıllarda CIN lezyonlarının 20 yaş altı kadınlarda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (23). Yetmiş beş yaş sonrası SCC görülme insidansı yirmi beş yaş öncesine göre üç kat fazladır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar serviks karsinomunun yaş ortalamasının düştüğünü göstermektedir. Bu durum, erken yaşta cinsel aktivitenin başlaması ve etkin sitolojik tarama yöntemlerinin artmasıyla yakından ilişkilidir (4,11). Bizim çalışmamızda hastaların en genci 22, en yaşlısı 76 yaşında olup, ortalama yaş 47 olarak bulundu. Çalışmamızdaki CIN I olgularının ortalama yaşı 39, CIN II olgularının ortalama yaşı 44, CIN III olgularının ortalama yaşı ise 46 olarak saptandı. İnvaziv karsinom



olgularında ise bu değer 57 olarak bulundu. Bu bulgular literatürle uyumlu olup, CIN lezyonlarının uzun zaman içinde progresyon gösterdikleri görüşünü desteklemektedir.

Skumöz hücreli karsinomların önemli bir kısmında invaziv kanser gelişmeden önceki dönemde öncü lezyonlardan herhangi biri bulunmaktadır. CIN' lerin gidişatını kesin olarak belirlemek mümkün olmasa da, düşük gradeli CIN' lerin birçoğu spontan regresyona uğrarken, yüksek gradeli lezyonlar progresyon gösterme eğilimlidirler. Bu nedenle prekürsör lezyon olan CIN' lerin tanısının düşük grade' li dönemde ve ayırıcı tanısı göz önünde bulundurularak yapılması oldukça önemlidir. CIN lezyonlarından gelişen SCC' leri histolojik olarak, skuamöz metaplaziden, CIN III' den, glassy cell karsinomdan, küçük hücreli karsinomdan, amelanotik malign melanomdan, metastatik SCC' den, dejenere desidual reaksiyondan, kondiloma akuminatum, psödoepitelyomatöz hiperplazi, lenfogranuloma venorum ve granuloma inguinalden ayırt etmek gerekir (4,19).

CIN' lerin çoğunluğu transformasyon bölgesinde meydana gelirler. Bu bölge, ileri yaş kadınlarda hormonal dengedeki değişiklikler nedeniyle endoservikal kanal boyunca uterusu doğru yer değiştirirken genç kadınlarda ektoservikal os' a yakın yerleşimlidir. Bu nedenle ileri yaştaki kadınlarda görülen lezyonlarda, tanıyı ve lezyonun grade' ni belirleme genç kadınlara kıyasla daha güçtür (49).

Bazen CIN lezyonları çeşitli benign ve fizyolojik değişikliklerle karışabilir ve tanı koymak zorlaşabilir. Bu nedenle servikse ait doku örneklerinin öncelikle CIN olup olmadığına karar vermek ve daha sonra grade'ini belirlemek oldukça önemlidir (19,20). CIN I lezyonları özellikle, skuamöz epitelde spesifik olmayan herhangi bir inflamasyon veya ileri derecede glikojenizasyona sekonder gelişen koilositik benzeri reaktif değişiklikler ile karışırlar. Bunların ayırımında en önemli kriter; CIN I lezyonlarında perinükleer halo ile birlikte nükleer kontür düzensizliği, binükleasyon/multinükleasyon, hiperkromazi ve pleomorfizm gibi sitonükleer değişikliklerin bulunmasıdır (18,50). CIN II ve III lezyonlar ise reaktif /inflamatuvar değişiklikler, bazal hücre hiperplazisi, atrofik epitel, immatür skuamöz metaplazi, transizyonel hücre metaplazisi ve düşük östrojen düzeyinde çok katlı yassı epitelde meydana gelen değişiklikler ile karışabilirler (20).

Servikal doku örneklerinin CIN açısından histopatolojik değerlendirmesinde gözlemciler arası ve aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki değerlendirmesinde

belirgin farklılıklar görülebilir. Spitzer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, CIN I tanısı almış lezyonlar aynı kişiler tarafından ikinci kez değerlendirildiğinde, olguların % 40' ı normal servikal doku ve % 13' ü ise CIN II ve III olarak tanımlanmıştır (51). Elit ve ark.'nın gözlemciler arası uyumu değerlendirdikleri çalışmalarında CIN I tanısı almış olguların % 36' sının sonradan normal skuamöz epitel tanısı aldığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada CIN I tanısı almış 145 olguyu tekrar aynı araştırmacılar değerlendirdiklerinde bu olguların % 11,7' sini normal, % 52,7' sini CIN I, % 31' ini ise CIN II ve III olarak tanımlamışlardır (18).

Histomorfolojik değerlendirme, CIN tanısı ve derecelendirmesinde altın standarttır. Ancak araştırmacılar, ayırıcı tanıda ortaya çıkan zorluklarla sık karşılaşılması, tanı konulan lezyonun ileride regrese mi olacağı ya da progrese olarak invaziv karsinoma mı dönüşebileceğinin tahmin edilememesi ve biyopsileri değerlendiren kişiler arası farklılıklar olması nedeniyle tanı koymada histomorfolojik değerlendirme dışında birçok farklı tekniklere başvurmuşlardır. Bunların arasında; ultrastrüktürel çalışmalar, HPV DNA tiplendirmesi, DNA ploidy analizi, immunohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalar yer alır (17,19,20,52).

HPV DNA' sı tiplendirme yöntemi ile, yüksek riskli HPV tip 16 ve tip 18' in birçok CIN vakasında saptandığı bilinmektedir. Ayrıca tip 16 ve 18 gibi yüksek riskli HPV'lerin bu lezyonların progresyonunda da rol oynamaları nedeniyle bu yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır (19).

Ultrastrüktürel çalışmalar, CIN lezyonlarındaki hücrel maturasyonu ve metabolik aktiviteyi göstererek tanıda yardımcı olabilir. Richards ve ark. nin CIN lezyonlarında bazal membran devamlılığının araştırıldığı bir çalışmada lezyonun grade'nin artmasıyla bazal membranın daha fazla kesintiye uğradığı belirtilmiştir (53).

DNA ploidy analizinin, CIN' li dokularda lezyonun malignite potansiyeline yaklaşımda önemli bir yeri vardır. CIN I lezyonlarında yüksek oranda diploidi, bazen polipoidi tespit edilirken, CIN grade' i artıkça anöploidi tespit edilir. Nükleer hiperkromazi ve pleomorfizmin polipoid ve anöploid lezyonlarda eşit oranlarda tespit edildiği bir çalışmada atipik mitoz polipoidide % 26, anöploidide % 74 oranında bulunmuştur (54).

CIN ve SCC tanısının konulması ve ayırıcı tanısının yapılmasında yardımcı olabileceği düşünülen çeşitli immunohistokimyasal markerlerle çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunların arasında sitokeratin (CK) ile yapılan bir çalışmada, düşük grade'

li CIN lezyonlarının yüksek molekül ağırlıklı CK ile ve yüksek grade' li CIN lezyonlarının ise düşük molekül ağırlıklı CK ile pozitif boyandığı saptanmıştır (4).

SCC ile ilişkili antijen, serviksin SCC'larında immunohistokimyasal olarak identifiye edilebilen tümör ilişkili bir antijendir. Düzenli yapıda serviks doku örneklerinin % 20' sinde tespit edilirken karsinomların % 100' ünde mevcuttur (55).

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) ile yapılan çalışmalarda SCC olgularının büyük bir kısmında pozitif olduğu tespit edilmiştir (4,13). CEA, benign lezyonların ve düzenli yapıda epitel hücrelerinin sitoplazmalarında hafif derecede boyansa da, CIN lezyonlarında grade yükseldikçe CEA boyanma oranı da artmaktadır (14,19).

İnvolutrin, CIN II ve CIN III lezyonlarında değişen oranlarda boyanma gösterir. Serra ve ark.' nın 146 vakadan oluşan bir çalışmada, involutrinin benign servikal lezyonların servikal neoplazilerden ayırtetmede yardımcı olamayacağı görülmüştür. Östrojen reseptörü ekspresyonu, normal servikal mukozaya kıyasla karsinomlarda azalmıştır. Ancak CIN' ler ile SCC arasında önemli bir farklılık yoktur (4,13,19). Lektin bağlayıcı ulex europaeus ag normal skuamöz epitelde negatif boyanma saptanırken, CIN derecesi yükseldikçe boyanma oranının arttığı gözlenir (19). Siklooksijenaz 2 (COX 2), kolorektal, meme, over ve servikal kanser gibi bazı tümörlerde agresiviteyi ve kötü prognozu gösteren bir markerdir. COX 2 ile yapılan çalışmalarda, bu markerin konak immun sistemi baskılayıp apoptozu inhibe ederek tümör gelişimine, vasküler proliferasyona ve metastaz potansiyelinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (52).

Servikal lezyonların ayırıcı tanısında Ki 67 gibi proliferasyon markerları ve p16 gibi onkogen ekspresyonunu gösteren markerlar da kullanılmaktadır (16). P16 ile yapılan bir çalışmada CIN I vakalarının % 74' ü pozitif boyanırken, CIN II ve III vakalarının % 96' sinda pozitif boyanma olduğu görülmüştür (17). Ki 67, CIN lezyonlarının derecesini belirlemede kullanılan bir markerdir. CIN I olgularının çoğunda epitelin alt 1/3' ünde pozitif boyanma görülürken CIN III olgularında epitelin üst 1/3' ü dahil olmak üzere herhangi bir seviyede pozitif boyanma görülür. Ancak nonneoplastik proliferen hücrelerde de ekspresyon göstermesi nedeniyle, tanıda sadece yardımcı bir marker olarak kullanılır (16).

P53 homologu olan p63, özellikle bazal skuamöz ve rezerv hücrelerde eksprese edilir. Bu marker SCC ve skuamöz komponentli adenoskuamöz karsinomda pozitif iken adenokarsinomda negatif veya çok zayıf pozitifdir (12).

PR alfa ve beta olmak üzere iki farklı yapıdan oluşur. PR' nü göstermek amacıyla yapılan çalışmalar bu reseptörün hücrede nükleus ve sitoplazmada bulunduğunu göstermektedirler. Bu reseptörün, hücre çoğalmasında uyarıcı rolünün olduğu düşünülmektedir. Ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal yöntemlerle, hormon reseptörlerinin nükleer membran altında veya içinde yer aldığı gösterilebilir (39,40).

Bu reseptörleri dokularda gösterebilmek için immunohistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Histokimyasal ve biokimyasal yöntemlerin reseptör varlığını saptamada benzer sonuçlar verdiğini, fakat immunohistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmektedir (39).

PR, özellikle meme ve endometrium karsinomunda çok sayıda çalışmada kullanılmış ve bu tümörlerde önemli bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir (56,57). Bunların dışında plevral soliter fibröz tümör, hepatoselüler karsinom ve menenjiom gibi bir grup neoplastik hastalıkta progesteron reseptörünün prognoz ve tedavi protokolünü belirlemede önemli olduğu bilinmektedir. PR pozitif tümörler hormonal tedaviye iyi cevap verir ve bu durum daha iyi prognozla bağdaştırılır (13,39,41).

PR, ektoserviksde parabazal hücrelerde, endoserviksde mukozal ve glandüler hücrelerde ve metaplastik hücrelerde mevcuttur. Parabazal hücrelerde bulunan reseptörler immunohistokimyasal olarak menstrüel siklusun luteal fazında ve gebelikte kuvvetli ekspresyona olur, ancak proliferatif fazda zayıf veya hiç ekspresyona olmaz. Ektoservikal stromada, fibroblast benzeri hücrelerin nükleusunda bulunan PR ise menstrüel siklusun her aşamasında gösterilebilir (58). Fizyolojik olarak bu reseptör, postmenapozal dönemde premenapozal döneme kıyasla daha az işlev görür (36).

Progesteron hormonu, endoserviks ve ektoservikste bulunan reseptörlere bağlanarak etki eder. Bu hormon, rejenerasyon endoservikal epitelde proliferasyonu artırırken endoservikal glandülleri hiperplaziye uğratarak hafif-orta derecede hipersekresyona neden olur. Ektoservikal epitelde proliferasyon, diferansiyasyon ve deskuamasyonun oluşmasına katkıda bulunur (4,14) .

Serviksin SCC' larında, PR varlığının araştırılması ilk olarak 1970' li yıllarda yapılmıştır (59). Yapılan birçok çalışma, PR pozitifliğinin son derece geniş bir aralığa (%0–100) sahip olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi; PR' nün menstrüel siklus

aşamaları, premenapoz-postmenapoz dönem, tümörün histolojik tipi ve DNA ploidi ile ilişkili olarak değişim göstermesidir (60). Servikal adenokarsinomlarda PR pozitifliği ise vakaların 1/4' ünde görülür (13).

Park ve ark.' nın 30 normal servikal doku, 5 CIN ve 10 servikal karsinomda yaptıkları PR çalışmasında; 16 normal serviksde (% 61), 4 CIN vakasında ( % 80) ve 8 karsinomda ( % 80) PR ekspresyonu gösterilmiş ve PR' nün boyanma oranının normal doku ve karsinomda benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada servikal karsinomların nonkeratinize histolojik alt tipinde boyanma oranı, keratinize alt tipine göre daha yüksek bulunmuştur (36).

Coelho ve ark. 5 CIN I, 3 CIN II, 9 CIN III ve 4 SCC' da PR' ünü immunohistokimyasal olarak normal ve tümörlü dokuların stromasında pozitif saptamışlardır. Ancak aynı vakaların hiçbirinde epitel boyanması gözlememişlerdir (60). Monsonigo ve ark.' nın CIN I, II, III lezyonları ve SCCdan oluşan bir seride yaptığı çalışmada, CIN lezyonlarının pozitiflik seviyesinin invaziv karsinomlardan daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir ve bu araştırmacılar serviksin malign transformasyonunda progesteronun kısmi bir rolünün olduğu sonucuna varmışlardır (61).

Serviks kanserlerinde PR' ünü araştıran Çamlıbel ve Demircan; 10 serviks kanserinin 4' ünde (% 40) pozitif boyanma saptamışlardır (62). Konishi ve ark.' nın yaptığı bir çalışmada ise, 26 CIN vakasının 19' unda ve 22 invaziv karsinom vakasının 13 'ünde PR eksprese edilmiştir (63).

Noel ve ark. progesteron reseptörünün normal epitelin ve CIN I olguların tamamında, CIN II ve III' lerin % 30' unda pozitif olduğunu ve invaziv karsinomların hiçbirinde pozitifliğin olmadığını saptamışlardır (29). Ciocca ve ark. 24 SCC' nin 2' sinde, Darne ve ark. 131 karsinomun 45'inde Harding ve ark. 102 servikal kanser olgusunun 26' sında PR' ünün pozitif olduğunu tespit etmişlerdir (64,65,66).

Tangjıtgamol ve ark.' nın 24 serviks karsinomunda PR' nün immunoreaktivitesini değerlendikleri bir çalışmada, sadece 2 vakada fokal ekspresyon görülmüştür (42). Hormon reseptör ekspresyonunun serviks karsinomunu prognozuna etkisini araştıran birçok çalışma; hormon reseptörünün varlığının ve yoğunluğunun, SCC' un gelişimi, prognozu ve surveyine etkisinin çok az olduğu veya hiç olmadığını göstermektedir (59). Bizim çalışmamızda PR sadece CIN I olgularının 5 tanesinde pozitif iken, diğer 79 olguda negatif idi. Olguların bir çoğunda stromal

hücrelerde boyanma saptandı. Çalışmamızın sonucunda elde edilen istatistiksel oran, Monsonogo, Noel ve Tangjitgamol' un yaptıkları çalışmaların sonucu ile benzerdir. CIN I lezyonlarında tespit edilen PR' nün anlamlı pozitifliği, CIN I olgularının diğer displaziler ile karsinomdan ayırımında yardımcı olabileceğini ancak, normal serviks parabazal ve bazal hücrelerde de PR pozitifliğinin görülmesi nedeniyle normal skuamöz epitelden ayırımında kullanılmasının faydalı olmayacağını düşünmekteyiz.

Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ailesi, transmembran reseptörü ile ilişkili dört farklı yapıdan oluşur. Bunlar, EGFR (HER1 veya erb B1), HER2/neu (c-erb B2), HER3 ve HER4 şeklindedir (52,67). C-erb B2 ( HER-2/neu), 185 kilo dalton ağırlığında, hücre büyümesini kontrol eden, tirozin kinaz reseptör ailesine ait transmembran glikoproteinidir (44). C-erb B2 geninde meydana gelen nokta mutasyonlar aminoasit değişikliğine neden olur ve bu durum gen amplifikasyonla sonuçlanır. Kromozomun 17q21 kolunda yerleşmiş bir gen tarafından kodlanan bu proteinin aşırı ekspresyonu onkogen olarak kabul edilir (11,13,42).

C-erb B2 (HER2/neu) varlığı radioimmunoassays, immunohistokimya, enzim immunoassays ve flow sitometri yöntemleri ile gösterilebilir. İmmünohistokimyasal yöntemle malign hücrelerin sitoplazmik membranında pozitif boyanma şeklinde görülür. C erb-2, genel olarak karsinomların % 10–30' unda eksprese edilir. Bunlar, meme karsinomları (%9–33), akciğer adenokarsinomu (%28), kolorektal karsinom (% 17), akciğer SCC (%11), gastrik adenokarsinom (%11), pankreas (% 26), Wilms tümörü (% 51), mesane (% 44), prostat, over, endometrium tümörleridir (13,42,44,68,69). Tümörlerde C-erb B2' nin varlığı, kötü prognoz, agresiv biyolojik davranış, metastatik potansiyelde artış ve tümörün tedavi yöntemlerine karşı dirençli olduğunu düşündürdüren bir bulgu olarak kabul edilmektedir (67).

Epidermal growth faktörü reseptörü ve c-erb B2, servikal epitelde rejenerasyonun görüldüğü bazal ve parabazal hücrelerde ve endoservikal kolumnar hücrelerde bulunabilir. Bunların sayısı skuamöz diferansiyasyon ile birlikte azalır ve intermediate, süperfisiyel hücrelerde görülmezler (4).

Yapılan çalışmaların bir kısmı CIN lezyonlarının, SCC' un ve servikal adenokarsinomun c-erb B2' yi eksprese ettiklerini göstermektedir. Bu çalışmaların sonucunda, servikal karsinomlarının % 1,5 ile % 18'inde c-erb B2 gen amplifikasyonunu ve vakaların %9 ile %42' sinde c-erb B2 overekspresyonu tespit edilmiştir (44). Bu onkogenin immunohistokimyasal ve/veya gen amplifikasyon

yöntemiyle gösterildiği serviks karsinomlarının çoğu ileri evre tümörler olup klinikte kötü prognoz ile ilişkilidirler (70).

Kersemakers ve ark. SCC tanılı 113 vakada c-erb B2 pozitif boyanma oranını % 7 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ayrıca pozitif ekspresyon ile evre arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (70). Gupta ve ark. ise invaziv SCC ve CIN lezyonlarında sırasıyla % 54 ve % 60' ında c-erb B2 ekspresyonu tespit etmişlerdir (71).

Christophe Rosty ve ark.' nın invaziv serviks karsinomlarında C erb-B2 immunoreaktivitesini değerlendirdikleri bir çalışmada 82 olgunun 2' sinde fokal pozitif boyanma tespit edilmiştir (44). Altmışbeş adet servikal karsinom vakasında c-erb B2 immunoreaktivitesini değerlendiren Califano ve ark. vakaların 25 tanesinde (% 38) pozitif boyanma görmüşlerdir (72).

Hale ve ark. 62 serviks karsinomunun 24' ünde (% 38) c-erb B2 ekspresyonu saptamışlar ve c-erb B2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (62).

Chavez-Blanco ve ark.' nın 35 primer serviks karsinomunda C erb-B2 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada ise sadece bir vakada pozitif boyanma saptanmıştır (69).

Carreas ve ark.' nın CIN I, CIN III ve SCC' larda yaptıkları çalışmada, c-erb B2 boyanma oranlarını sırasıyla % 9, 33 ve 50 olarak bulunmuştur (73). 101 vakadan oluşan bir seride c-erb B2 çalışması yapan Ngan ve ark. vakaların % 19,8' inde pozitif boyanma tespit etmişlerdir (74). Hove ve ark. 22 serviks karsinomunun 13' ünde, Oka ve ark. 192 serviks karsinomunun 6' sında güçlü pozitif boyanma saptamışlardır (75,76).

CIN, mikroinvaziv ve invaziv SCC tanılı 287 vakada immunohistokimyasal olarak c-erb B2 çalışan Kim ve ark. 53 servikal karsinom vakasında c-erb B2 immunreaktivitesi çalışan Shen ve ark. vakaların hiçbirinde pozitif boyanma saptamamışlardır (77,78).

Literatürde CIN lezyonları ve SCC' larda c-erb B2 immunoreaktivitesi sonuçları oldukça değişkendir. Bunun en önemli sebepleri, dokunun elde edilmesindeki farklı metodlar (küretaj, biyopsi, Loop Electrosurgical Excision Procedure, histerektomi), dokunun hazırlanması sırasında kullanılan metodların değişmesi (fiksasyonun başlama zamanı, fiksasyon süresi, denatürasyon, sıcaklık, elde edilen antijen,

immunohistokimyasal boyama tekniği gibi), boyama sonrası c-erb B2' yi değerlendirme metodlarının farklı olması ve kullanılan skorlamadaki farklılıklar olduğu belirtilmektedir (69,78). Bizim alışmamızda, olguların hiçbirinde c- erb B2 pozitifliği saptanmadı. Bu sonuç Kim, Shen ve Chavez-Blanco' nun yaptıkları çalışmaların sonucu ile benzerlik göstermektedir.

Yaptığımız çalışmanın sonuçları, c-erb B2' nin CIN lezyonlarını birbirinden ve SCC' den ayırımında yararlı olamayacağı dşunmesini uyandırmaktadır. Ancak literatürde bu konudaki sonuçların farklılığı nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşünde yiz.



## 6. SONUÇ

- 1) Hastalarımızın yaş dağılımı 22-76 yaş arasında olup, ortalama yaş 47'dir.
- 2) PR ile yapılan immunohistokimyasal incelemede 84 olgunun 5 tanesinde pozitiflik saptanmış olup, genel pozitiflik % 5,95'dir.
- 3) PR pozitif olan olguların tamamı CIN I olup, CIN I olguları arasında pozitiflik oranı % 23,8 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, PR'nün CIN I olgularının tanısında ve CIN II, III ve SCC'dan ayırt etmede değerli olabileceğini düşündürmektedir.
- 4) C-erb B2 ile yapılan immunohistokimyasal incelemede olguların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmadı. Bu sonuç, c-erb B2'nin CIN lezyonlarını birbirinden ve SCC'den ayırımında yararlı olamayacağı düşündürmektedir.
- 5) Literatürde PR ve c-erb B2 ile immunohistokimyasal çalışmaların farklı sonuçlar vermesi nedeniyle ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Tavassoli AF, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC, 2003: 259–290.
- 2- Hanhan M, Vardar E, Keleş R, Özbakkaloğlu A, İnal M. Evre I invaziv serviks karsinomları: SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi deneyimi. Ege Tıp Derg, 2000; 39 (1): 51– 55.
- 3- Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. Am Fam Physician, 2006; 73(1): 105–112.
- 4- Kurman R.J, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fifth Ed. New York: Springer- Verlag, 2002: 207–381.
- 5- Mills, Stacey E. Histology for Pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1011–1027.
- 6- Scanlon VC, Sanders T. Essentials of anatomy and physiology. Fifth ed. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2007; 462–470.
- 7- Cumhur M. İnsan Anatomisi Atlası. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 356.
- 8- Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. 36th ed. Newyork: Churchill Livingstone, 1980; 1428–1432.
- 9- Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışalı B. Temel Histoloji. İstanbul; Barış Kitabevi,1998; 433–434.
- 10- Uyanıkoğlu H. Servikal kanser taramasında asetikasit sonrası inspeksiyonla (VIA) servikal smear' in karşılaştırması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- 11- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1072–1079.
- 12- 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; 2377–2434.
- 13- Rosai J.Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Ed. New York: Mosby, 2004; 1523–1568.
- 14- Hellweg GD, Doeberitz K, Trunk MJ. Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri. Second ed. Berlin Heidelberg; Springer, 2006; 7–56, 82–168.
- 15- Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 1–17.
- 16- Akkaynak Ş. Servikal neoplazilerde histolojik tanı ile p16 ve Ki 67 boyanma oranları ve yoğunlukları arasındaki korelasyon. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2007.
- 17- Oran GÖ. Serviks biyosilerinde p16 ve Ki67 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2008.
- 18- Elit ML. Pitfalls in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2004; 8 ( 3): 181–187.
- 19- Seçkin S. Servikal intraepitelyal neoplazi ve mikroinvaziv karsinoma. Ank Pat Bült, 1993; 10 (1): 20–23.

- 20- Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J. Clin. Pathol*, 2007; 60: 449–455.
- 21- Bertelsen BI. Uterine cervical neoplasia. Aspects of biology and pathology: Uzmanlık tezi, Norway, 2006.
- 22- Pretorius RG, Zhang X, Belinson JL, Zhang WH, Ren SD, Bao YP, Qiao, YL. Distribution of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2, 3 and Cancer on the Uterine Cervix. *J Low Genit Dis*, 2006; 10 (1): 45–50.
- 23- Bozkurt TT. 2000–2005 yılları arasında İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi servikal smear tarama sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2007.
- 24- Baalbergen A, Helmerhorst TJM, Burger CW. Prognostic factors that predict survival after relapse of cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2001; 6: 391–397.
- 25- Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74–108.
- 26- Haverkos H, 2005: Multifactorial Etiology of Cervical Cancer: A Hypothesis, *Medscape Gen Med*, 2005; 7 (4): 56.
- 27- Özgül N. Serviks kanserinin epidemiyolojisi, etyoloji, patogenezi ve Türkiye'deki tarama programları. In: Yüce K, Salman N. Serviks Kanseri ve Önlenmesi. İstanbul; Medya Tower. 2007: 6–15.
- 28- Münger K, Baldwin A, Edwards K M, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh KW. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol*, 2004; 78 (21): 11451–11460.
- 29- Noel JC, Brucella D, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Anaf V, Simon P. Androgen receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*, 2008; 27: 437–441.
- 30- Arvas M. Human papillomavirus enfeksiyonu ve aşısı. Aşılarla güncel yaklaşım sempozyum dizisi, 2007; 59: 25–31.
- 31- Boulch DM, Franceschi S, Plummer M. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17 (3): 717–720.
- 32- Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol R*, 2004; 68 (2): 362–372.
- 33- Aksoy F, Seçkin S. Human papillomavirus enfeksiyonu ve serviks neoplazileri. *Ank Pat Bült*, 1992; 9 (1): 89–91.
- 34- Damjanow I, Fan F. *Cancer Grading Manuel*. New York: Springer. 2007; 64–74.
- 35- Morrison C, Catania F, Wakely P, Nuovo GJ. Highly Differentiated Keratinizing Squamous Cell Cancer of the Cervix. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25(10): 1310–1315.
- 36- Park CY, Shin MW, Park S. Cytoplasmic estradiol and progesterone receptors in the normal and cancerous tissues of the uterine cervix. *The Seoul Journal of Medicine*, 1986; 27 (3): 245–256.
- 37- Allen DC. *Histopathology Reporting*. Second ed. London; Springer. 2006; 267–278.
- 38- Reich O, Pickel H. Multifocal stromal invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: How to measure and stage these lesions. *Int J Gynecol Pathol*, 2002; 21: 416–417.
- 39- Çalıkapan M. Meme kanserinde prognostik faktörlerin hastanemiz olgu serisindeki sağkalıma etkisi. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2004.
- 40- Leong SYA, Cooper K, Leong WMJF. *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*. London: Oxford University Pres. 1999; 163–164, 283–284.

- 41- Nese N, Yaldız S, Ovalı G, Isısağ A. Plevranın dev soliter fibröz tümörü ve immünohistokimyasal profili. *Türk Pat Derg*, 2009; 25 (3): 126–131.
- 42- Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, See HT, Jhingran A, Kavanagh JJ, Deavers MT. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15: 646–656.
- 43- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science*, 1987; 235: 177–182.
- 44- Rosty C, Couturier JR, Salomon AV, Genin P, Freneaux P, Zafrani BS, Garau XS. Overexpression/amplification of HER-2/neu is uncommon in invasive carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*, 2003; 23: 13–17.
- 45- Busmanis I. Biomarkers in carcinoma of the cervix: emphasis on tissue-related factors and their potential prognostic factors. *Ann Acad Med Singapore*, 1998; 27: 671–675.
- 46- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 8–29.
- 47- Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar E. Türkiye’ de kanser sıklığı. Adana; Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1994; 156–159.
- 48- Bitiren M, Özardalı İ, Baba F, Nazlıgül Y, Eraslan H. Şanlıurfa ilinde kanser kayıtlarının değerlendirilmesi (1995–2002). *Türk Ekopat Derg*, 2003; 9 (1–2): 11–16.
- 49- Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51: 96–103.
- 50- McCluggage WG, Walsh MY, Thornton C, Hamilton W. Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105: 206–210.
- 51- Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of Histologic Abnormalities of the Cervix. *Am Fam Physician*, 2006; 73: 105–112.
- 52- Giordano A, Bovicelli A, Kurman R. *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Totowa; Humana press, 2007: 103–154.
- 53- Richards CJ, Furness PN. Basement membrane continuity in benign premalignant and malignant epithelial conditions of the uterine cervix. *Histopathol*, 1990; 16: 47–52.
- 54- Bibbo M, Dytch HE, Alenghat E, Bartels PH, Wied GI. DNA ploidy profiles as prognostic indicators in CIN lesions. *AJCP*, 1989; 92: 261–265.
- 55- Haines HG, McCoy JP, Hofheinz DE, Ng AB, Nordqvist SR, Leif RC. Cervical carcinoma antigens in the diagnosis of human squamous cell carcinoma of the cervix. *JNCI*, 1981; 66(3): 465–74.
- 56- Baş A, Yavuz E, Tuzlalı S, İlhan R, Asoğlu O, Güney N. C-erb B2 aşırı ekspresyonu ile birlikte östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gösteren invaziv meme karsinomu ( 66 olguda klinikopatolojik değerlendirme). *Türk Pat. Derg*, 2006; 22 (1): 5–10.
- 57- Aydın D, Aksakal OS, Zergeroğlu S, Mollamahmutoğlu L, Özdemir H, Gökmen O. Endometrial adenokarsinomlarda progesteron reseptör tayini ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi. *T Klin Jinekoloj Obst*, 2001; 11: 180–183.

- 58- Fujiwara H, Luna GT, Mitchell MF, Koulos JP, Wright TC. Adenocarcinoma of the cervix expression and clinical significance of estrogen and progesterone receptors. *Cancer*, 1997; 79: 505–512.
- 59- Syrjanen KJ, Erzen M, Costa S. Histological and quantitative pathological prognostic factors in cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2001; 6: 279–301.
- 60- Coelho FRG, Prado JCM, Sobrinho JSP, Hamada G, Landman G, Pinto CA, Nonogaki S, Villa LL. Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Braz J Med Biol Res*, 2004; 7(1): 83–88.
- 61- Monsonogo J, Magdelenat H, Catalan F, Coscas Y, Zerat L, Sastre X. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer*, 1991; 48 (4): 533–539.
- 62- Çamlıbel T, Demircan A. Endometrium, over ve serviks kanserlerinde östrojen progesteron ve androjen reseptör insidansı. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1987; 2 (1): 263–268.
- 63- Konishi I, Fujii S, Nonogaki H, Nanbu Y, Iwai T, Mori T. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer*, 1991; 68(6): 1340–1350.
- 64- Harding M, McIntosh J, Paul J, Symonds RP, Reed N, Habeshaw T, Stewart M, Leake RE. Oestrogen and progesterone receptors in carcinoma of the cervix. *Clin Oncol*, 1990; 2(6): 313- 317.
- 65- Ciocca DR, Puy LA, Fasoli LC. Study of estrogen receptor, progesterone receptor, and the estrogen-regulated MR 24,000 protein in patients with carcinomas of the endometrium and cervix. *Cancer Research*, 1989; 49: 4298–4304.
- 66- Darne J, Soutter WP, Ginsberg R, Sharp F. Nuclear and "cytoplasmic" estrogen and progesterone receptors in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1990; 38(2): 216–219.
- 67- Kumar D, Verma M. Molecular markers of cervical squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*, 2006; 11: 41–60.
- 68- Hale RJ, Buckley CH, Fox H, Williams J. Prognostic value of c-erb B-2 expression in uterine cervical carcinoma. *Clin Pathol*, 1992; 45: 594–596.
- 69- Blanco AC, Sanchez VP, Fierro AG, Chavez TV, Candelaria M, Cetina L, Vidal S, Gonzalez AD. HER2 expression in cervical cancer as a potential therapeutic target. *BMC Cancer*, 2004; 4(59): 1–6.
- 70- Kersemaekers AMF, Fleuren GJ, Kenter GG, Lambert J. C. M. Van den Broek, Uljee SM, Hermans J, Marc J. Van de Vijver. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res*, 1999; 5: 577–586.
- 71- Gupta N, Singh S, Marwah N, Kumar S, Chabra S, Sen R. HER-2/neu expression in lesions of uterine cervix: Is it reliable and consistent? *Indian J Pathol Microbiol*, 2009; 52: 482–485.
- 72- Califano D, Losito S, Pisano C, Santelli G, Greggi S, Iodice F, Divagno G, Silvestro G, Tambaro R, Formato R, Iaffaioli VR, Maio MD, Pignata S. Significance of c-erb B2 immunoreactivity in cervical cancer. *Frontiers in Bioscience*, 2006; 11: 2071–2076.
- 73- Carreras R, Alameda F, Mancebo G, Moreno GP, Marinoso ML, Costa C, Fuste P, Baro T, Serrano S. A study of Ki-67, c-erb B2 and cyclin D-1 expression in

- CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix. *Histol & Histopathol*, 2007; 22(6): 587–592.
- 74- Ngan HY, Cheung AN, Liu SS, Cheng DK, Wong LC. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 in squamous cell carcinoma of the cervix: correlation with human papillomavirus and prognosis. *Tumour Biology*, 2001; 22(3): 176–183.
- 75- Hove MG, Dinh TV, Hannigan EV, Lucci JA, Chopra V, Smith ER. Oncogene expression and microvessel count in recurrent and nonrecurrent stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. *J Reprod Med*, 1999; 44(6): 493–496.
- 76- Oka K, Nakano T, Arai T. C-erb B2 oncoprotein expression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer*, 1994, 73(3): 664–671.
- 77- Kim JY, Lim SJ, Park K, Lee CM, Kim J. Cyclooxygenase-2 and c-erbB-2 expression in uterine cervical neoplasm assessed using tissue microarrays. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 337–341.
- 78- Shen L, Shui Y, Wang X, Sheng L, Yang Z, Xue D, Wei Q. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: Implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer* 2008, 8; 232: 1–6.