

Serviks uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri*Epidemiologic features and survival outcomes of uterine cervical cancers*

Nuri Yıldırım¹  Mustafa Coşan Terek¹  Levent Akman¹  Zeynep Özşaran² 
 Senem Alanyalı²  Ayfer Haydaroglu²  Ulus Ali Şanlı³  Erdem Göker³ 
 Osman Zekioğlu⁴  Necmettin Özdemir⁴  Ahmet Aydın Özşaran¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 2647 serviks uteri kanserinin epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçları literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde LogRank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Serviks uteri kanserinin jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %31,8 olarak saptanmıştır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-49'dur. En sık görülen histolojik alt tip, yassı hücreli kanser olup, onu adenokanserler takip etmiştir. Hastalar en sık lokal ileri evrede tanı almaktadır (%47,2). Ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %70,4, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %59,4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Hastanemizin 2beş yıllık kayıtları değerlendirildiğinde, demografik verilerin ve histopatolojik bulguların literatür ile uyumlu olduğu, sağ kalım sürelerinin ise gelişmiş ülkeler ile benzer hatta ileri evre olgularda daha iyi olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serviks uteri kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: Aim of this study is to evaluate epidemiologic features and survival outcomes of 2647 patients treated with the diagnosis of cervical cancer (CC) in Ege University Hospital (EUH) between 1992-2017 and compare them with the literature.

Materials and Methods: Data recorded to CANREG-4 program in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM) were grouped according to WHO and SEER systems. For statistical analysis, Chi-square method and general linear modeling and Kaplan-Meier analysis were performed. In Kaplan-Meier analysis, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware methods were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: Cervical cancer consisted 31.8% of gynecologic malignancies. It was mostly seen at the ages between 40-49. Most common histologic subtype was squamous cell cancer; it was followed by adenocarcinoma of the cervix. Patients were mostly diagnosed at the local advanced stage (47.2%). Median survival was 120 months. 5 year overall survival rate was 70.4% and 10 year overall survival rate was 59.4%.

Yazışma Adresi: Nuri Yıldırım
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
 Anabilim Dalı
 E-mail: nuri-yildirim@hotmail.com

Conclusion: *Cervical cancer is an important type of gynecologic malignancies. When 25 years data of our hospital was evaluated, demographic and histopathologic data were found similar with the literature, additionally survival was found similar and even better in metastatic disease according to developed countries.*

Keywords: *Cervical cancer, Epidemiology, Incidence, Mortality, Overall Survival.*

Giriş

Serviks uteri kanseri görülme insidansı, dünyanın farklı bölgelerinde farklılık arz etmektedir. Dünya genelinde ele alındığında, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanseri oluştururken; gelişmiş ülkelerde endometrium ve over kanserinden sonra 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir (1, 2). Bu durum, serviks uteri kanserinin, gelişmekte olan ülkelerde daha önemli bir sorun oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizde durum, gelişmiş ülkelerle benzerdir. 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Hayat boyu görülme riski %1,1 iken insidans 4/100.000 kadın olarak bildirilmektedir (1).

En önemli risk faktörü, Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonudur. İnvaziv kanser olgularının %99'unda HPV pozitifliği tespit edilmiştir (3). Diğer risk faktörleri arasında sigara kullanımı, immunsupresyon, düşük sosyoekonomik seviye ve multipartner yer almaktadır (4).

Yüksek riskli HPV alt tipleri ile enfekte olan hastada, virüsün persistansı, sonrasında da progresyonu ile özellikle serviks uterinin transformasyon bölgesinden köken alan preinvaziv karakterdeki lezyonlar, yıllar içinde invaziv lezyonlara ilerlemektedir (5). Hastalığın preinvaziv döneminin varlığı ve süresinin uzun olması, servikal sürüntü ile hastalığın taranabilmesini mümkün kılmıştır. Günümüzde servikal kanser tarama programlarını etkin kullanan ülkeler, serviks uteri kanserine bağlı mortalitede %50'nin üzerinde azalma kaydetmişlerdir (6). Günümüzde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanan HPV DNA ile serviks uteri kanseri taraması, daha yüksek bir duyarlılık ile tarama imkanını ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi'nde serviks uteri kanseri tansıyla tedavi görmüş hastaların epidemiyolojik özellikleri ve onkolojik sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG-4 özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik

analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde LogRank(Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117139 kanser vakası değerlendirilmiş olup bunların 55585'i kadın hastalardan oluşmaktadır (%47,5). Kadın hastalarda görülen jinekolojik kanser sayısı 8332 olup bu oran kadın kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Serviks uteri kanseri saptanan olgu sayısı 2647 olup, jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %31,8 saptanmıştır. Serviks uteri kanseri, belirtilen yıllar içinde, korpus uteri kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir.

Serviks uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en fazla, 40-49 arası yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır (%28,1). Yaş gruplarına göre dağılım Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Serviks uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Grubu	Serviks uteri kanseri	
	n	%
0-9 y	0	0,0
10-19 y	5	0,2
20-29 y	47	1,8
30-39 y	310	11,7
40-49 y	745	28,1
50-59 y	737	27,8
60-69 y	559	21,1
70+	244	9,2
Toplam	2647	100,0

Hastalar, 50 yaş altı ve üstünde görülme sıklıklarına göre analiz edildiklerinde, 50 yaş altında serviks uteri kanseri görülme riskinin, korpus uteri kanseri görülme riskine göre anlamlı

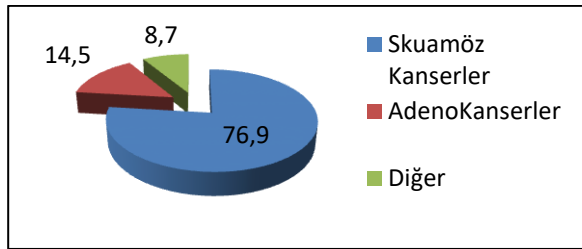
olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (%41,8 vs. %16,3, p<0,0001) (Tablo-2).

Tablo-2. 50 yaş altında ve üstünde serviks uteri ve korpus uteri kanserlerinin görülme sıklıkları.

Yaş	Serviks uteri		Korpus uteri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
50 yaş altı	1107	41,8	552	16,3	1659	27,5
50 yaş ve üstü	1540	58,2	2827	83,7	4367	72,5
Toplam	2647	100,0	3379	100,0	6026	100,0

Ki-kare=483,172 p<0,0001

Serviks uteri kanserinin histolojik alt tiplerine göre dağılım değerlendirildiğinde, ilk sıranın %76,9 ile yassı hücreli (skuamöz) karsinom olduğu görülmüştür. Adenokanser görülme oranı %14,5 saptanmıştır (Şekil-1).



Şekil-1. Serviks uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı (%).

Tablo-4. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı

Yaş Grubu	n	Ölüm n	Yaşayan %	Beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
10-19 y	4	1	75,0	71,4	71,4
20-29 y	33	10	69,7	67,4	67,4
30-39 y	207	44	78,7	80,6	76,9
40-49 y	458	139	69,7	77,8	69,9
50-59 y	468	190	59,4	70,4	60,7
60-69 y	343	181	47,2	64,6	46,4
70 y üzeri	159	104	34,6	48,6	28,6

Tablo-5. Serviks uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	n	Ölüm n	Yaşayan %	Beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
Skuamöz Karsinom	1270	481	62,1	72,6	61,8
Müsinöz Karsinom	40	19	52,5	64,5	50,0
Endometrioid Karsinom	26	7	73,1	76,6	70,7
Miks Epitelyal Karsinom	21	10	52,4	62,3	43,1
Saydam Hücreli Karsinom	22	11	50,0	52,1	52,1
Seröz Karsinom	1	1	0,0	0,0	0,0

Hastalığın yayılımı değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında lokal ileri evrede tanı aldığı görülmektedir (%47,2). Bunu %32,6 ile lokalize hastalık takip etmektedir. Hastaların %13,4'ünde metastatik dönemde tanı konulmuştur (Tablo-3).

Tablo-3. Serviks uteri kanseri olgularının tanı anında tümör yayılımına göre dağılımı.

Yayılım	n	%
Mikroinvaziv	132	6,7
Lokalize Tm.	637	32,6
Lokal ileri	924	47,2
Uzak Yayılım Metastaz	263	13,4
Toplam	1956	100,0

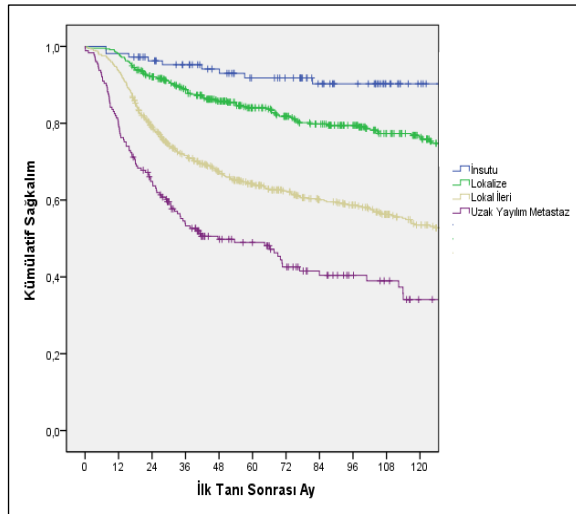
Serviks uteri kanseri saptanan ve sağ kalım süresi hesaplanabilen 1672 olgunun, ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %70,4, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %59,4 olarak bulunmuştur. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı Tablo 4'te özetlenmiştir.

Serviks uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo-5'te özetlenmiştir. Buna göre histolojik alt tipler arasında, sağ kalım açısından arada anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.183).

Tablo-6. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Evreler	n	Ölüm n	Yaşayan %	beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
Mikroinvaziv	108	12	88,9	91,7	90,3
Lokalize tümör	457	107	76,6	83,9	76,4
Lokal ileri	576	263	54,3	64	53,2
Uzak Metastaz	177	102	42,4	48,9	33,9

Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı ise Tablo-6'de özetlenmiştir. Mikroinvaziv, lokalize tümör, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık olarak gruplandırma yapıldığında, sağ kalımın sırasıyla anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p<0,0001$). Yayılım durumuna göre sağ kalım grafiği ise Şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-2. Serviks uteri kanserinin yayılım paternine göre sağ kalım süreleri.

Tartışma

Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında, dünya genelinde ilk sırada, gelişmiş ülkeler arasında ise korpus uteri ve over kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkeler arasında görülen bu farkın en önemli sebepleri, yüksek riskli HPV tiplerinin görülme oranlarının farklı olması ve serviks uteri kanseri tarama programının uygulanabilirliğindeki değişikliklerdir. Serviks uteri kanseri taraması, 1940'lı yıllarda PAP smear ile başlamıştır ve bu tarama, tüm kanser türlerine ait tarama programları arasında en etkin yöntem olarak yerini almıştır (7). Ardından 1990'lı yıllarda sıvı bazlı sitoloji, tarama yöntemi olarak uygulamaya girmiştir. Son olarak HPV ve serviks uteri kanseri

arasındaki ilişkinin daha net olarak anlaşılmasından sonra, 2000'li yılların başından itibaren HPV DNA ile tarama uygulanmaya başlanmıştır (8).

Ülkemizde yüksek riskli HPV pozitiflik oranı, tüm sürüntüler içinde %3,5 olarak bildirilirken, serviks uteri kanseri görülme oranı da 4/100.000 kadındır (9). 2014 yılından bu yana, T.C. Sağlık Bakanlığı, birinci basamak sağlık merkezlerinde, 30-65 yaş arası kadınlara, ücretsiz olarak primer HPV ile ulusal serviks uteri kanseri tarama programını başlatmıştır.

Ege Üniversitesi Hastanesi, Türkiye'nin en önde gelen üniversiteleri arasında yer alarak, 1992-2017 yılları arasında toplam 55.585 kadın hastaya, kanser tanısıyla hizmet vermiştir. Bu hastalardan 8332'si jinekolojik kanser olup, 2647'si serviks uteri kanseri olgularından oluşmaktadır (%31,8). Türkiye'de serviks uteri kanseri görülme insidansı, korpusuteri ve over kanserinden sonra üçüncü sırada olmasına rağmen, hastanemizde korpusuteri kanserinden sonra ikinci sıklıkta yerini almıştır (1).

Dünya genelinde, serviks uteri kanserinin ortalama görülme yaşı 48'dir (10). Hastanemizde tedavi edilen olgular içinde de benzer şekilde hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 40-49 olarak bulunmuştur. Histolojilerine göre dağılımı değerlendirildiğinde, dünya literatüründe en sık görülen histolojik alt tip %69 ile yassı hücreli karsinom iken bunu %25 ile adenokanserler izlemiştir (10). Hastanemizin kayıtlarına göre ise yassı hücreli karsinom, literatürle uyumlu şekilde en fazla görülen histolojik alt tip olurken (%76,9), adenokanserler %14,5 ile ikinci sıklıkta görülmüştür.

Serviks uteri kanseri, genel olarak lokal ilerleyen bir kanser türü olup, yayılımı öncelikle parametrium denilen çevre dokulara ve çevresel lenf nodlarına (sırasıyla pelvik ve paraaortik lenf nodları) yapar. Serviks uterite mikroskobik olarak bulunan ve 3 mm'den daha az invazyon yapan olgular mikroinvaziv olarak değerlendirilirken, parametriuma invazyon yapmamış ve 4 cm'nin

altında tümörü olan hastalar lokalize hastalık grubunda yer alırlar. 4 cm'den daha büyük tümör barındıran olgular ve parametriuma ya da lenf nodlarına metastaz yapmış olgular lokal ileri hastalık grubuna girerler (11). Güncel olarak kullanılan FIGO 2018 evreleme sistemi, hastaların sağ kalım süreleri ile paralellik gösterir. Amerikan Kanser Derneği'nin sonuçlarına göre, beş yıllık sağ kalım oranı lokalize hastalığa sahip olgularda %92, lokal ileri olgularda %56, metastatik olgularda ise %17 olarak saptanmıştır (12). Hastanemizdeki olgularda, bu oran mikroinvazif olgular için %91,7, lokalize hastalığa sahip olgular için %83,9, lokal ileri olgular için %64, metastatik olgular için %48'dir. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veritabanına dayanan Amerika verileri ile hastanemiz olguları arasındaki benzerlik arz etmektedir. Metastatik olgular açısından ise hastanemizde tedavi edilen olguların beş yıllık sağ kalımlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmektedir. Aradaki fark anlamlı olsa da

sonuçların retrospektif olması, hastaların almış oldukları tedavi rejimlerinin ve evrelerinin tam olarak değerlendirilememesi nedeniyle, kıyaslama yapmak sağlıklı olmayacaktır.

Sonuç

Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi arttıkça, görülme sıklığı azalmaktadır. Ülkemizde, gelişmiş ülkelere daha az sıklıkta görülen serviks uteri kanseri, endometrium ve over kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Ege Üniversitesi Hastanesi, tüm kanser olgularında olduğu gibi, jinekolojik onkoloji alanında da uzun yıllardır yüksek standartlarda hizmet sunmaktadır. Hastanemizde 1992-2017 yılları arasında tedavi gören 2647 serviks uteri kanseri olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada, gelişmiş ülkeler düzeyinde, hatta ileri evre olgularda daha da iyi sağ kalım sonuçlarının elde edildiği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Globocan 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69 (1): 7-34.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189 (1):12-9.
4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120 (4): 885-91.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 890-907.
6. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013; 2:35.
7. Dickinson JA, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health.* 2012; 12: 992.
8. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (1): 46.e1-46.e11.
9. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, SemraTuran H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer.* 2018 May 1; 142 (9): 1952-8.
10. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3; 95 (17): 1276-99.
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct; 143 Suppl 2: 22-36.
12. Survival rates for cervical cancer. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>.