2007; Cilt: 4 Sayı: 1 Sayfa: 11-19

SERVİKS KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Haldun GÜNER, Çağatay TAŞKIRAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, Ankara

ÖZET

Serviks kanseri Dünya'da kadın kanserleri arasında meme kanserinden sonra 2. sırada gelmektedir. Yılda 493.000 hasta yeni tanı almakta ve serviks kanseri nedeniyle 274.000 insan hayatını kaybetmektedir. Kadın genital kanserleri arasında tarama programı olan ve de bu nedenle teorik olarak önlenebilir bir kanser olmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ve de geri kalmış ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir. Serviksin eksternal bir genital organ olması özellikle karsinogenezi hakkında önemli bilgiler edinilebilmesini sağlamıştır. Karsinojenik sürecin uzun olması, preinvaziv bir evresinin olması, bu dönemde hastaların yakalanabilmesi ve etkin olarak tedavi edilebilmesi bu hastalığa özgü önemli bir karakteristik olup tarama, erken tanı ve tedaviye imkan vermektedir. Serviks kanseri risk faktörleri arasında ilk ilişki yaşının küçük olması, seksüel partner sayısı, yüksek parite, ırk, düşük sosyoekonomik düzey ve sigara içimi önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle paritenin önemi yaklaşık 150 yıldır bilinmekte olup cinsel temasa ve buna bağlı faktörlere araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu nedenle birçok cinsel yolla bulaşan hastalık ve virüsler araştırılmıştır. 1970'li yıllarla beraber Human Papilloma Virüs (HPV) üzerinde çalışmalar başlamış ve pozitif bulgularla beraber günümüzde önemli bir bilgi birikimi elde edilmiştir. Bugün serviks kanseri gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranlarını arttırdığı ya da viral persistansı-karsinojenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Etiyoloji'de HPV'nin anahtar rolü oynaması bu virüse karşı aşı çalışmalarını indüklemiş ve oldukça etkin koruyucu aşılar geliştirilmiştir. Yakın gelecekte bu aşıların kullanıma girmesi ile 20-30 yıllık bir süreçte serviks kanseri insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: *epidemiyoloji, HPV, risk faktörleri, serviks kanseri*

SUMMARY

Epidemiology of cervical cancer and the role of human papilloma virus

Cervical cancer is the second most common malignancy of women following breast cancer in the world. Overall 493.000 new cases are diagnosed and 274.000 women die of disease at each year. It is the only cancer having efficient screening program. Therefore the vast majority of the cases could be diagnosed and treated before invasive stage. Since the cervix is external genital organ, the carcinogenesis of cervical cancer is investigated in detail. The development of cancer takes a long duration, therefore the patients could be diagnosed at preinvasive stage and approximately all of these women could be treated succesively. The epidemiological risk factors of cervical cancer includes the age at first intercourse, number of lifetime sexual partners, high parity, socioeconomical status, and smoking. Especially the importance of parity have been known since 150 years and several investigators have been tried to explain the exact relation of cervical cancer and sexual contact. Many different sexually transmitted diseases and viruses were investigated to prove any relation. During 1970s, Human Papilloma Virus (HPV) was reported to be the causative agent of cervical cancer. Today it is widely accepted that the main factor of development of cervical cancer is HPV. Other risk factors are generally related with the viral dissemination or carcinogenesis. Since the main cuasative agent is a virus, protective vaccines have been developed. By the use of these preventive vaccines the incidence and mortality rates of cervical cancer would be decreased significantly all over the world.

Key words: *epidemiology, cervical cancer, HPV, risk factors*

Yazışma Adresi: Haldun Güner, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 06502 Beşevler/Ankara
Tel: (0312) 202 59 07/19/21
e-mail:haldung@gazi.edu.tr
Geliş tarihi: 31.01.2007 kabul tarihi: 20.02.2007

GİRİŞ

Serviks kanseri Dünya'da kadın kanserleri arasında meme kanserinden sonra 2. sırada gelmektedir. Yılda 493.000 hasta yeni tanı almakta ve serviks kanseri nedeniyle 274.000 insan hayatını kaybetmektedir[1]. İnsidansı bölgelere göre değişiklik göstermekte olup, Ortadoğu'da insidansı 100.000'de 4.8 iken doğu Afrika'da 100.000'de 44.3'tür. USA'da yılda 13.000 hasta yeni tanı almakta ve 4100 hasta serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir[2]. USA'de tarama olmayan bölgelerde hayat boyu serviks kanseri riskinin %3.67, mortalite riskinin %1.26 ve 50 yaşındaki insidansın 100.000'de 88 olduğu belirtilmektedir[3]. Amerikan istatistiklerine göre yılda 2.9 milyar dolar 15-14 yaş arasındaki kadınların Pap test ve takibine, 108 milyon dolar invaziv serviks kanseri tedavisine ve 124 milyon dolar ise anogenital siğil tedavisine harcanmaktadır[4]. Kadın genital kanserleri arasında tarama programı olan ve de bu nedenle önlenebilir bir kanser olan servikal malignansiler yine de gelişmekte olan ve de geri kalmış ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir. Serviksin eksternal bir genital organ olması özellikle karsinogenezi hakkında önemli bilgiler edinilebilmesini sağlamıştır. Bu sürecin uzun olması, preinvaziv bir evresinin olması, bu dönemde hastaların yakalanabilmesi ve etkin olarak tedavi edilebilmesi bu hastalığa özgü önemli bir karakteristik olup tarama, erken tanı ve tedaviye imkan vermektedir. Genel prensiplere tam olarak uyulduğunda daha çok hasta preinvaziv veya erken evrede yakalanabilmekte ve de böylece sağkalım oranları yükseltilebilmektedir. Tarama programları her ne kadar gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde insidansı azaltmış olmakla beraber maddi olumsuzluklar ve hasta bilincinin yeterli düzeyde olmaması nedeniyle istenilen düzeye ulaşamamıştır. Birçok farklı tarama metodu geliştirilmiş olmakla beraber halen serviks kanseri, malignansilere bağlı ölümler arasında önemli bir yer tutmaktadır.

Ortalama görülme yaşı 52 olup 35-39 ve 60-64 yaşlarında iki ayrı dönemde pik yapmaktadır[2]. Serviks kanseri risk faktörleri arasında ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), seksüel partner sayısı, yüksek parite, ırk, düşük sosyoekonomik düzey ve sigara içimi önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle paritenin önemi yaklaşık 150 yıldır bilinmekte olup cinsel temasa ve buna bağlı faktörlere araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu nedenle birçok cinsel yolla bulaşan hastalık ve virüsler araştırılmıştır. Öncelikle dikkatler herpes virüs üzerinde toplanmış ancak yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Daha sonraları 1970'li yıllarla beraber Human Papilloma Virüs (HPV) üzerinde çalışmalar başlamış ve pozitif bulgularla beraber günümüzde önemli bir bilgi birikimi elde edilmiştir. Bugün serviks kanseri gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranlarını arttırdığı ya da viral persistansı-karsinojenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Papilloma virüs adında bir dergi yayınlanmakta ve halen viral enfeksiyonun özellikleri yüksek teknolojinin de yardımı ile ayrıntılı olarak çalışılmaktadır. Bu çalışmalar tüm Dünya'daki HPV enfeksiyonunun varlığının saptanması ve etiyolojik ajanın bir virüs olması nedeniyle primer önlem amacıyla aşı çalışmalarının da başlamasına neden olmuştur. İki ayrı firma bivalan (HPV 16-18) ve quadrivalan (HPV 6,11, 16 ve 18) iki değişik aşı formu üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmış, bunlardan bivalan olanın faz 3 çalışması sürmekte olup diğerinin tamamlanmış, FDA onayı alınmış ve 2007 yılı içerisinde ülkemizde de kullanılmaya başlanacaktır.

Bu derlemede serviks kanseri'nin epidemiyolojik risk faktörleri irdelenecek, özellikle asıl etiyolojik faktör olması nedeniyle öncelikli olarak HPV'un özellikleri, doğal seyri, bulaş yolları, kofaktörlerle ve serviks kanseriyle ilişkisi ayrıntılı olarak ele alınmaya çalışılacaktır.

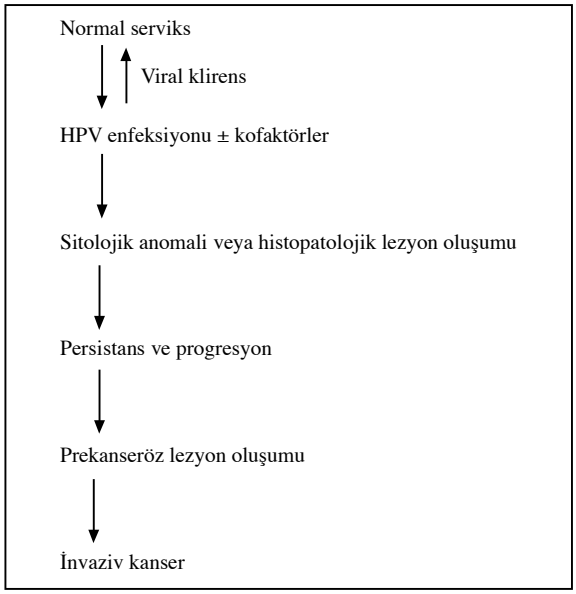
HPV ENFEKSİYONU'NUN ÖZELLİKLERİ

HPV çift sarmallı, dairesel, 8000 baz çifti içeren, zarfsız bir DNA virüsü olup bugün için 120 civarında değişik tipi tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki en az bir 100 tipi daha tanımlanacaktır[5]. Tutulum bölgelerine göre kutanöz ve mukozal olarak ikiye ayrılırlar. Onkojenik özelliklerine göre düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak gruplandırılmaktadırlar (Tablo I). Genital sistemde 40'ın üzerinde değişik HPV tipi tanımlanmış olup bunların yaklaşık olarak yarısı yüksek riskli gruba dahildirler. Munoz ve ark. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82'yi yüksek riskli olarak tanımlamışlardır[6]. Tüm Dünyadaki servikal kanserlerin %70'inden tip 16 ve 18'in sorumlu olduğu düşünülmektedir[7]. Stratifiye epitelde bazal tabakada enfeksiyon ortaya çıkar. İmmün cevap oranları azdır. Kanser ve yüksek grade'li lezyonlarda hücre DNA'sına entegre olmakla beraber düşük grade'li lezyonlarda ve diğerlerinde DNA'ya entegre olmaksızın epizomal olarak hücre içerisinde bulunurlar[8]. Siğillerle yapılan bir çalışmada başarıyla tedavi olanlarda lokal inflamatuar cevabın ve makrofajların çok daha fazla

oranda aktive olduğu saptanmıştır[9]. HPV bulaş sonrası enfeksiyon yapar. Bunların bir kısmı klirense uğrarken, diğer bir kısmından çeşitli lezyonlar gelişir. Yine bu lezyonların bir kısmı regrese olurken, bazı hastalarda preinvaziv ve invaziv sürece progresyon görülür (Figür 1). HPV enfeksiyonu genellikle tespit edilmez. Mevcut tarama yöntemleri enfeksiyonu değil displaziyi tespit etmeye odaklandığından ve de bunun için bile duyarlılıkları düşük olduğundan saptanma oranları istenilen düzeyde değildir. Pap test için sensitivite %57 olarak belirtilmektedir[10]. Bu nedenle özellikle viral DNA'yı saptayan teknikler geliştirilmiş, PCR ile çalışan yöntemler benimsenmiş ve Hybrid Capture II sistemi FDA tarafından onaylanıp kullanıma konulmuştur. Bu metotla 13 yüksek riskli HPV tipi saptanabilmektedir [11]. Bu yöntem ASC-US çıkan sitolojilerin triajında ve 30 yaş üzerinde Pap testle beraber tarama aralığını 3 yıla uzatmak için kullanılmaktadır.

Tablo I: *Human papilloma virüs tiplerinin risk gruplarına göre dağılımı.*

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



Figür 1: *Servikal karsinogenez.*

Viral genler. Viral genler üretim sıralarına göre erken (E) ve geç (L) olarak klasifiye edilirler. E1, viral genomun devamı ve replikasyonunu, E2 transkripsiyonu düzenleyen proteinleri, E5 epidermal büyüme faktörünü uyararak hücre büyümesini arttırırken p21 tümör süprösör genini baskılayarak hücrenin kontrol sistemini bozar[12-14]. E6 ve E7 majör onkojenik genlerdir, ve E6 p53'ü E7 ise aktif retinoblastoma genini inaktive eder[15,16]. Ayrıca hücre siklusunu düzenleyen diğer birçok faktörle de integrasyona girerek tümöral büyümeyi sağlarlar.

İmmün yanıt. Enfekte hücreler yüzey epiteline ulaşana kadar hücre yüzeyinde değişiklik olmaz ve de böylece immün sistemden korunurlar. Ayrıca E6 ve E7 proteinleri birçok faktörle etkileşerek immün yanıtın oluşmasını önlerler[17-19]. Yüksek riskli tiplere karşı antikor cevabı geç gelişirken (1 yıl kadar sonra), düşük riskli tiplere karşı hemen oluşmaktadır[20]. Kandaki antikor titreleri ise 10-15 yıl boyunca aynı seviyede bulunmaktadır. Deneysel enfeksiyon modeli oluşturulduğunda önce IgM ve IgA oluşur, sonra hızla IgM kaybolur ve IgA titreleri azalır, bu sırada IgG saptanmaya başlanır. Servikal mukusta IgA ve IgG tespit edilmiştir. IgG hayat boyu seksüel partner sayısıyla korelasyon gösterirken HPV DNA'sı yakın zamandaki partnerlerle ilişkilidir. Antikor üretimi enfeksiyonun yayılımını ve tekrarlamasını önlemede önemlidir. Viral klirensi ise hücresel immünite sağlar[21].

Bulaş yolları. HPV genel olarak seksüel yolla bulaşmaktadır. Diğer yollarla geçiş tanımlanmakla beraber servikal kanser gelişimindeki rollerinin oldukça az olduğu düşünülmektedir. Partner sayısı, ilk ilişki yaşı, ve partnerin HPV pozitif olması önemli risk faktörleridir[22,23]. Penisten, koronal sulkustan ve distal üretradan eksfoliye olan hücrelerde HPV DNA'sı gösterilmiştir[23]. Virjinlerde yapılan çalışmalarda çok düşük oranlarda HPV pozitifliği gösterilmiştir[24]. Kjaer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada virjinlerde ve monogamik çiftlerde servikal lezyon gelişiminin ilişki başladıktan sonra ortaya çıktığı ve partner sayısı arttıkça da riskin arttığı saptanmıştır[22]. 2225 kadın ve 1140 erkek hastanın değerlendirildiği bir çalışmada genital HPV saptanma oranlarının hayat boyu partner sayısı ve ilk ilişki yaşı ile korele olduğu belirtilmiştir [25,26]. Monogamik kadınların eşlerinin partner sayısı arttıkça risk artmakta ve ayrıca monogamik kadınların daha sonra partner sayısı artarsa risk yine artmaktadır [23]. Çiftler arasında tip konkordansı oldukça düşük düzeydedir. Tek bir partneri olduğunu belirtenlerde dahi çok yüksek bir tip benzerliği saptanamamıştır. Bunun da nedeni partner sayısı, teknik özellikler, penil eksfoliasyonun servikse göre çok daha az olması olabilir [27]. Sünnet olmuş erkeklerde HPV pozitifliği diğerlerine göre 3 kat azdır ve bu kişilerin partnerlerinde de HPV pozitifliği ve serviks kanseri riski daha azdır [28]. Genital HPV asıl olarak cinsel ilişki ile yayılmakla beraber diğer bazı geçiş yolları da tanımlanmıştır. Özellikle anneden çocuğuna geçiş sıkça gösterilmiştir

[29]. Cinsel ilişkisi olmamış yenidoğanlarda, çocuklarda ve adölesanlarda genital siğillere rastlanılabilmektedir. Vertikal ve perinatal geçiş az olmakla beraber rapor edilmiştir, bazı yüksek riskli tipler non-genital mukozalarda da rapor edilmiş ve bu bölgelerin kanserleriyle ilşkisi gösterilmiştir. Ayrıca düşük riskli tiplerin horizontal geçişi de bazı çalışmalarda saptanmıştır. Genital HPV'si olan hastaların ellerinde ve tırnaklarında da HPV varlığı gösterilmiş ve bunların çocuklarına veya partnerlerine bu yolla hastalığı bulaştırabilecekleri belirtilmiştir[24]. Viremik fazı olmadığından kan yoluyla bulaş olmaz. Anne sütünde de varlığı saptanmamıştır.

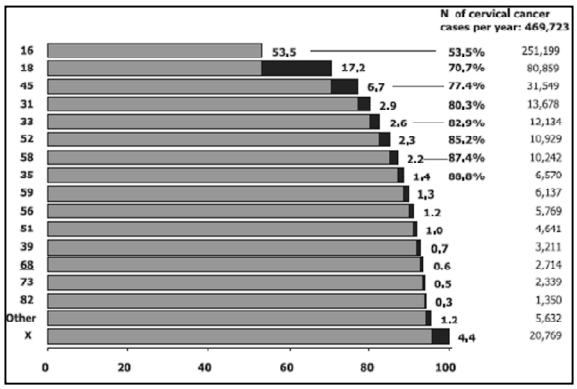
GENİTAL HPV ENFEKSİYONU'NUN PREVALANSI

HPV prevalansı örneklenen topluma, yaşa ve kullanılan tekniğin sensitivitesine göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyon çoğunlukla geçici olduğundan gerçek rakamlar tam olarak tespit edilememektedir[30]. Özellikle USA'da oldukça kapsamlı araştırmalar yapılmış ve HPV enfeksiyonu en sık rastlanılan seksüel yolla bulaşan hastalık (STD) olarak rapor edilmiştir [31]. Toplumun %15'nin virüsle enfekte ve yıllık insidansın 5.5 milyon olduğu düşünülmektedir[31,32]. Yaşlara göre dağılım incelendiğinde adölesan dönemde, ilk kez karşılaşılması, immünitenin olmaması, transformasyon zonundaki aktif metaplazi ve serbest seksüel aktivite gibi nedenlerle daha yüksek olduğu saptanmaktadır[33,34]. Çeşitli çalışmalarda HPV DNA testi yapıldığında 25 yaş altı olgularda pozitiflik oranının %32-64 olmasına karşın 45 yaş ve üzerinde bu değerlerin %2.8-4 olduğu saptanmıştır[35,37]. Kümülatif insidans değerleri dikkate alındığında 12. ayda %14-41, 24. ayda %34-39, 36. ayda %43-44 ve 5. yıl sonunda %55 pozitiflik saptanmaktadır[38,42]. Bu çalışmalarda insidans oranlarının daha genç olanlarda, partner sayısı daha fazla olanlarda, zencilerde, sigara içenlerde, anal ilişkide bulunanlarda ve daha fazla sayıda vajinal ilişikisi olanlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da serviks kanseri için risk faktörü olan tüm bu değişkenlerin asıl etkisini HPV enfeksiyonu üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. Sitolojik olarak normal kadınlarda HPV pozitiflik oranları büyük bir varyans göstermektedir. Yunanistan'da %2.5, Barselona'da %3, Tayland'da 3.9% gibi veriler saptanmış olmakla beraber, USA verileri incelendiğinde bu oranların %30'un üstünde olduğu hatta Jacobson ve ark.'nın bir çalışmasında adölesan kliniğinde, 11-20 yaş aralığında %90 olduğu belirtilmiştir[36,43-48]. HPV erkekte genital siğil ve anal kanser yapmakla beraber görülme oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle genel olarak erkekler asemptomatik olmaktadırlar. Bu nedenle genelde erkeklerle ilgili veriler HPV enfeksiyonu olan kadınların partnerlerinde veya başka bir nedenle doktora başvuran erkeklerde yapılan çalışmalardan oluşmaktadır. Genel olarak rapor edilen oranlar %16 ile %45 arasında değişmektedir[49]. Bazı otörler HPV enfeksiyonu cinsel yolla bulaştığından ve de vektör ve rezervuar olarak erkekler önemli rol oynadığından oranların kadınlarla aynı olacağını, ve toplum bazlı bir aşılama programı yapılacaksa erkeklerin de buna dahil edilmesinin genel başarıyı çok daha yukarılara çekeceğini belirtmektedirler.

HPV SERVİKS KANSERİ İLİŞKİSİ

Serviks kanserinde HPV pozitiflik oranları teknik imkanların artması, daha çok tipin tanımlanması ile artış göstermiştir. Bugün %99.7 oranlarına kadar HPV pozitifliği bildiren çalışmalar vardır ve geri kalan hastaların da bugün tanımlanmayan veya saptanamayan HPV tipleri ile enfekte olduğuna inanılmaktadır[50]. HPV 16 ve 18, hastaların %70'inden sorumludur ve kanser riskini yaklaşık olarak 200 kat arttırmaktadırlar [51]. Düşük riskli tiplerde daha çok CIN 1 ve 2 görülmekte olup CIN 3 oldukça nadirdir[52]. LSIL gelişme riski zaman geçtikçe azalmakta ve bunların çoğunluğu 2 yıl içerisinde regrese olmaktadırlar[53]. Kansere ilerleme oranının %0.15 olduğu düşünülmektedir[54]. HSIL CIN 2 ve 3'ü kapsamakta olup persistan yüksek riskli enfeksiyon ile beraberdir[52]. Tedavi edilmediklerinde kansere ilerleme oranları yüksek olup (%12) spontan regresyon oranları düşüktür[54]. Viral persistans en önemli faktör olup ileri yaş, birden çok HPV tipinin varlığı, ve immünite ile koreledir[38,55,56]. Sitomorfolojik olarak normal olup yüksek riskli HPV saptanan hastaların %15-30'unda takibeden 4 yıl içerisinde CIN 2 veya 3 gelişmektedir. ASC-US veya hafif dsiplazisi olan hastalarda yüksek riskli HPV negatif ise CIN 2 veya 3 gelişme riski düşüktür[57]. Relaps oranları da tedavi sonrası HPV pozitifliği devam eden olgularda çok daha yüksektir[58]. Servikal kanser ile HSIL, CIN 2 ve 3 arasındaki HPV pozitifliği karşılaştırıldığında sadece HPV tip 16, 18 ve 45'in kanserli olgularda daha fazla olduğu saptanmış olup özellikle invaziv süreçte bu 3 tipin çok önemli olduğu belirtilmiştir[59]. Longitüdinal izlem çalışmaları etik olmadığından ve hastalık en geç CIN 3 düzeyinde tedavi edilmesi gerektiğinden serviks kanseri ile

HPV'nin ilişkisini ortaya koyan çalışmaların çoğunluğu olgu-kontrol tipindedir. Dokuz değişik ülkede yapılan çalışmaların birlikte değerlendirildiği bir analizde riskin 50 ila 150 kat arasında yüksek olduğu görülmüştür [51]. Bu oranların skuamöz hücreli kanser için 158.2 (%95 CI 113.2-220.6) ve adenokanser için 81.3 (%95 CI 42.0-157.1) olduğu saptanmıştır. Virüs tiplerine göre analiz yapıldığında ise HPV 16 için 435, 18 için 248 ve 45 için 198 kat artmış risk olduğu gösterilmiştir. Spesmenlerde birden fazla tipin olmasının risk üzerinde anlamlı bir artışa neden olmadığı belirtilmiştir. Munoz ve ark. tüm Dünya verilerini bir araya getirmişler, 3000 kanser olgusunda 15 HPV tipini incelemişlerdir[60]. Olguların %80'inde HPV tip 16, 18, 31, 45, veya 33 saptanmıştır (Figür 2). Birçok çalışmada adenokanserlerde HPV tip 18'in daha çok olduğu belirtilmektedir.



Figür 2: *Tüm Dünya verilerine göre serviks kanserindeki HPV tipleri. (Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85; adlı makaleden alınmıştır).*

SERVİKS KANSERİNİN DİĞER EPİDEMİYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde gelinen noktada HPV'nin serviks kanseri gelişiminde en önemli etiyolojik ajan olduğu üzerinde durulmaktadır. Saptanma oranlarının %90'lardan %99'lara çıkması ve halen birçok tipin kodlanma aşamasında olması serviks kanserlerinin hemen tümünün HPV ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer değişkenlerin daha çok HPV enfeksiyonu için de risk faktörü olduğu ve bu yolla servikal kanser olasılığını arttırdığı görülmektedir. Bu nedenle bu bölümde diğer risk faktörleriyle ilgili güncel literatür bilgisi verilmeye çalışılacak olmasına rağmen, HPV'nin anahtar rolü unutulmamalıdır.

Reprodüktif faktörler. Parite'nin kanser riskini arttırıcı etkisi ilk olarak tanımlanan risk faktörlerinden birisidir. 1842 yılında uterus kanserlerinin evli kadınlarda, özellikle de doğum yapanlarda fazla olduğu belirtilmiştir [61]. Literatür International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer grubu tarafından değerlendirilmiş ve reprodüktif değişkenlerin serviks kanseri riskine olan etkileri irdelenmiştir[62]. Bu çalışmada 9 kohort ve 16 olgu-kontrol çalışması değerlendirilmiş olup, 16.563 invaziv ve preinvaziv kanserli olgu ile 33.542 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Term gebelik oranları arttıkça riskin de buna paralel olarak arttığı saptanmıştır. İlk ilişki yaşı ve partner sayısına göre veriler standardize edildiğinde bile 7 ve üzeri term gebelik için riskin 2.39 (%95 CI 2.03-2.81) olduğu saptanmıştır. Ayrıca 1-2, 3-4, 5-6, ve 7 gebelik için risk hesaplamaları yapıldığında sırasıyla 1.24 (1.12-1.37), 1.44 (1.27-1.64), 1.76 (1.53-2.02) ve 2.01 (1.47-1.82) sonuçlarına ulaşılmıştır. İlk gebelik yaşına bakıldığında 25 yaş altında riskin arttığı, özellikle 16-18 yaşlarda çok daha belirgin olduğu görülmüştür. Son gebelikten sonra geçen zaman ile serviks kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Term gebelik sayısı ile ilk gebelik yaşı birlikte incelendiklerinde yine yüksek risk oranları saptanmıştır. Her bir term gebelik ile risk 1.13 kat (%95 CI 1.11-1.14) artmaktadır. Term gebelik sayısı ile oral kontraseptif kullanımı birlikte değerlendirildiğinde 5 yılın üzerindeki kullanımda doğum sayısı arttıkça risk de artmakta, 5'in üzerindeki gebelik sayısında 5 yıldan fazla OKS kullanımında risk 11 kat artmaktadır[63].

Sigara. Tar ilk defa kanserle ilişkisi gösterilen kimyasal maddedir. 1775 yılında Londra'daki baca temizleyicilerinde artmış skrotal kanserin nedeninin tar olduğu bildirilmiştir[64]. Daha sonra birçok kanserle tar arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. 1950'li yıllarda Birleşik Amerika'da birçok yayında tar içeren vajinal duş maddelerinin servikal kanser yaptığı rapor edilmiştir [65-67]. Sigara kullanımı da tar içeren kimyasal maddelere bir diğer maruziyet nedeni olarak kabul edilmektedir. İlk defa Winkelstein ve ark. 1977 yılında sigara kullanımı ile serviks kanseri arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir[68,69]. Trimble ve ark. ise pasif içiciliğin bile önemli olduğunu rapor ettiler[70]. Yaklaşık 25.000 hastalık bir kohort üzerinde yaptıkları analizde pasif içicilik ile riskin 2.1 kat (%95 CI 1.3-3.3) arttığını saptamışlardır. IARC çalışmalarında genel analiz yapıldığında herhangi bir zamanda sigara içmiş olmanın riski 2 kat arttırdığı saptanmıştır. İçilme miktarı ile de risk oranları artmaktadır. HPV pozitif hastalarda yüksek grade'li lezyon saptanma oranlarının 1.9-2.3 kat fazla olması yazarları sigara içiminin özellikle persistans

yönünden önemli bir faktör olduğu sonucuna götürmüştür[57]. Ancak sigara içmeye bağlı asıl nedenin ne olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Çeşitli metabolitler, immünsüpresyon veya antioksidanların az tüketimi gibi faktörler öne sürülmektedir. Sigara içimi ile birçoğu kanserojen olan yaklaşık 4000 değişik kimyasal madde ile vücut karşılaşmış olur. Bunlar arasında en çok bilinenler benzil prenler, polisiklik aromatik maddeler, ve tütüne spesifik nitrozaminlerdir. Sigara içenlerin servikal mukusunda bu maddelere normal populasyondan çok daha fazla oranlarda rastlanılmaktadır[71]. Sigara içiminin öneminin araştırıldığı bir çalışmada 44 USA eyaleti, 30 Avrupa ülkesi ve diğer bölgelerden 74 ülke değerlendirildiğinde USA'de sigara ile pozitif bir ilişkinin olduğu, ancak USA ve Avrupa dışı ülkelerde negatif bir ilişkinin olduğu ve özellikle serviks kanseri oranlarının en yüksek olduğu Afrika ülkelerinde sigara kullanma oranlarının en düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar yazarları sigaranın bir faktör olabileceğini ama içilmediği durumlarda da oranlarda bir düşüş saptanmayabileceği yönünde bir yoruma itmiştir[72].

Hormonal kontrasepsiyon. Oral kontraseptiflerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda risk bulunurken diğerlerinde anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Son dönemde yayınlanan geniş hasta sayılı önemli bazı yayınlarda ise konunun önemi belirtilmektedir. Bu konu halk sağlığı uzmanları tarafından değerlendirildiğinde yararlarının daha fazla olması nedeniyle kullanımda bir sakınca olmayacağı görüşü öne sürülmektedir. Smith ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 28 çalışmada 12.531 servikal kanser olgusunu değerlendirdiklerinde 5 yıl, 5-9 yıl ve 10 yıl veya üzeri kullanımda riskin sırasıyla 1.1 (%95 CI 1.1-1.2), 1.6 (%95 CI 1.4-1.7) ve 2.2 (%95 CI 1.9-2.4) kat arttığını bulmuşlardır[73]. Sonuçlar servikal kanser ve in situ kanser için benzer olup kullanımın kesilmesi sonrası sınırlı sayıdaki çalışmaya göre bu etkinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Yazarlar özellikle kullanımın bırakılması sonrası etkinin iyi planlanmış çalışmalarla araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. IARC çalışmalarında da oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile serviks kanseri arasında bir ilişki saptanmıştır (OR, 1.47; %95 CI 1.02-2.12). Beş yıldan az kullanımın riski arttırmadığı ancak 5-9 yıl kullanımın riski 2.72 kat (%95 CI 1.36-5.46), 10 yıl ve üzeri kullanımın ise riski 4.48 kat (%95 CI 2.24-9.36) arttırdığı tespit edilmiştir[57].

HIV. HIV pozitif hastalarda AIDS tanısı için servikal kanser bir parametre olarak kullanılmaktadır. Hastaların sağkalım süreleri kısa olduğundan çelişkili bazı sonuçlar vardır. Ancak genel olarak immün süpresyon karsinojenik süreci hızlandırmaktadır[74].

Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar. Bu grup hastalıkları değerlendirmede bazı temel zorluklar vardır. Bu enfeksiyonların çok görülmesi ve tespitinin zor olması başta gelen nedenlerdir. IARC çalışmalarında klamidya trakomatis veya HSV-2'ye karşı antikorlar varsa riskin 2.1 kat arttığı bulunmuştur[57]. Madeleine ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klamidya trakomatis saptanan hastalarda skuamöz hücreli kanser için riskin 1.6 kat arttığı, ancak adenokanser ile anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir[75]. Bu ilişki tümör dokusundaki HPV tipinden bağımsızdır.

Beslenme ve diyet alışkanlıkları. Bu konudaki en ayrıntılı analiz Garcia-Closas ve ark. Tarfından yapılmıştır[76]. 1995-2003 yılları rasındaki gözlemsel çalışmalarla 1991-2003 arasındaki randomize çalışmalar değerlendirilmiştir. Risk değerlendirilmesi yapıldığında çok az çalışmada folik asit, retinol, vitamin E, viatmin C, beta-karoten, B12, lycopen gibi maddelerin koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur. Yazarlar sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmalarda istatistiki olarak güçlü bir verinin olmadığını ve iyi planlanmış geniş katılımlı kohort çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

SONUÇ

Serviks kanserinin insidians ve mortalitesi her ne kadar tarama programları sonucunda azalmış olmakla beraber halen özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak güncelliğini korumaktadır. Genel epidemiyolojik faktörler olan parite, ilk gebelik yaşı, partner sayısı, düşük sosyo-ekonomik düzey, ırk, sigara içimi, HIV ve immün süpresyon önemini korumaktadır. Son dönemlerde yapılan analizlerde oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımlarının riski arttırıcı etkisi belirtilmektedir. Servikal karsinogenezin artık olmazsa olmaz bileşeni HPV'tur. HPV'nin tespit edilme teknikleri arttıkça servikal kanser örneklerinde %100'e yakın oranlarda pozitiflik saptanmaktadır. Diğer tüm faktörler ya bulaşı arttırıcı ya da karsinogenezi hızlandırıcı bir etkiye sahiptir. Etiyoloji'de HPV'nin anahtar rolü oynaması bu virüse karşı aşı çalışmalarını indüklemiş ve oldukça etkin koruyucu aşılar geliştirilmiştir. Yakın gelecekte bu aşıların kullanıma girmesi ile 20-30 yıllık bir süreçte serviks kanseri insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et. Al. Cancer statistics, 2002. CA CAncer J Clin 2002;52:23-47.
3. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol 2000; 151:1158-1171.
4. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. Perspect Sex Reprod Health 2004;36:11-9.
5. de Villiers EM. Human papillomavirus. Introduction. Semin Cancer Biol 1999;9:377.
6. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000;19:1-5.
7. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monographs 2003;2003:3-13.
8. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. Microbiol Mol Biol Rev 2004;68: 362-372.
9. Arany I, Tyring SK. Status of local cellular immunity in interferon-responsive and -nonresponsive human papillomavirus-associated lesions. Sex Transm Dis 1996;23:475-480.
10. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680-689.
11. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). Obstet Gynecol 2003;102:417-427.
12. Doorbar J, Elston RC, Napthine S, et al. The E1E4 protein of human papillomavirus type 16 associates with a putative RNA helicase through sequences in its C terminus. J Virol 2000;74: 10081-95.
13. Roberts S, Ashmole I, Gibson LJ, Rookes SM, Barton GJ, Gallimore PH. Mutational analysis of human papillomavirus E4 proteins: identification of structural features important in the formation of cytoplasmic E4/cytokeratin networks in epithelial cells. J Virol 1994;68:6432-45.
14. Tsai TC, Chen SL. The biochemical and biological functions of human papillomavirus type 16 E5 protein. Arch Virol 2003;148: 1445-53.
15. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. Cell 1990;63: 1129-36.
16. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 1989; 243:934-7.
17. Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, Miller L, Woodworth CD. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaBresponsive genes in cervical keratinocytes. J Virol 2001;75:4283-96.
18. Barnard P, Payne E, McMillan NA. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-alpha. Virology 2000;277:411-9.
19. Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, Namkoong SE, Um SJ. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. J Biol Chem 2000;275:6764-9.
20. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000;181:1911-9.
21. Stanley MA. Immunobiology of papillomavirus infections. J Reprod Immunol 2001;52:45-59.
22. Kjaer SK, Chackerian B, van der Brule AJC, Svare EI, Paul G, Walboomers JMM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CJLM. High-Risk Human Papillomavirus Is Sexually Transmitted: Evidence from a Follow-up Study of Virgins Starting Sexual Activity (Intercourse). Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001;10:101-6.
23. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. J Infect Dis 1997;176:353-61.
24. F.X.Bosch, T.Iftner. The aetiology of cervical cancer. Sheffield, UK: NHS Cervical Screening Programme, 2005.
25. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, Gili M, Izarzugaza I, Viladiu P, Navarro C, Vergara A, Ascunce N, Guerrero E, Shah KV. Male sexual behavior and Human Papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. J Natl Cancer Inst 1996;88(15): 1060-7.
26. Muñoz N, Castellsagué X, Bosch FX, Tafur L, de Sanjosé S, Aristizabal N, Ghaffari AM, Shah KV. Difficulty in Elucidating the Male Role in Cervical Cancer in Colombia, a High-Risk Area for the Disease. J Natl Cancer Inst 1996;88(15):1068-75.
27. Franceschi S, Castellsague X, dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, Chichareon S, Eluf-Neto J, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX, Munoz N. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. Br J Cancer 2002;86:705-11.
28. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002;346:1105-12.
29. Cason J. Perinatal acquisition of cervical cancer-associated

papillomaviruses. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:853-8.

30. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102 (5a):3-8.
31. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis 1999; 26 (Suppl 4):S2-S7.
32. Ratcliffe J. Estimation of HPV incidence in the US population. Report for American Social Health Association (ASHA), 23 May 23 1998.
33. Figueroa JP, Ward E, Luthi TE, et al. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. Sex Transm Dis 1995; 22:114-118.
34. Moscicki AB, Burt VG, Kanowitz S, et al. The significance of squamous metaplasia in the development of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. Cancer 1999; 85:1139-1144.
35. Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. Sex Transm Dis 1996;23:333-341.
36. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis 1993; 20:274-278.
37. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. J Infect Dis 2004; 189:46-50.
38. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423-8.
39. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001;285:2995-3002.
40. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 1999;180:1415-23.
41. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. J Infect Dis 2002;186:462-9.
42. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218-26.
43. Ley C, Bauer HM, Reingold A et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst 1991;83:997-1003.
44. Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. Sex Transm Dis 1993;20:286-9.
45. Jacobson DL, Womack SD, Peralta L et al. Concordance of human papillomavirus in the cervix and urine among inner city adolescents. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:722-8.
46. Agorastos TD. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. Eur J Cancer Prev 2004;13:145-7.
47. Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S et al. Populationbased human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. J Infect Dis 2003;187:1246-56.
48. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. J Infect Dis 2001;184:1508-17.
49. Gerberding J. Report to Congress: Prevention of genital human papillomavirus infection. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services; 2004.
50. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-19.
51. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518-527.
52. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. J Clin Pathol 1998; 51:96-103.
53. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 1999; 91:252-258.
54. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 92:727-735.
55. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. Ann Transplant 1997; 2:59-66.
56. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. J Infect Dis 2004; 190:37-45.
57. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2005.
58. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev 2004;30:205-11.
59. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer 2003;89:101-5.

60. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.
61. De Stavola B. Statistical facts about cancers on which Doctor Rigoni-Stern based his contribution to the Surgeons' Subgroup of the IV Congress of the Italian Scientists on 23 September 1842 (translation). Stat Med 1987;6:881-4.
62. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. Int J Cancer. 2006 Sep 1;119(5): 1108-24.
63. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002;359:1093-101.
64. Melicow MM. Percivall Pott (1713-1788): 200th anniversary of first report of occupation-induced cancer scrotum in chimney sweeps (1775). Urology. 1975;6:745-749.
65. Smith FR. Etiologic factors in carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1931;21:18-25.
66. Lombard HL, Potter EA. Epidemiologic aspects of cancer of the cervix: II. Hereditary and environmental factors. Cancer. 1950;3:960-968. Abstract
67. Rotkin ID. Epidemiology of cancer of the cervix: 3: Sexual characteristics of a cervical cancer population. Am J Public Health Nations Health. 1967;57:815-829.
68. Winkelstein W Jr, Sacks ST, Ernster VL, Selvin S. Correlations of incidence rates for selected cancers in the nine areas of the Third National Cancer Survey. Am J Epidemiol. 1977;105:407-409.
69. Winkelstein W Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. Am J Epidemiol. 1977;106:257.
70. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. Obstet Gynecol. 2005;105:174-181.
71. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. J Natl Cancer Inst. 1997;89:868-873.
72. Steckley SL, Pickworth WB, Haverkos HW. Cigarette smoking and cervical cancer: Part II: a geographic variability study. Biomed Pharmacother. 2003;57:78-83.
73. Smith JS, Green J, Berrington dG, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet 2003;361:1159-67.
74. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;41-6.
75. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors Int J Cancer 2006;120: 650-655.
76. Garcıa-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Int J Cancer 2005;117:629-637.