



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

LEEP İLE TEDAVİ SONRASI REKÜRRENT VE RESİDÜEL
CIN-2 VE CIN-3 OLGULARININ BELİRLENMESİNDE
SİTOLOJİ VE HPV TESTİNİN YERİ

Dr. Özgür ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Saffet DİLEK



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

LEEP İLE TEDAVİ SONRASI REKÜRRENT VE RESİDÜEL
CIN-2 VE CIN-3 OLGULARININ BELİRLENMESİNDE
SİTOLOJİ VE HPV TESTİNİN YERİ

Dr. Özgür ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Saffet DİLEK

MERSİN-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgeliği, insanlığı, engin kültürü ve hekimliği ile bana örnek olan, asistanı olmaktan şeref ve gurur duyduğum, yaptığı ve söylediği her sözü hayatımda ve mesleğimde uygulamaya çalıştığım, tezimin her aşamasında fazlasıyla desteğini ve yardımlarını gördüğüm saygıdeğer sevgili hocam, Prof.Dr.Saffet Dilek'e sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince neşesiyle, heyecanıla hep yanımda olan, en kötü günümde bile gördüğümde etrafına yaydığı pozitif enerji ile yaşama sevinci yaratan, mesleğimde yetişmemde emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Gürkan Yazıcı' ya teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposundan nefes almak için ilk fırsatta yanına gittiğim, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübesini bana aktaran, kişiliğiyle ve hekimliği ile bana örnek olan ve tez çalışmalarımda, değerli ve özel hayatından zaman ayırarak yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Talat Umut Kutlu Dilek'e teşekkür ederim.

Sevgili ağabeyim Uz. Dr. Hüseyin Durukan' ana yardımlarını ve zamanını esirgemediği için teşekkür ederim. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince yetişmemde emeği olan ve eğitimime katkıları bulunan tüm değerli hocalarıma. Asistanlığım süresince beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım, İntern doktor kardeşlerime ve kliniğimiz hemşirelerine, personellerine.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, eğitim yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım anneme, babama ve kardeşlerime. Hayatıma girdiğinden beri beni hiç yalnız bırakmayan, bütün zor anlarımda yanımda olan hayat arkadaşım, biricik eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşama yeni adım atmış biricik oğlum Artun' u hayatının bu ilk günlerinde yalnız bıraktığım için ondan özür diler ve oğlum olarak dünyaya geldiği ve bana baba olma mutluluğunu ve onurunu yaşattığı için teşekkür ederim.

Dr. Özgür ÇOBAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ	7
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1 Servikal İntraepitelyal Neoplaziler	9
2.1.1 İnsidans	9
2.1.2 HPV ve CIN	9
2.1.3 Patoloji	10
2.1.4 CIN'lerin Doğal Öyküsü	11
2.2 CIN'lerin Tanısı	12
2.2.1Sitoloji	13
2.2.2 HPV Testi	14
2.2.3 Kolposkopi	15
2.3 Servikal İntraepitelyal Neoplazi Tedavisi	17
2.3.1 CIN-1 Lezyonlarının Yönetimi	19
2.3.2 Öncül Sitolojisi HSIL VE AGC-NOS Olan CIN-1 Olgularının Yönetimi	20
2.3.3 Öncül Sitoloji ASCUS, LSIL, ASC-H Olan CIN-1Olgularının Yönetimi	20
2.3.4 Gebelerde ve Adolesanlarda CIN-1 Yönetimi	20
2.3.5 CIN-2 ve CIN-3 Olgularının Yönetimi	20
2.4CIN-2 ve CIN-3 Tedavisi Sonrası Takip	21
2.5 LEEP Sonrası Residüel ve Rekürrent CIN-2 ve CIN-3	22

2.6 Residüel ve Rekürrent Hastalık Riski	22
2.6.1 Cerrahi Sınır ve Residüel/Rekürrent CIN-2 ve CIN-3	23
2.6.2 Residüel Rekürrent CIN'lerin Belirlenmesi	24
2.6.2.1 Servikal Sitoloji	25
2.6.2.2 Kolposkopi	25
2.6.2.3 HPV Testi	25
2.7 Tedavi Sonrası Takipte HPV Genotipinin Değeri	27
3.GEREÇ ve YÖNTEM	29
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	42
7.KAYNAKLAR	44
8.SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	50
9.ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	52
10.TABLolar DİZİNİ	53
11. EKLER	54

ÖZET

Bu çalışma, CIN-2 ve CIN-3 tanısı ile LEEP uygulanan hastalarda, residüel ve rekürrent CIN-2/3 lezyonlarının belirlenmesinde servikal sitoloji ile HPV testinin yerini belirlemek amacı ile yapıldı.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniğinde CIN-2 ve CIN-3 tanısı ile LEEP uygulanan 77 olgunun retrospektif analizi ile gerçekleştirildi. Tedavi sonrası altıncı ayda residüel ve rekürrent hastalığın belirlenmesinde sitoloji, HPV testi, cerrahi sınır ve sigara içiciliği karşılaştırıldı. Sitolojik inceleme konvansiyonel yöntem ile HPV testi ise PCR ile yapıldı. Tüm olgulara servikal kolposkopi, biyopsi ve endoservikal küretaj uygulandı.

Çalışma kapsamında olan 77 CIN-2/CIN-3 olgusunun yaş ortalaması 41,5 (30-65 arası) idi. Hastaların büyük çoğunluğunun CIN-3 (59/77) %76,6 lezyonu olduğu saptandı. Cerrahi sınır pozitiflik oranı (25/77) % 32,5 bulundu. 6. ayda residüel ve rekürrent hastalık saptanan 14 olgunun %18,1 (14/77) çoğunluğu (12/14) %87,7'si CIN-3 vakalarıydı. Olguların büyük çoğunluğunda (64/77) % 83 herhangi bir HR-HPV saptanmaz iken 13 olguda % 17'sinde HR-HPV testi pozitif idi. Residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 olgularını ön görmede HPV testi, sitoloji, sigara kullanımı ve cerrahi sınır pozitifliği değerlendirildiğinde en yüksek belirleyicilik değerine HPV testinin sahip olduğu ve bu belirleyiciliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bu değerler sırası ile ($p=0,0001$; $p=0,48$; $p=0,001$) idi.

Sonuç olarak LEEP ile tedavi edilen CIN-2, CIN-3 olgularının tedavi başarısızlıklarının belirlenmesinde HPV testinin tek başına daha etkin olduğu, bu testin tek başına kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: HPV, CIN-2, CIN-3, LEEP, servikal intraepitelyal neoplaziler

ABSTRACT

To evaluate the predictive value of cervical cytology and HPV-DNA (status) test to determine residual or recurrent CIN II-III lesions.

Seventy-seven cases that underwent LEEP procedure for CIN II and III were reviewed retrospectively in University of Mersin School of Medicine Department of Obstetrics and Gynaecology. To determine residual/ recurrent disease, cytology, smoking status, HPV-DNA and, surgical margin status were compared in 6th months later following the primer treatment. Cytological examination was performed by conventional technique and HPV status was determined by PCR. We performed colposcopy, colposcopy directed cervical biopsy and, endocervical curettage to all cases.

We reviewed clinical data of 77 cases with CIN II-III retrospectively. Mean age was 41,5 (Between the 30-65 age). Final histopathologic diagnosis was CIN III in 76.6 % (59/77) of cases. Margin positivity was seen in 32,5 % (25/77) cases. At 6th month of follow-up, 14 cases (18,1 %) were diagnosed as residual or recurrent disease. 87,7 % (12/14) of recurrent or residual cases were diagnosed as CIN III. HPV-DNA was detected in 13 cases (17 %). HPV-DNA status, cytology, smoking and, surgical margin status were compared to determine best predictive to detect residual or recurrent disease CIN II-III. Statistical analysis revealed HPV DNA was best predictive value to determine residual or recurrent disease ($p=0.0001$, $p=0.48$ and $p=0.001$ Respectively)

HPV-DNA is the single predictive test to determine recurrent/residual lesion following the LEEP procedure for the CIN II-III diagnosis. HPV-DNA could be used as single follow-up test to predict recurrences.

Key word: HPV, CIN-2, CIN-3, LEEP, cervical intraepitelihal neoplasia

GİRİŞ VE AMAÇ

İnvazif serviks kanserleri küresel olarak önemli bir sağlık sorunudur. Her sene, küresel olarak 500.000 olgunun üzerinde yeni kanser teşhis edilmektedir. Son derece fatal olan bu malign tümörden yılda 280.000 kadının kaybedildiği sanılmaktadır. Serviks kanserleri tedavi edilebilir pre-invazif evresi olan bir tümördür. Hastalık önce pre-malign lezyon olarak başlamakta, daha sonra preklirik kanser haline dönüşmekte, daha sonra ise klinik kanser ortaya çıkmaktadır. İlk iki dönemde de bu hastalık tedavi edilebilir evrededir. Bu nedenle serviks kanserleri arama ve taramaya en uygun malign tümörlerdir. Ulusal tarama programı uygulayan ve servikal sitolojik taramayı kapsamlı ve ulusal bazda gerçekleştiren gelişmiş ülkelerde, hastalığın invazyon yapmadığı dönemde tanınıp tedavi edilmesi ile mortalite ve insidansında ciddi düşüşler kaydedilmiştir. Serviks kanserlerinin prekürsör lezyonlarına servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) adı verilmektedir. Yüksek gradeli CIN'lerin (CIN2-3) gerçek serviks kanseri öncül lezyonlarıdır. Bu lezyonlar saptanıp tedavi edilmezlerse zamanla invazif kansere progresyon oranları oldukça yüksektir (%5-%12)¹. CIN'lerin gelişebilmesi için cinsel ilişki ile bulaşan ve hastanın bedeninden bilinmeyen bir nedenle atılamayan, yüksek riskli Human Papilloma Virus (HR-HPV) persistan enfeksiyonuna mutlak gerek vardır². Tanı konulduktan sonra tedavileri mutlaka gerekli olan CIN-2, CIN-3 lezyonlarının yönetiminde ablatif ve eksizyonel tedavi modaliteleri kullanılmaktadır.

Son yıllarda bu hastalığın tedavisinde eksizyonel bir yöntem olan LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) standart bir yaklaşım olmuştur. Bu tedavi işlemi hem histopatolojik tanı olanağı vermekte, hem de lezyonlu bölgenin diğer dokulara en az hasar verilerek çıkarılmasını sağlamaktadır. Ancak diğer tedavi modalitelerinde de olduğu gibi, LEEP uygulanmasından sonraki dönemde tedavi başarısızlıkları olmaktadır. Residüel/rekürrent hastalık olarak adlandırılan bu CIN-2 ve CIN-3 olgularının tanısı ve gecikmeksizin tekrar tedavileri yapılmalıdır. Araştırma sonuçlarına göre %5-30 oranında görülen

residüel/rekürrent CIN-2, CIN-3 vakalarının erken saptaması için tedavi sonrası takip zorunlu bir uygulamadır³.

Takipte bu hastalığın prediksyonunda kullandığımız servikal sitolojik taramanın bazı sorunları vardır. Bu nedenle yeni arama-tarama testleri geliştirmek zorunluluğu doğmuştur. CIN ve HR-HPV tiplerinin nedensel ilişkilerinin %100 olarak bilinmesi, sitoloji ile birlikte veya tek başına HPV testlerinin rekürrent/residüel hastalığı belirlemede değeri ne olabilir diye düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar ümit verici olmuştur. HPV testinin sensitivitesi ve negatif prediktif değeri sitolojiden daha yüksektir. Bu testin kullanımı ile negatif test sonucu saptanan hastaların sık ve uzun dönem takibinden vazgeçileceği umulmaktadır. Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri(ABD) ve Avrupa derneklerinin yönetim protokollerinde, tedavi sonrası izlemde tek başına veya sitoloji ile birlikte HR-HPV testide önerilmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı, kliniğimizde CIN-2 ve CIN-3 tanısı almış olan ve LEEP ile tedavi edilmiş olguların 6.ay kontrollerinde sitolojik takip ile birlikte HPV testi yapılan olgularda, residüel ve rekürrent hastalığı belirlemede bu eski ve yeni testin etkinliğini, yerini ve önemini belirlemektir. Eğer mümkün olursa bu yeni testi, bu olguların izlenmesinde klinik pratiğimize yerleştirerek hastaların gereksiz sık muayene ve tetkik yaptırılmalarını önlemek ve hastaların anksiyetelerini gidermektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 Servikal İntaepitelyal Neoplaziler

Küresel olarak sık görülen ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan İnvazif serviks kanserleri, birden ortaya çıkan hastalıklardan değildir. Serviks kanseri birbirini izleyen çok aşamalı bir süreç sonrası gelişir. Bu süreç ilk cinsel ilişki ile birlikte onkojenik Human Papilloma Virus (HPV) tiplerinden birinin veya birkaçının, çok katlı squamöz epitelyum çatlaklarından kadının vücuduna girmesi ile başlar. Bazal hücrelere yerleşen HPV virusu önce kendini replike ederek çoğalır ve hücrede sitopatik veya koilositik değişiklik dediğimiz değişimlere neden olur. Başlangıçta epizomal olan HPV virusu zamanla kendi genomu ile konakçının hücre genomunu entegre ederek karsinogenezisi başlatır. Karsinogenezin çok katlı yassı epitel katmanları ile sınırlı olduğu kanserin bu evresine pre-invazif evre adı verilir. Sitolojik olarak SIL(Skuamöz İntaepitelyal Lezyon) adı verilir. Servikal sitolojik taramalarla belirlenen ve kolposkopi rehberliğinde alınan doku örneklerinin incelenmesi ile tanısı konan CIN'ler tedavi edilebilir hastalıklardır. CIN'ler servikal displazi veya servikal skuamöz intaepitelyal lezyon olarak adlandırılırlar.

2.1.1 İnsidans

Gerçek insidansları bilinmemektedir. Küresel olarak yıllık CIN-3 sayısının 50 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD) yılda 1,5 milyon CIN tanısı konduğu bilinmektedir. Bu hastaların en az 500.000 tanesi yüksek gradeli lezyonlar olarak adlandırdığımız CIN-2 ve CIN-3 olgularıdır.

2.1.2 HPV ve CIN

Human Papilloma Virus enfeksiyonu en sık görülen seksüel geçişli hastalıktır. Kadınların %70-80'ninin yaşamları boyunca bu virus ile karşılaştıkları tahmin edilmektedir. HPV enfeksiyonun prevalansı toplumlara göre değişmektedir. Genellikle %15-20 olduğu bildirilmektedir. Gençlerde sık görülen bu enfeksiyon 20-24 yaşlarında en üst düzeye çıkarak, bu yaş grubunda

prevalans %20-30'ları bulmaktadır. Kadının yaşı ilerledikçe prevalans azalır ve 30 yaşından itibaren görülme sıklığı %3-10 düzeyine düşer. 50 yaşından sonra prevalansta hafif bir yükselme olabileceği bildirilmektedir. Bu prevalans değişiklikleri; enfeksiyonun çoğunlukla geçici olduğunu düşündürmektedir. Alınan HPV virusunun %50'si 12-18 ayda temizlenmektedir. Bu aşamada muhtemel olarak konakçının immün yanıtı ve viral yük önemli rol oynamaktadır. 2-5 yıl içerisinde virustan arınma %80-90 oranında tamamlanmaktadır. Yaklaşık olarak virus ile enfekte olmuş kadınların %10 kadarında da HPV enfeksiyonunun persiste kaldığı kabul edilmektedir⁵⁻⁶

Persistan enfeksiyonun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, edinsel veya doğuştan immün sistem yetersizliğinin neden olduğu düşünülmektedir. Persiste kalan onkojenik HR-HPV tipi veya tipleri konakçının hücre genomuna entegre olduktan sonra E6 ve E7 genlerinin proteinleri ile konakçı hücredeki retinoblastoma ve p53 gen proteinlerini inhibe ederek hatalı konakçı hücrelerinin programlı hücre ölümüne gitmesini (apoptozis) engelleyerek hücreyi immortal hale dönüştürmektedir. Sonuç olarak hücresel atipi oluşmaktadır. CIN'lerin oluşumu için mutlaka persistan HR-HPV enfeksiyonu gereklidir. Ancak tek başına kanser gelişimi için yeterli olmadığı bilinmektedir. Bazı yardımcı faktörlerde servikal karsinogenezde rol oynamaktadır. Bunların başına kişinin edinsel veya doğuştan gelen immün yetersizliği vardır. Ayrıca adolesan dönemde HR-HPV enfeksiyonu, tütün kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, multiparite, HR-HPV'nin tipi ile enfeksiyon, birden fazla HR-HPV tipi ile oluşan enfeksiyonlar da yardımcı faktör olarak rol oynayabilmektedir.

2.1.3 Patoloji

Özellikle 1940'lı yıllardan beri bilinen ve Papanicolou klasifikasyonuna göre adlandırılan sitolojik değişiklikler, The Bethesda klasifikasyonları ile günümüzdeki terminolojiye kavuşurken, 1950'li yıllarda servikal displazi olarak adlandırılan histopatolojik değişiklikler 1975 yılında, displazi teriminin lezyonun klinik davranışının tanımlayamadığı gerekçesi ile değiştirilmiştir. 1975 yılından itibaren Richard'ın önerdiği servikal intraepitelyal neoplazi(CIN) terimi

kullanılmaktadır. CIN tanısı için hücrelerin stratifikasyonu, maturasyonu, diferansiyasyonu gibi özellikleri yanında nükleer anormallikler (nükleus büyüklüğü, nükleus-sitoplazma oranı, nükleer boyanma yoğunluğu, anizokori, atipik mitotik figür) gibi özellikleri de dikkate alınır. CIN'lerin derecelendirilmesi (grade) atipik hücrelerin epitel kalınlığını hangi oranda işgal ettiğine bakılarak yapılır. Tamamen histopatolojik bir tanıdır. Buna göre CIN'ler üç grade ayrılır.

CIN-1: Andiferansiye hücreler çok katlı yassı epitelin, bazal membrandan itibaren alt 1/3'nü işgal etmişlerdir. Genel olarak matürasyonları iyidir. Minimal nükleer değişiklikler vardır. Mitotik figür az sayıdadır. HPV enfeksiyonun hücrelerde neden olduğu sitopati (koilositoz) tüm epitel kalınlığınca görülebilir.

CIN-2: Hücresel anormallikler epitel kalınlığının alt 2/3'lük kısmı ile sınırlıdır. Epitelin üst 1/3'lük kısmındaki hücrelerin matürasyonları normaldir.

CIN-3: Hücrelerdeki anormallikler tüm yassı ve çok katlı epitelin her tarafını işgal etmiştir. Hücresel, nükleer atipi ve atipik mitoz yaygındır.

2.1.4 CIN'lerin Doğal Öyküsü

CIN'lerin doğru menajmanını yapabilmek için farklı gradelerdeki lezyonların davranışını, İnvazif kansere progresyon risklerini, spontan regresyon oranlarını ve persistan enfeksiyon karakterlerini iyi bilmek gerekir⁷. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Genel olarak ifade etmek gerekirse grade arttıkça kanserleşme oranları artar, grade düştükçe spontan regresyon oranları artar (Tablo-1).

Tablo-1: CIN'lerin doğal öyküsü

GRADE	REGRESSION %	PERSİSTANS %	PROGRESSION CIN3 %	PROGRESSION İNVAZİF CA %
CIN-1	60	40	10	1
CIN-2	40	49	20	5
CIN-3	33	-	-	≥12

CIN'lerin davranışlarına çeşitli faktörler etki edebilir. Bunlar; CIN'lerin grade, hastanın yaşı, persistan HPV'nin genotipi (Tip 16-18), sigara tiryakiliği, edinsel immün yetmezlik (HIV, steroid, immünsüpresif ilaç kullanımı) gibi sıralanabilir. Genel olarak davranışı tam kestirilememekle beraber CIN-1 tam kanser öncüsü olarak kabul edilmezler. Genelde düşük riskli HPV enfeksiyonuna bağlı olarak gelişirler. Regrese ve persiste olma eğilimleri fazladır. İleri yaşlardaki kadınlarda uzun süren persistans sıkıntı yaratabilir. CIN-1 hastaları iki yıllık izlemde %9-16 oranında CIN-3'e ilerleyebilmektedir. CIN-2 ve CIN-3 gerçek İnvazif kanser prekürsörleri olup progresyon ve persistans oranları yüksektir. Çoğunlukla davranışlarını kontrol etmek ve tahminde bulunmak zordur. Bazı özel gruplar (adolesan, gebelik) mutlaka tedavi edilmelidirler⁷.

2.2 CIN'lerin Tanısı

CIN'lerin herhangi bir semptomu ve muayene bulgusu yoktur. Tanıları ancak, servikal smear taramalarında, anormal sitolojik bulguların saptanması ve serviksiz kolposkopik muayenesinde eğer transformasyon zonu ve lezyon görünebiliyor ise alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile mümkündür. Şayet sitoloji anormal, kolposkopik değerlendirme yetersiz ve lezyon görüntülenemiyorsa endoservikal küretaj materyalinin histopatolojik tetkiki ile teşhis edilebilir. SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) sitolojik bir terimdir. CIN ise histopatolojik bir değerlendirmedir. Birbirlerinin yerine kullanılamazlar. CIN arama taramasında kullanılan testler tablo-2 de görülmektedir.

Tablo-2 CIN arama ve tarama metodları

Servikal Sitolojik Tarama
<ul style="list-style-type: none">• Konvansiyonel sitoloji
<ul style="list-style-type: none">• Sıvı bazlı sitoloji
HPV Testleri
<ul style="list-style-type: none">• HC2(Hibrid Capture Two)
<ul style="list-style-type: none">• PCR-EIA (PCR-Enzym Immunoassy)
<ul style="list-style-type: none">• HDC(HPV-DNA Chip Test)
Diğer Testler
<ul style="list-style-type: none">• VIA(Visual Inspection Acedic Acid)
<ul style="list-style-type: none">• VIAM(Visual Inspection With a Magnifying Glass)
<ul style="list-style-type: none">• VILI(Visual Inspection After Lugol's Iodine)

2.2.1 Sitoloji

Servikal sitoloji ile kanser ve onun öncülerini aramak oldukça eski ve geleneksel bir yöntemdir. İlk defa Traut ve Papanicolou tarafından 1940'lı yıllarda uygulanmaya başlanmış ve servikal kanser mortalite ve insidansında yol açtığı başarı nedeniyle çok haklı bir şöhrete ulaşmıştır. Ektoserviks üzerinden ve servikal kanaldan alınan hücre örneklerinin ince bir tabaka halinde cama yayılması ve kurumadan %96'lık alkolde fikse edilip Papanicolou boyası ile boyanıp, mikroskop altında hücrelerin değerlendirilmesinden ibarettir. Servikal smear, Pap smear, Pap-test, servikal sitoloji aynı anlamda kullanılan terminolojilerdir. Uygulanması kolay ve ucuzdur. Hasta tarafından kabul edilebilir bir girişimdir. Önemli handikapı; kalın yaymalar, kan ve dermisler nedeni ile değerlendirme güçlüğüdür. Konvansiyonel sitoloji ile HPV testi yapılamaması diğer dezavantajıdır. Tüm bu olumsuzluklar nedeni ile sıvı bazlı sitoloji tekniği geliştirilmiştir. Sıvı bazlı sitolojide de smear alma tekniği ve koşulları aynıdır. Ancak çok uçlu süpürge şeklindeki fırçalar ile alınan örnekler cama yayılmaz. Fırça özel bir sıvı içerisinde yıkanarak, alınan hücre örnekleri özel kabı içinde

olan özel bir sıvıya aktarılır. Preparat yayma işlemi sitopatoloji laboratuvarında yapılır. Avantajı ise daha temiz bir zemin sağlar. Kan ve debrislerden arınmış bir preparattır. Otomatik okuma tekniklerine olanak sağlar. Dezavantajı ise fazla oranda minör sitolojik anormallik tanısı konur. Pahalıdır, geniş meta-analizlerde konvansiyonel Pap-test ile sıvı bazlı sitolojinin birbirine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir⁸⁻⁹.

Sitolojik inceleme sonuçları eskiden Papanicolou klasifikasyonuna göre raporlanırken, günümüzde The Bethesda 2001 kriterlerine göre değerlendirilmekte ve raporlanmaktadır. Yaymanın yeterliliğinin ön koşulu yaymada endoservikal hücre varlığıdır. Sitolojik anormallikler atipik skuamöz hücre (ASC) ve atipik glandüler hücreler (AGC) ve adenokarsinoma insutu(AIS) olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Skuamöz hücre anormallikleri ise ASCUS (Atipik Skuamöz Hücreler Önemi Belirlenemeyen), LSIL (Low Grade Skuamöz İntaepitelyal Lezyon), HSIL(High Grade Skuamöz İntaepitelyal Lezyon), ASC-H (HSIL'in ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler) olarak klasifiye edilirler.

Servikal sitolojinin en önemli mahsuru düşük sensitivitesidir (%50). Spesifitesi ise orta derecededir (%70-95). Düşük sensitivitesi, yalancı negatiflik oranının yüksekliği (%40) nedeni ile sık tekrarlanması gerekir. Ciddi CIN ve İnvazif kanser olgularının tanısında gecikmelere yol açabilir. Bu olumsuz özellikleri nedeni ile yeni tarama testi arayışları sürmektedir.

2.2.2 HPV Testi

Yüksek riskli HPV tiplerinin CIN gelişiminde kritik role sahip oldukları bilinmektedir¹⁰. Tüm serviks kanserlerinin %65-77'sinde etiyolojik ajanın HPV Tip 16-18 olduğu gösterilmiştir. Onkojenik HPV tipleri ile servikal kanser ilişkisinin %99,7 olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹¹. Bilinen diğer yüksek riskli HPV tipleri 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 olarak bildirilmiştir. Bu yüksek riskli tiplerde serviks kanserlerinin %30'undan sorumlu tutulmaktadır. Muhtemel diğer onkojenik tipler 26, 53, 66, 73, 82 olarak bildirilmektedir¹¹⁻¹²⁻¹³. Onkojenik HPV tipleri ile CIN ve kanser ilişkisinin bu kadar güçlü olması, mevcut tarama

testlerini ideal hale getirmek için HR-HPV testlerini gündeme getirmiştir. Primer arama-tarama için HPV testi, objektif ve tekrarlanabilir nitelikte bulunmuştur. Sitolojik testlerden farklı olarak HPV testinin sensitivitesi yüksektir (%80-100). Spesifitesi düşüktür. Otuz yaş üzeri kadınlarda HPV enfeksiyonu prevalansının düşük olması, bu yaştan sonra geçici enfeksiyonların nadir görülmesi ve persistan HPV enfeksiyonunun oluşması, HPV testinin bu yaş gruplarında prediktif değerini artırmaktadır. Primer CIN ve servikal kanser taramalarında HR-HPV testleri ümit vermektedir. Yapılan prospektif randomize çalışmaların sonuçları oldukça iyi bulunmuştur. Fakat mevcut testlerin standardize edilmesi gerekmektedir. Sitolojik taramaya nispeten pahalıdır. Otuz yaş üzeri kadınların taranmasında güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ASCUS sitoloji sonucunun triajında ve tedavi edilen CIN-2 ve CIN-3'lerin tedavi sonrası izleminde önerilmektedir⁴. Yakın gelecekte otuz yaş ve üzeri kadınlarda servikal kanser ve CIN'in primer taramasında HPV testleri kullanılacak, sitoloji ise pozitif HPV test sonucu olan kadınların kolposkopiye refere edilmesinden önce triaj amaçlı uygulanan bir tarama testi olacaktır.

Özellikle gelişmemiş ülkelerde sitolojik taramanın personel ve ekipman alt yapısının olmaması, HPV testinin negatifliğinde, tarama intervallerinin güven ile 3-5 yıla uzatılabilmesi bu testin primer taramada cazip hale getirmektedir. Son zamanlarda DNA ve RNA temelli birçok HPV testi geliştirilmiş ve piyasaya sürülmüştür. Food And Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış üç tane DNA temelli test vardır. Bunlar HCL, Ceroista, Cobas 4800 testleridir. Ayrıca CE (European Conformity) onaylı birçok DNA ve RNA temelli HPV testi ticari piyasada mevcuttur. Mevcut HPV testlerinin standardize edilmesi ve ucuzlaması ile bu testlerin hem primer kanser ve öncül lezyonlarının arama-taramasında ve tedavi edilen CIN-2-3 olgularının izleminde yararlı olacağı kesindir.

2.2.3 Kolposkopi

Serviks uterusunun, özel olarak dizayn edilmiş kolposkop adı verilen optik aletler ile büyütülerek direk veya %3-5'lik asetik asit, lugol solüsyonu tatbik edilerek yapılan muayene işlemine kolposkopi denir.

Kolposkopi, ilk defa 1925 yılında Hans Hinselman tarafından Almanya'da uygulanmıştır. 1940'lı yıllarda sitolojinin yaygın kullanılmaya başlanması ve anormalliklerin tanımlanmasında kullanılan terminolojilerin karmaşıklığı yüzünden unutulmuştur. 1970'li yıllardan sonra, optik alet teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak yeniden popüler olmaya başlamıştır. Görülen anormalliklerin daha iyi izahı ile yeni kolposkopi terminolojisi geliştirilmiştir. Günümüzde birçok ulusal ve uluslar arası kolposkopi ve servikal patolojiler dernekleri tarafından anormal sitoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde bir muayene yöntemi olarak önerilmektedir. Kolposkopi; CIN ve servikal kanser tarama yöntemi değildir. Zaman deneyim gerektiren pahalı bir metoddur.

Servikal sitolojik inceleme ile servikal kolposkopik muayenenin kombinasyonu CIN'lerin ve prelinik (erken evre) serviks kanserlerinin büyük bir doğruluk ile teşhis edilmesine olanak sağlar. Kolposkopik muayenede; CIN'lerin ve invazif kanser araştırılması gereken yer transformasyon zonedur (TZ). Transformasyon zonu endoservikal kolumnar epitel ile ektoservikal skuamöz epitelin karşılaştığı yerde, metaplazi sürecine bağlı olarak oluşan ve yeni skuamo-kolumnar epitel kavşağının (scuamocolumnar junction) arasında kalan bölgedir. Transformasyon zonu kolposkopik incelemede vizualize edilip edilmemesine bağlı olarak üç tipe ayrılır;

Tip-1 TZ: Ektoserviks üzerindedir ve tam olarak sınırları görülebilir.

Tip-2 TZ: Esas olarak ektoserviks üzerindedir. Ancak endoservikal kanala doğru uzanım gösterir ve halen vizualize edilebilir.

Tip-3 TZ: Kolposkopik muayene yetersiz olarak kabul edilir. Sitolojik anormalliğin altında yatan patolojiyi anlayabilmek için endoservikal küretaj işlemi yapılarak doku örneği alınabilir.

Kolposkopik muayene, hasta litotomi pozisyonunda iken valf veya spekulumlar ile Portio Vajinalis'in(serviks uterinin vajene uzanan kısmı) görünür hale getirilir. İstenilen büyüklüğe göre kolposkop ayarı yapılır. Portio Vajinalis serum fizyolojik ile yıkanıp ıslatılarak gözden geçirilir. Mukuslar temizlenir, daha

sonra %3'lük asetik asit tatbik edilerek lezyon bölgeleri ve damarsal değişiklikler belirgin hale getirilip incelenir. Gerekirse lugol's iodine tatbik edilerek iyot negatif alanlar belirlenir. Kolposkopik muayene sonucu şu üç karardan birisi verilir;

1) Normal kolposkopi

2) Yetersiz kolposkopi

3) Anormal kolposkopik bulgular: Asetik asit tatbikinden sonra belirgin beyazlaşan ve beyazlaşmanın bir süre devam etmesi (Asetowhite epitelyum) , mozaik patern, punktasyon, anormal damarlanma

Anormal kolposkopi bulguları, lezyonların renk, sınır, kontur yüzey ve damar özelliklerine göre değerlendirilmesi yapılır. CIN veya İnvazif kanser şüphesi olan alanlardan biyopsi alınır. Kolposkopik bulgu ve histopatolojik tanı uyumunu belirlemek için çeşitli kolposkopik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ancak uyum oranı yüksek değildir. Doğru tanı için mutlaka histopatolojik inceleme gerekir. Kolposkopik muayene tatminkar ise kolposkopi rehberliğinde biyopsi, tatminkar değil ise endoservikal küretaj ile alınan doku örneklerinin histopatolojik muayenesi gerekir.

Kolposkopi sadece tanısal amaçlı değil, uygun tedavi modalitesi, etkin ve komplet eksizyon seçiminde de değerlidir. Ayrıca tedavi izlemde, sitolojik anormalliklerin ve pozitif HPV test sonuçlarının evaluasyonunda da yardımcıdır.

2.3 Servikal İnterapitelial Neoplazi Tedavisi

CIN-1 lezyonları bazı koşullarda ve spesiyal gruplarda izlenebilir. Ancak CIN-2 ve CIN3 olguları mutlaka tedavileri gereken hastalardır. Doğal davranışlarını tahmin etmek zordur. Kansere progresyon oranları yüksektir⁴. CIN'lerin tedavisinde iki ana tedavi modalitesi kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, lezyonlu bölgenin cerrahi olarak çıkarıldığı eksizyonel yöntemdir. Diğerisi ise hastalıklı bölgenin destrükte edildiği ablatif yöntemlerdir (tablo-3).

Tablo-3 CIN tedavi modaliteleri

Eksizyonel Tedavi Yöntemleri

- LEEP
- Konizasyon
- Histerektomi

Ablatif tedavi yöntemleri

- Kriyoterapi
 - Lazer vaporezasyon
 - Elektrokoagülasyon
 - Cold koagülasyon
-

Ablatif yöntemler, geçmişte çok kullanılmış ve günümüzde popülaritesini kaybetmiştir. Uygulama koşulu; kolposkopik olarak lezyon tüm sınırları ile görülebilir olmalıdır. Dezavantajı histopatolojik inceleme için doku örneği alınamamasıdır. Okkült İnvazif kanserin gözden kaçırılması olasılığı yüksektir. Bu neden ile ablatif tedavi yöntemleri kolposkopik değerlendirme ve endoservikal sitoloji veya doku örneği incelendikten sonra yapılmalıdır. Aksi takdirde yetersiz tedavi olasılığı artar^{14*15}. Eksizyonel yöntemlerin avantajı histopatolojik inceleme için materyal elde edilebilmesi ve cerrahi sınırın durumunun değerlendirilebilmesidir. LEEP prosedürü son zamanlarda en yaygın en popüler eksizyonel tedavi yöntemi olmuştur. LEEP sonrası histopatolojik inceleme yapmak mümkündür. Ayrıca konizasyon ile kıyaslandığında daha az normal serviks dokusu eksize edildiği görülür. Yine kanama, enfeksiyon servikal yetmezlik gibi komplikasyonlar daha az oranda görülür. Ancak seçilmiş olgularda endikasyonu vardır. Bu endikasyonlar; ileri yaş, mikroinvazyon şüphesi, adenokarsinoma insutu gibi durumlardır.

CIN-2 ve CIN-3 olgularında primer cerrahi yöntem olarak histerektomi endikasyonu yoktur veya bazı sınırlı gereksinimlerde bu prosedür uygulanabilir¹⁶.

Yapılan birçok çalışma sonucu yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerinin başarı oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca hangi yöntem ile tedavi edilirse edilsinler, rekürrens oranları ve gelecek kanser gelişme riskleri de benzerdir¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰.

CIN'lerin tedavisi yapılırken, tedavinin amaçları daima göz önünde bulundurulmalıdır(tablo-4)

Tablo-4 CIN tedavisinin amaçları

CIN Tedavisinin Amaçları
• İnvazif kanser gelişimini önlemek
• Residüel ve rekürrent hastalık oranını düşürmek
• Okkült invazif kanseri ekarte etmek
• Doğurganlığı korumak
• Hastanın anksiyetesini gidermek
• Lezyonu komplet eksize etmek

Konizasyon ve LEEP gibi eksizyonel prosedürlerin obstetrik risk oluşturduğu bilinmektedir²⁰. Konizasyona göre daha az doku eksizyonu yapılan LEEP uygulamasının da obstetrik sonuçları etkilediği bilinmektedir.

2.3.1 CIN-1 Lezyonlarının Yönetimi

CIN-1 lezyonlarının progresyon oranlarının düşük, regresyon oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak davranışlarını da her zaman öngörmek mümkün değildir. Yönetimlerinde öncül sitolojileri önemli görülmektedir. Ayrıca adolesan, gebelik, postmenapozal dönem gibi spesiyal gruplarda da tedavi yaklaşımları farklıdır. ASCCP(Amercan Society Colposcopy And Cervical Pathology) 2006 konsensus kararlarına göre yönetim aşağıdaki şekilde önerilmektedir⁴.

2.3.2 Öncül Sitoloji ASCUS, LSIL, ASC-H Olan CIN-1 Olgularının Yönetimi

Teşhis edilmeden önceki anormal sitolojisi minör sitolojik anormallikleri olan CIN-1 olguları düşük riskli kabul edilirler. Bunların tedavisi önerilmemektedir. Altı ayda bir sitoloji ile veya yılda bir kez HPV testi ile izlenmesi tavsiye edilmektedir. İzlemde yine minör sitolojik anormallik veya pozitif HPV testi saptanın ise tekrar kolposkopik değerlendirme gerekir. İki sitoloji negatifliğinde veya bir HPV testi negatifliğinde olgu normal izleme alınabilir. 2 yıl ve daha fazla sebat eden CIN-1 olgularının tedavi edilmesi gerekir.

2.3.3 Öncül Sitolojisi HSIL VE AGC-NOS Olan CIN-1 Olgularının Yönetimi

Bu olguların izlenmesinde, eksizyonel bir yöntem ile tedavi edilmesi uygun seçenek olarak kabul edilmektedir. Fakat kolposkopisi tatminkar olmayan olgular izlenmek için uygun değildirler.

2.3.4 Gebelerde ve Adolesanlarda CIN-1 Yönetimi

Bu olgular izlenmeli herhangi bir eksizyonel prosedür uygulanmamalıdır. Çünkü gençlerde CIN lezyonları HPV geçici enfeksiyonları nedeni ile sıktır. Bunların bir kısmı düşük riskli HPV tipleri tarafından oluşturulurlar. Çoğunlukla spontan olarak gerileyerek kaybolurlar.

2.3.5 CIN-2 ve CIN-3 Olgularının Yönetimi

CIN-2 ve CIN-3 olguları mutlaka tedavileri gereken kanser öncü lezyonlarıdır. Hem CIN-2 hem de CIN-3 olguları aynı şekilde tedavi edilirler. Çünkü persistans ve progresyon oranları birbirine benzemektedir. Sitolojik tarama sonucu saptanan CIN-2 ve CIN-3 lezyonlarının tedavi edilmesi ile invazif kanser insidansının ve mortalitesinin %90 azaltılabileceği gösterilmiştir. Kolposkopi tatminkar olan CIN-2 ve CIN-3 olguları ablatif yöntemler ile tedavi edilebilirlerse de LEEP tercih edilen tedavi modalitesidir. Kolposkopi tatminkar olmayan CIN-2 ve CIN-3 olguları ve bunların residüel ve rekürrent kondisyonları LEEP ile tedavi edilmelidir. Primer tedavi yaklaşımı olarak bu vakalara histerektomi önerilmez⁴. Adolesan ve gebelikte yönetim farklılıklar gösterir.

Kolposkopinin tatminkar olduğu adolesan olgular 24 aya kadar izlenebilirler. Gebelerde 3 ay ara ile kolposkopik değerlendirme yapılmalı fakat endoservikal küretaj yapılmamalıdır. İnvazyon şüphesi var ise biyopsi yapılmalı aksi takdirde post-partum 6. haftada yeniden değerlendirilmelidir.

2.4 CIN-2 ve CIN-3 Tedavisi Sonrası Takip

Olgular hangi yöntem ile tedavi edilirlerse edilsinler, mutlaka belli bir protokol çerçevesinde izlenmeleri gerekmektedir. Ancak hangi sıklık ve sürede izlenmesi gerektiği tartışmalıdır. İzlem yöntemleri ve testleri konusunda da net bir görüş birliği yoktur. Tedavi sonrası izlemin amacı residüel ve rekürrent hastalığı gecikmesizin teşhis ederek invazif kanser gelişimini önlemektir. Residüel ve rekürrent CIN-2 ve CIN-3 olgularının görülme sıklığı tüm tedavi modalitelerinde benzerdir. Tedavi edilmiş CIN-2 ve CIN-3 hastalarında 8 yıl sonra kümülatif invazif serviks kanserinin görülme sıklığının diğer popülasyona göre 4-5 kat artmış olduğu bildirilmiştir. İzlem yoğun ve dikkatli olmalıdır²¹.

Tedavi sonrası residüel ve rekürrent CIN-2 ve CIN-3 gelişme oranı %5-15 olarak bildirilmiştir. Bu oran tedavi modalitelerinden bağımsızdır²¹. Tedavi sonrası takipte genellikle sitoloji ve kolposkopi kombinasyonu önerilir. Bu izlem protokolüne HPV testini de ilave edenler vardır²². Sıklıkla önerilen takip protokolü ilk iki yıl; 6 ayda bir sitoloji bunu takip eden üç yılda ise yıllık sitolojik izlem önerilmektedir. Sitolojide anormallik durumunda kolposkopik değerlendirme gerekir. Ayrıca hastalarda kondom kullanımı, tütün ve mamullerinin bırakılması, karoten, C vitamini ve E vitamininden zengin bir diyet ile beslenmeleri önerilebilir⁷.

ASCCP 2006 konsensus guidelinelerına göre 6 ayda bir sitoloji veya sitoloji kolposkopi kombinasyonları ile takip edilmelidir. HPV DNA testinin kullanılabilceği de bildirilmektedir. HPV DNA(+) hastalara kolposkopi ve gerekirse endoservikal küretaj ilave edilmelidir. Şayet sitolojik izlem yapıyor ise, ASCUS ve üzeri sitoloji anormalliklerinde kolposkopik muayene yapılmalıdır. HPV DNA testi negatif veya iki sitoloji sonucu ardı ardına negatif olan olgular

yıllık sitolojik yöntem ile 20 yıl izlenebilir. Diğer Avrupa ve Amerikan dernekleri sitolojiye HPV testinin ilave edilmesini önermektedirler⁴.

2.5 LEEP Sonrası Residüel ve Rekürrent CIN-2 ve CIN-3

Tedavi sonrası residüel ve rekürrent hastalığın oluşmasının iki nedeni vardır. Bunlardan birisi eksizyonel veya ablatif tedavinin yetersizliği, diğeri ise viral persistansa bağlı yeni lezyon oluşumudur. LEEP tedavisi sonrası residüel persistan hastalık oranı çeşitli çalışmalarda %5-30 oranında bildirilmektedir^{24, 25, 26, 27, 28} (Tablo-5).

Tablo-5: LEEP sonrası residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 sıklığı

ÇALIŞMACI	OLGU SAYISI	RESİDÜEL/REKÜRRENT CIN-2 VE CIN-3 (%)
Leguevaque P.ve ark.(24)	352	(43/352) %12.2
Wu B. Ve ark.(25)	236	(62/236) %26.3
Sarian LO. Ve ark.(26)	107	(11/107)%10.2
Bae Yh. Ve Ark.(27)	120	(22/120)%19.3
Debarge VH Ve ark.(28)	208	(31/205)%15.2

2.6 Residüel ve Rekürrent Hastalık Riski

LEEP tedavisi sonrası residüel ve rekürrent hastalık riskinin belirlenmesi ve hastalıkların takibi sıklık ve sürelerinin buna göre modifiye edilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu risk faktörlerinden en iyi bilineni cerrahi kenar pozitifliğidir. Residüel ve rekürrent CIN-2 ve CIN-3 riskini artırdığını gösteren birçok çalışma vardır^{28, 29, 30, 31, 32}. Son zamanlarda HR-HPV CIN-2 ve CIN-3 ilişkisinin güçlü olduğu saptanmıştır. Serviks kanseri dokularında en sık hangi HR-HPV tipinin saptanmış olması, HR-HPV'nin bu konudaki yerinin araştırılmasına yol açmıştır. Çalışma sonuçlarına göre HR-HPV'nin yükü, sayısı, genotipi önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir^{25, 28}. Özellikle HPV Tip-16 ve 18 genotiplerinin neden olduğu CIN-2 ve CIN-3 olgularının residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 gelişimi için yüksek risk oluşturduğu raporlanmaktadır^{25, 26, 33, 34}.

Residüel ve rekürrent hastalık için muhtemel risk faktörleri tablo-6'da görülmektedir.

Tablo-6: Residüel/ rekürrent CIN-2 ve CIN-3 gelişimi için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Lezyonun büyüklüğü• Satellite lezyon varlığı• Glandüler tutulum• Cerrahi kenar pozitifliği• Menapozal durum• Tedavi öncesi HR-HPV yükü• Tip spesifik HR-HPV persistansı• Birden fazla okojenik HPV persistansı• Onkojenik HPV tipleri ile enfekte olmak (Tip 16-18)

2.6.1 Cerrahi Sınır ve Residüel/Rekürrent CIN-2 ve CIN-3

Cerrahi sınır, LEEP materyalinin histopatolojik incelenmesinin hemen ardından belirlenen bir durumdur. Cerrahi kenar ya tüm sınırlarda intakt olarak raporlanır, yada çeşitli şekillerde pozitifliği bildirilir. Cerrahi sınır pozitifliklerinin tipleri; bir noktada pozitiflik, birçok noktada pozitiflik, endoservikal kenar, ektoservikal kenar, bunların kombinasyonu şeklinde sınıflandırılrsa da esas olarak endo ve ekto servikal kenar pozitifliği olarak ikiye ayrılır. Cerrahi sınır pozitifliği oranı yayınlarda değişik olsa da ortalama %40'lara kadar varan sonuçlar bildirilmiştir^{35,36}. Genel olarak cerrahi sınırın CIN-2 ve CIN-3 yönünden pozitif olması, rekürrent/residüel CIN-2 ve CIN-3 için bir risk faktörü olarak kabul edilse de yapılan multivariable analizler çok önemli olmadığını da göstermektedir^{40, 41}. Çünkü cerrahi sınır pozitif olan olgularda residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 sıklığı % 10-33 arasında bildirilmektedir^{37, 38, 39}. O halde cerrahi sınır pozitifliği olan olguların yönetimi nasıl olmalıdır? Yine kabul görmüş görüşe göre bu olguların

yakından izlenmesi önerilmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, CIN-3 tanısı ile LEEP uygulanmış ve 56 olguluk ekto servikal kenar pozitifliği olan kadınlara tekrar LEEP yapılmış 6/56 (%10,2) olguda stage IA1 invazif serviks kanseri saptanmıştır⁴². Genel yaklaşım hastaya göre olmalıdır. Ancak tekrar LEEP yapılan olguların en az %70'inde hiçbir lezyon saptanamayacağı da akılda bulundurulmalıdır. Bu neden ile periyodik izlem ve gereğinde endoservikal küretaj uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Cerrahi sınır ne olursa olsun tüm hastaların klinik ve sitolojik izlemi gerekmektedir. Tanıda kolposkopi, kolposkopi ile biyopsi, ve kolposkopi yetersizliğinde endoservikal küretaj esas yaklaşımdır. Ancak kolposkopik değerlendirme bir tarama testi değildir. Olguların geleneksel izlemi periyodik sitolojik inceleme ile yapılmaktadır. Sitolojinin zafiyetlerini gidermek için son zamanlarda HPV testleri üzerinde durulmaktadır.

2.6.2 Residüel Rekürrent CIN'lerin Belirlenmesi

Residüel ve rekürrent hastalığın belirlenmesi çok önemlidir, çünkü oran yüksektir ve servikal kanser riski oldukça belirgindir. Geleneksel olarak residüel ve rekürrent hastalık riski yüksek olan ve tanısız girişim gerektiren(kolposkopi, biyopsi, ECC) olguların belirlenmesi için servikal sitoloji taraması yapılmaktadır⁴. Pap testin sensitivitesinin düşük olması ve yalancı negatiflik oranının yüksekliği, sık ve uzun süreli tarama zorunluluğu, tanıda gecikme gibi sorunlar, yeni testler araştırılmasına sebep olmuştur. Son yıllarda HR-HPV tipleri ile CIN ve invazif kanser ilişkisinin %97,7 olduğunun belirlenmesi ile hem primer taramada, hem de tedavi sonrası izlemde tek başına veya sitoloji ile birlikte HPV testlerinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Tablo-7'de güncel izlem testleri görülmektedir.

Tablo-7 tedavi sonrası belirleyici testler

- Servikal sitoloji
- Cerrahi sınır
- HR-HPV DNA Testleri
- HR-HPV genotiplendirmesi
- Sitoloji ve HPV testi kombinasyonu

2.6.2.1 Servikal Sitoloji

Servikal sitoloji, çok iyi bilinen, primer servikal kanser tarama testidir. CIN-2 ve CIN-3 olgularının tedavi sonrası takibinde de klasikleşmiş bir tarama metodudur. Ucuzdur fakat yalancı negatiflik oranının yüksekliği ve düşük sensitivitesi bazı residüel ve rekürrent olguların gözden kaçması ile sonuçlanabilmektedir. Bu sorunların giderilebilmesi için bu testin sık tekrarlanması ve hastaların uzun süre izlenmesi gerekmektedir.

2.6.2.2 Kolposkopi

Tarama testi değildir. Tarama pozitif olgularda, lezyon varlığı ve biyopsi yerinin seçimini gösterebilir. LEEP yapılmış olgularda transformasyon zonunun vizualize edilmesi ve kolposkopinin yeterlilik oranları tartışılabilir. Ayrıca kolposkopi, tedavinin yönlendirilmesi amacı ile de kullanılmaktadır. Kolposkopik değerlendirme altında yapılacak LEEP uygulamalarının cerrahi sınır pozitifliği, en azından ektoservikal pozitiflik oranını azaltacağı kesindir.

2.6.2.3 HPV Testi

Persistan HR-HPV enfeksiyonlarının, servikal kanser ve öncülleri olan CIN gelişimi için mutlak gerekliliğinin anlaşılması, tedavi sonrası izlemde de bu virusun varlığının test edilmesinin yararlı olacağı düşüncesini doğurmuştur. Yapılan çalışmalar persistan HR-HPV DNA'sının varlığının residüel rekürrent hastalığı predikte edebileceğini göstermiştir. Bu nedenle ASCCP rehberlerine

“HR-HPV testinin tedavi sonrası izlemde yararlı olabileceği” ibaresinin konmasına sebep olmuştur.

Tedavi sonrası takipte HR-HPV ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar HR-HPV DNA testleri denilen belirli sayıdaki yüksek riskli, HPV virusu açısından hastaların pozitif veya negatif olduğunu gösterir. Diğerleri ise HR-HPV tipleri ile ilgili çalışmalardır. Costa S. Ve ark. Yaptığı 252 olguyu kapsayan çalışmada, residüel ve rekürrent hastalığın tahmininde hem servikal sitolojinin hem de onkojenik HPV testinin yararlı olacağı sonucuna varmışlardır³¹. Debarge VH ve ark. yaptığı 205 CIN-2 ve CIN-3 olgusunun izleme çalışmasında tedavi öncesi %94 olan HR-HPV testi pozitifliğinin, tedavi sonrası üçüncü ayda %36 oranına düştüğü ve tedavinin önemli ölçüde viral arınma sağladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmacılar cerrahi sınır pozitifliğinin, residüel rekürrent hastalığı önemli ölçülerde belirleyebileceğini, raporlamışlardır(p<0.001). Tedavi sonrası residüel rekürrent hastalığı belirlemede HPV testinin sensitivitesini %81-100, negatif prediktif değerini %96-100 olarak belirlemişlerdir²⁸.

Sarian LO ve ark.LEEP ile tedavi ettikleri 102 CIN-2 ve CIN-3 olgusunu sitoloji ve HPV testi ile izlemişler. Her iki testin de sensitivitelelerini oldukça yüksek bulmuşlar. Residüel ve rekürrent CIN-2 ve CIN-3 olgularının saptanmasında kombine kullanımın tek başına kullanımdan üstün olmadığını bildirmişlerdir²⁶. Steinberg SOA ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada sitolojinin ve HPV testinin etkinliğinin benzer olduğunu, ancak bu iki testin kombine edilmesinin gereksiz kolposkopik değerlendirme yapılmasına yol açacağını söylemişlerdir⁴³. Strander B ve ark. ise tedavi sonrası 6-12 aydaki HPV testi durumunun uzun dönem takip politikasını değiştirmeyeceğini ve uzun dönem izlem testi yapılamayacağını raporlamışlardır⁴⁴. Zelinski GD ve ark. 2004 yılında 20 çalışmayı kapsayan geniş bir literatür taraması sonucu oluşturdukları sistematik gözden geçirme meta-analizinde, CIN-3 nedeni ile tedavi edilen kadınların sitoloji ve HPV testi kombinasyonu ile izlenmelerinin gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmacılar 6. ayda her iki testin negatif olduğu hastaların takip intervallerinin 24 aya kadar uzatılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre kombine

testin sensitivitesi %96 (%95 CI:89-99) negatif prediktif değeri %99 (%95 CI: 98-100) bulunmuştur. Spesifitesi ise %81 (%95 CI: 77-84) ve pozitif prediktif değeri %46 (%95 CI:38-54) oldukça düşüktür⁴⁵. Fuste P ve ark. ise, 105 olguyu kapsayan çalışmalarında, HPV testi negatifliğinde endoservikal sitoloji de negatif ise bu iki test kombinasyonunun residüel rekürrent CIN-2 ve CIN-3 açısından oldukça güvenilir olduğunu belirtmişlerdir⁴⁶. Park Y ve ark. tedavi sonrası HR-HPV testi pozitifliğinin yüksek oranda ($P<0.001$, OR:22.51; %CI:%74-52) sitoloji pozitifliğini ve patoloji pozitifliğini ($P<0.001$;OR:18.3;%95CI:55-60.2) gösterdiğini raporlamışlardır.

Sonuç olarak HR-HPV testi 3. ve 6. aylarda pozitif olan olguların yakın takip edilmesini, negatif test sonucu olan olguların ise normal protokol ile izlenebileceğini belirtmişlerdir⁴⁷. LEEP tedavisi sonrası izlemde HPV testlerinin sonuçları oldukça çelişkilidir. Ancak 6. ayda yapılacak sitoloji ve HPV test sonuçlarının negatif çıkması durumunda olguların izlenme intervallerinin uzatılabileceği yorumuna varılmaktadır. HPV testinin sitoloji ile kombinasyonu, sensitivite ve negatif prediktif değeri %100'lere ulaştırmaktadır. Ancak kombine testlerin kolposkopiye refere edildiği hasta sayısını önemli ölçüde artırdığı da akılda tutulmalıdır. Leque vaque P. ve ark. yaptığı 552 olguyu kapsayan bir pilot prospektif çalışmada, konizasyon ve LEEP yapılan olguların 6. ay izleminde HR-HPV testinin residüel ve rekürrent hastalığı belirlemede en yüksek değere (OR:38.8;%95 CI;4-107) sahip olduğu ve ikinci sırayı pozitif endoservikal cerrahi sınırın aldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre, HR-HPV testi pozitifliğinin endoservikal cerrahi kenar pozitifliğinde en yüksek belirleyiciliğe sahip olduğu yorumu yapılmıştır²⁴.

2.7 Tedavi Sonrası Takipte HPV Genotipinin Değeri

HR-HPV'lerin tip spesifik persistansının, residüel rekürrent CIN-2 ve CIN-3 ile ilişkisini belirlemek amacı ile çalışmalar yapılmıştır. CIN-2 ve CIN-3 tanısı konduğu zaman, hastalığa neden olan HR-HPV tipi veya tipleri belirlenmektedir. Tedavi sonrası izlemde hastanın virustan arınıp arınmadığını HPV tiplendirmesi yapılarak araştırılmaktadır. Bazı HPV tiplerinin persiste kalma eğilimleri

değerlendirilmektedir. Ancak HR-HPV genotiplenmesi kokteyl bazlı HR-HPV varlığını veya yokluğunu gösteren testlerden çok daha pahalıdır. Henüz HPV genotiplenme testlerinin bir standardı yapılamamıştır. Kokteyl bazlı testlerde genotiplenme testleri kadar değerli olduğu unutulmamalıdır. Brismar S ve ark. yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada, persistan HPV tipinin, genotiplenme yöntemi ile araştırılmasına dayanan bir çalışmada viral arınmanın bir yıldan az bir zamanda %56 olduğu, bir yıl sonunda ise tip spesifik persistan HPV enfeksiyonunun %10 olduğunu bildirmişlerdir³³. Benzer bir çalışmada ise bazı HPV tipleri ile olan persistansın residüel ve rekürrent hastalığı saptamada ve belirlemede anlamlı olduğu raporlanmıştır²⁷. Özellikle HPV tip 16-18 persistanslarında takibin dikkatli yapılması gerektiğini vurgulayan çalışmalar vardır^{25, 34}.

Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, gerçek kanser prekürsör lezyonları olan CIN-2 ve CIN-3'lerin tedavi sonrası izlemi zorunludur. Ancak optimal ve efektif izlem testi veya testleri konusunda araştırmalara gereksinim vardır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 2006-2010 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniğine başvuran ve CIN-2/3 tanısı alarak LEEP prosedürü ile tedavi edilen ve takipleri yapılan olguların retrospektif analizi yapılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır.

Kliniğimizde LEEP uygulanmış ve tedavi sonrası takipleri yapılan ve ilk 6. ay muayenesinde HPV DNA testi de yaptırmış 77 CIN-2/3 olgusunun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Sitolojik olarak izlenen ve isteğe bağlı olarak PCR yöntemi ile HR-HPV testi yaptırmış olan olguların kolposkopik sonuçları ve kolposkopi rehberliğinde yapılan biyopsi neticeleri primer cerrahi işlem sonucu patoloji kayıtları ile karşılaştırıldı. Ayrıca olguların sosyal ve demografik özellikleri ve bunların residüel/rekürrent hastalıkla olan ilişkileri incelendi.

Toplanan tüm verilerin, sonuçlarının değerlendirilmesinde SPSS 11.5 ve MedCalc®V 11.0.1 paket programı kullanıldı. İncelenen parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Sharpio Wilk testi ile test edildi. Normal dağılan parametreler için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, normal olmayan dağılım gruplarında ise medyan ve yüzdelik değerleri verildi. Normal dağılım gösteren veriler ve bağımsız örnekler Student-t testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için Chi-square testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için gruplar arası dağılımı Kuruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Residüel/rekürrent hastalığın belirlenmesinde kullanılan metotların etkinliklerinin ortaya konması için ROC eğrileri çizildi. Sensitivite, spesifite, negatif/pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Metodların etkinliklerinin karşılaştırılmasında De Long ve arkadaşlarınca tanımlanan MedCalcCR V 11.0.1 paketi ile ROC eğrileri karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 77 CIN-2/3 olgusunun yaş ortalaması 41.5 yıl ve dağılım genişliği (30-65) olarak bulundu. Olguların sosyoekonomik ve demografik özellikleri tablo-8 de görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun %66.2 (51/77) sigara içicisi olduğu bulundu. Doğum şekilleri %74 (57/77) vajinal doğum ve eğitim durumları çoğunlukla ilköğretim seviyesinde idi. İlk ilişki yaşlarına bakıldığında adolesan yaş döneminde koitus %58.4(45/77) olguların yarısından fazlasında saptandı.

Tablo-8 olguların sosyo-demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	SAYI(n)	%
SİGARA		
İçen	51/77	66.2
İçmeyen	26/77	33.8
DOĞUM ŞEKLİ		
Sezaryen ile doğum	15/77	19.5
Vajinal doğum	57/77	74
Nullipar	5/77	6.5
EĞİTİM DURUMU		
İlköğretim	45/77	58.4
Lise	27/77	35.1
Yüksek okul	5/77	6.5
PARTNER EĞİTİM DURUMU		
İlköğretim	41/77	53.2
Lise	28/77	36.4
Yüksek okul	8/77	10.4
İLK KOİTUS YAŞI		
14-20 Yaş	45/77	58.4
21-30 Yaş	31/77	40.3
31-40 Yaş	1/77	1.3

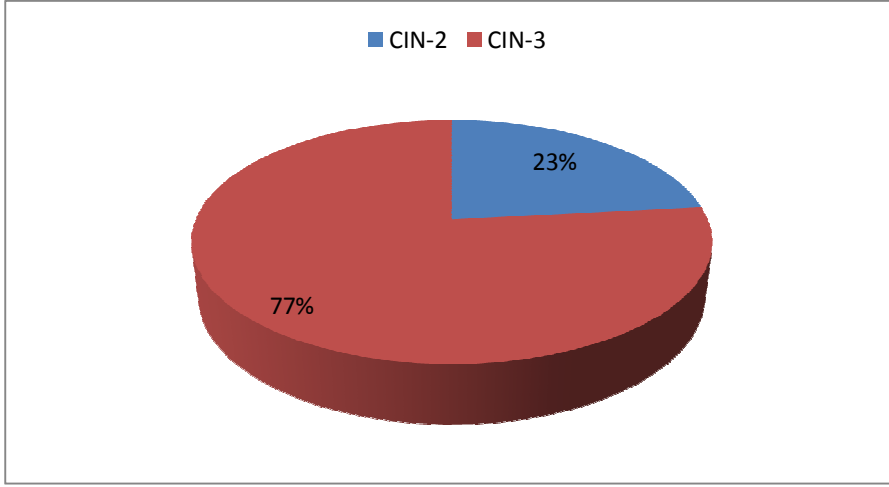
Olgular cinsel yaşamları bakımından değerlendirildiğinde kadınlarda tek eşli yaşam tarzının belirgin olarak yüksek olduğu belirlendi (%87-%66,2), oysa

erkeklerde çok eşli yaşam şeklinin belirgin olarak yüksek olduğu görüldü(%33.8-%13). Bariyer kontraseptif yöntem kullanımının belirgin olarak düşük olduğu (%3.9) tespit edildi. Çalışma grubunun eşlerinin cinsel yaşam özellikleri ve kontrasepsiyon yöntemi tercihler tablo-9’da gösterilmiştir.

Tablo-9: Kontrasepsiyon yöntemleri ve cinsel yaşam özellikleri

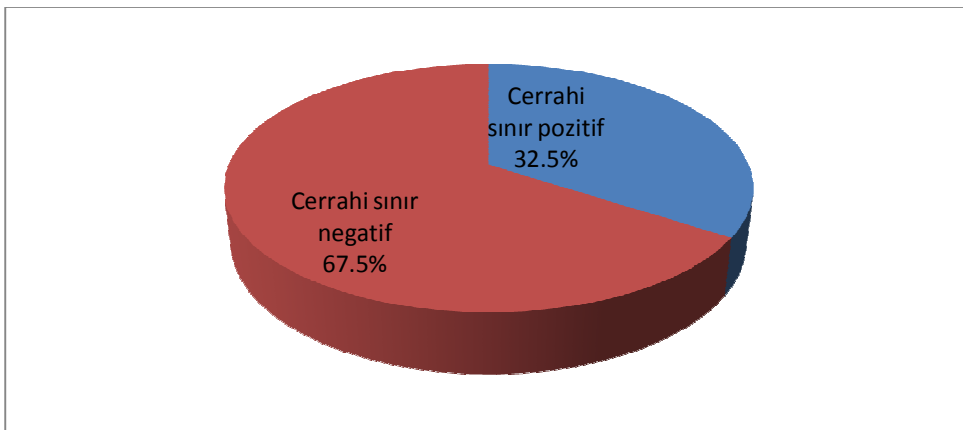
ÖZELLİKLER	SAYI(n)	%
KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ		
Oral kontraseptif	13/77	16.9
Bariyer	3/77	3.9
Rahim içi araç	28/77	36.4
Kontrasepsiyon uygulamayan	33/77	42.8
PARTNER SAYISI(Kadın)		
Tek	67/77	87
Çok partnerli	10/77	13
PARTNER SAYISI(Erkek)		
Tek	51/77	66.2
Çok partnerli	26/77	33.8

CIN-2/3 tanısı konan 77 olgunun hepsine de genel anestezi altında LEEP uygulandığı saptandı. Cerrahi prosedürün farklı cerrahlarca gerçekleştirildiği lezyon sınırlarını belirlemede, cerrahi esnasında kolposkop kullanılmadığı bazen bu amaç ile lugol iodine testi yapıldığı bulundu. Hiçbir olguya “gör ve tedavi et” işlemi yapılmadığı, CIN-2 ve CIN-3 tanısının LEEP işlemi öncesi kolposkopik biyopsi ile belirlendiği görüldü. Olguların büyük çoğunluğu (57/77) %77,6’sı CIN-3 (18/77) %23,4’ü ise CIN-2 tanısı almıştır. LEEP sonrası incelenen cerrahi spesmenin histopatolojik incelenmesi sonucu belirlenen yüksek gradeli CIN olgularının gradelerine göre dağılımı grafik-1’de görülmektedir.



Grafik-1: LEEP sonrası olguların gradelere göre dağılımı

LEEP spesmenleri cerrahi sınır durumu açısından değerlendirildiğinde %32.5 oranında (25/77) cerrahi sınır pozitifliği olduğu (52/77) %67.5 oranında ise cerrahi sınırların intakt olduğu belirlendi. Endoservikal ve ektoservikal sınır pozitifliğinin histopatolojik raporlarda belirtilmediği görüldü. Cerrahi sınır pozitifliği saptanan olguların %96'sının (24/25) CIN-3 olgusu olduğu dikkat çekici idi. Olguların cerrahi durumuna göre dağılımları grafik-2 de görülmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda %28 (7/25) negatif olanlarda ise %13.1 (7/52) residüel/rekürrent CIN-2/3 saptandı.



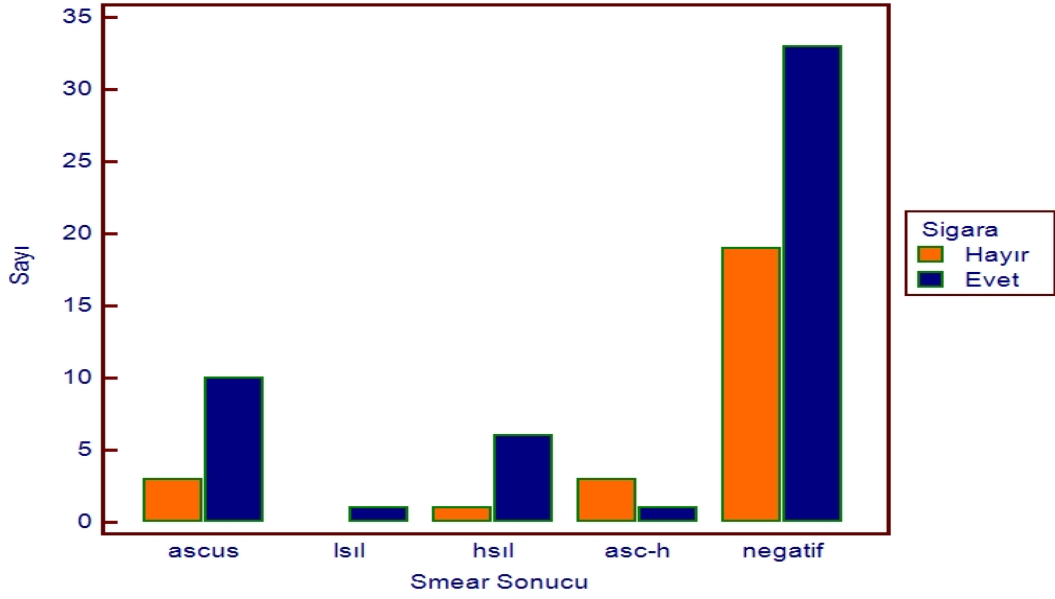
Grafik-2: Olguların cerrahi sınır durumları

LEEP sonrası cerrahi sınır pozitif ve negatif olgular, herhangi bir tekrar eksizyonel işlem yapılmaksızın izlendiği görüldü. Tedavi sonrası ilk 6. ay ziyaretlerinde servikal sitolojik örnek alınan olguların %66,2'sinde (51/77) sitoloji negatif, %33,8'inde ise (26/77) sitoloji pozitif bulundu. Anormal sitoloji sonuçlarının The Bethesda 2001 klasifikasyonuna göre dağılımı tablo-10'da görülmektedir. Olguların %50'sinde Pap-test sonucu ASCUS idi. Sitoloji negatif olan olgularda %3,9 (2/52), pozitif olgularda ise %46 (12/26) oranında residüel/rekürrent hastalık saptandı.

Tablo-10: Tedavi sonrası anormal sitoloji bulguları

Sitolojik Anormallik	Sayı(n)	%
ASCUS	13/26	50
LSIL	1/26	3.8
ASC-H	4/26	15.4
HSIL	8/26	36.8

Tedaviyi takiben ilk altıncı ayda yapılan HR-HPV test sonuçlarına bakıldığında, HPV negatif olgu sayısı (64/77) %83 ile pozitif olanlar (13/77) % 17 bulundu. HPV testi pozitif olgularda residüel/rekürrent hastalık oranı % 92 (12/13) iken negatif olanlarda % 3 olarak bulundu. Kolposkopik ve kolposkopi rehberliğinde biyopsi ve endoservikal küretaj uygulanan olguların 14 tanesinde % 18 residüel/rekürrent hastalık saptandı. Herhangi bir histopatolojik anormallik saptanmayan 63 olgu % 81,9 şifa bulmuş kabul edildi. Residüel/rekürrent hastalık olarak değerlendirilen 14 olgunun 2 tanesi (% 14,3) CIN-2, diğerleri ise (12/14) % 87,7 CIN-3 idi. Residüel/rekürrent hastalık saptanan 14 CIN-2/3 olgusu HPV testi, sitoloji, sigara içiciliği ve cerrahi sınır durumu parametreleri dikkate alınarak karşılaştırıldı. Özellikle HPV testi pozitif olgularda belirgin olmak üzere, sitoloji pozitifliği ve sigara içiciliğinin devam ettiği olgularda yüksek oranda residüel/rekürrent CIN-2/3 saptandığı görüldü(tablo-11 ve grafik-3).

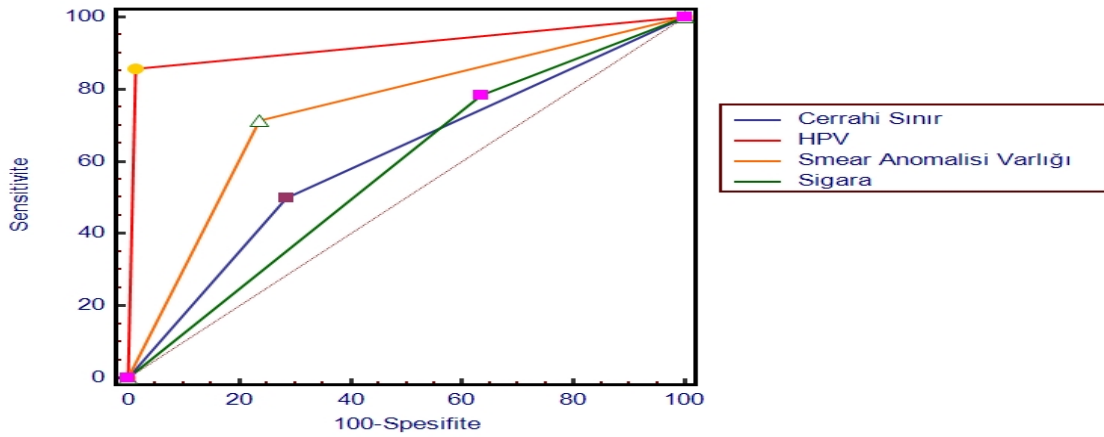


Grafik-3: Sigara ve smear anormalliği

Tablo-11- Residüel/Rekürrent CIN-2/3 olgularının HPV testi, sitoloji, sigara içiciliği ve cerrahi sınır durumuna göre dağılımı

Değişken	n(14)	Residüel/Rekürrent CIN-2/3 %	P
HPV TESTİ			
• Negatif	2/14	14.3	0.0001
• Pozitif	12/14	85.7	
SİTOLOJİ			
• Negatif	4/14	29	0.48
• Pozitif	10/14	71	
SİGARA			
• İçmeyen	3/14	21.5	0.001
• İçen	11/14	78.5	
CERRAHİ SINIR			
• Negatif	7/14	50	0.001
• Pozitif	7/14	50	

Rekürrent/residüel CIN-2/3 olgularının belirlenmesinde, HPV testinin, sitolojinin, sigara içiminin, cerrahi kenarın ve sitoloji HPV testi kombinasyonun belirleyicilik açısından değerlendirilmesi yapıldı. HPV testinin belirleyiciliğinin belirgin olarak yüksek olduğu bulundu (grafik-4, tablo-12).

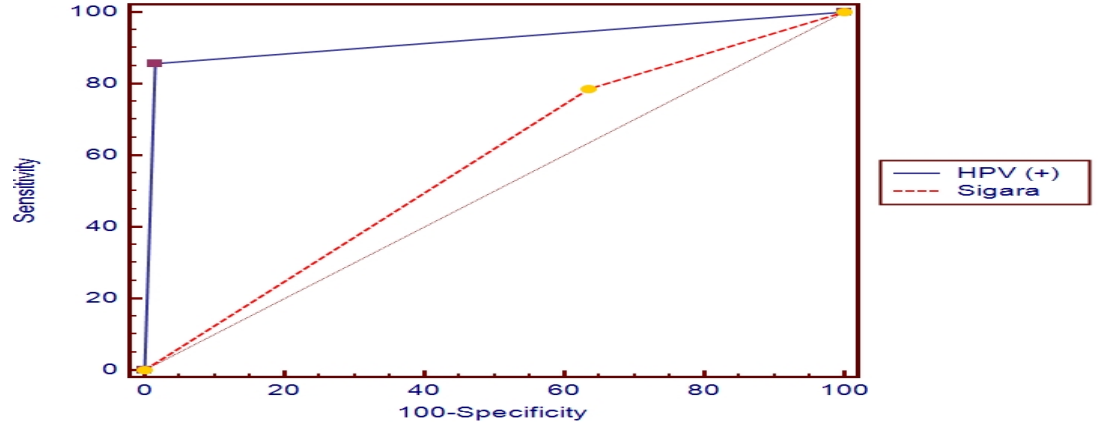


Grafik-4 HPV, sigara, sitoloji ve cerrahi sınır pozitifliği belirleyiciliği

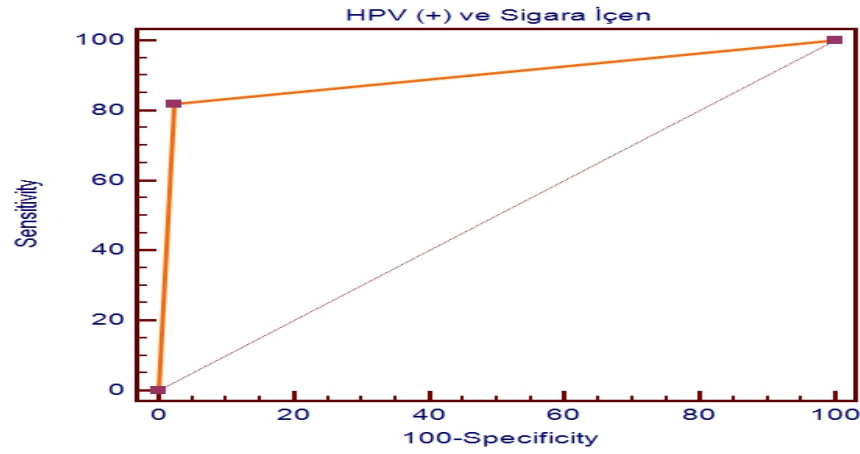
Tablo-12: residüel/rekürrent CIN-2/3 olgularını öngörme de HPV DNA testinin, sitolojinin, sigara içiminin ve cerrahi sınır durumunun değeri.

	HPV DNA	SİGARA	SİTOLOJİ	CERRAHİ SINIR
Sensitivite(%)	87.5(57.2-98.4)	78.57(49.2-95.3)	40(21.1-61.3)	50(23-77)
Spesifite(%)	98.4(91.5-100)	36.1(27.4-49.6)	92.1(81.5-97.3)	71.3(58.7-82.1)
PPV	92.1(64-99)	21.6(11.3-35.3)	71.2(40.7-92.1)	28(12.1-49.4)
NPV	96.7(89.1-99.61)	88.5(69.8-97.6)	76(63.7-86.1)	86.5(74.1-94.4)
Pozitif LHR	54(43.5-67)	1.24(0.8-1.9)	5.2(3.2-8.5)	1.75(1-3)
Negatif LHR	0.15(0.01-1.5)	0.59(0.2-1.6)	0.65(0.2-1.8)	0.7(0.4-1.3)
AUC	0.921(0.83-0.97)	0.575(0.457-0.683)	0.662(0.54-0.76)	0.607(0.48-0.71)

Grafik-3'te değişik parametrelerin durumu ve grafik 5 ve 6'da da HPV-DNA testinin yüksek belirleyicilik oranı görölmektedir.



Grafik-5



Grafik-5 ve 6: HPV-DNA ve sigara kullanımının residüel ve rekürrent hastalığı gösterme etkinlikleri

Residüel/rekürrent CIN-2/3 olgularını öngörme de bu dört yöntem karşılaştırıldığında AUC(Area Under Curve) değeri en yüksek olan parametre HPV DNA testi olup, diğer üç yöntem ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.0001$; $p=0.048$; $p=0.001$).

TARTIŞMA

İnvazif serviks kanserinin gerçek öncülleri olan CIN-2 ve CIN-3 lezyonlarının mutlaka tedavileri gerekmektedir. Çünkü kansere progressiyon oranları oldukça yüksektir ve davranışlarını öngörmek her zaman olası değildir¹. Gebelik ve adolesan dönemde bu lezyonlar, bazı koşullarda izlenebilirler. CIN-2 ve CIN-3 olgularının tedavisinde genellikle iki modalite kullanılmaktadır. Bunlardan ablatif yöntemler olarak adlandırılan ve neoplastik dokunun tahrip edilmesi esasına dayanan yöntemler, geçmişte sık kullanılmış ve günümüzde de bazıları kullanılmaya devam etmektedir. Ancak bu yöntemlerin en önemli dezavantajı, lezyonun görünür olma koşulu ve histopatolojik inceleme için spesmen elde edilememesidir. Eksizyonel yöntemlerden, konizasyon ve LEEP en yaygın kullanılan yöntemler olmuştur. Son yıllarda LEEP standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Hem histopatolojik inceleme için doku örneği sağlamak hem de gereksiz sağlıklı doku eksize edilmesini önlemektedir.

Tüm tedavi modalitelerinin başarı oranı benzerdir. Başarısız tedavinin sonuçları invazif kanser gelişimi olabilmektedir. Hatta başarılı tedavi edilmiş olgularda bile invazif kanser gelişimi, diğer sağlıklı populasyondan 4-5 kat fazladır³. Bu neden ile tedavi edilen tüm kadınların izlenme zorunluluğu vardır. LEEP ile tedavi edilen hastaların nasıl izlenmesi gerektiği açık değildir. Geleneksel izlem 6 aylık aralar ile sitolojik izlem şeklindedir. Ancak servikal sitolojinin düşük sensitivitesi yüksek yalancı negatiflik oranı nedeni ile sık ve uzun süre izlem gerekmektedir. Bu neden ile yeni izlem testleri arayışı olmuştur. HR-HPV enfeksiyonu ve CIN servikal kanser, neden-sonuç ilişkisinin %100'e yakın bulunması, HR-HPV DNA testlerinin izlemde kullanılabileceği gerçeğini doğrulmuştur^{4, 10}.

Bizim LEEP ile tedavi edip, izlediğimiz 77 CIN-2/3 olgusunun yaş ortalaması 41,5 (30-65) bulundu. Olguların yaş ortalamasının oldukça yüksek olduğu dikkat çekmekle beraber, CIN-2/3 olgularının yinelenmesinde yaşın

önemli bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar vardır⁴⁸. Ancak ileri yaşın bir risk faktörü olabileceği konusunda genel bir görüş de mevcuttur. Hastaların sosyo-demografik özelliklerine bakıldığında, bizim olgu grubunda bulunan kadınların yüksek oranda sigara içicisi olduğu ilaçlarımıza ve yardım tekliflerimize rağmen, ilk altıncı ay kontrollerinde de sigaraya devam ettikleri dikkatimizi çekti. Bu neden ile sigara içiciliğini de residüel/rekürrent hastalığı ön-görme parametreleri içine dahil ettik. Bilindiği gibi HR-HPV enfeksiyonu varlığında tütün kullanımı majör yardımcı risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı çalışmalar bunun aksini de göstermektedir⁴⁸. Bizim çalışmamızda sigara kullanımının residüel/rekürrent hastalığı ön-görme de HPV DNA testi ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük AUC değerine sahip olduğu belirlendi(0.921;%95CI;0.83-0.97 0.575;%95 CI; 0.457-0.683). Aradaki fark anlamlı idi ($p=0.0001$).

Diğer sosyo-demografik parametrelere bakıldığı zaman, multipar vajinal doğum yapmış, ilk-orta öğrenim düzeyinde eğitime sahip kadınların sıklıkta olduğu görüldü. En dikkat çekici özellik yok denecek ölçüde (% 3.9) kondom ve erkeklerde daha belirgin olan poligamik cinsel yaşam tarzı idi. Tüm bunların genel kabul görmüş yardımcı faktörler olduğu bilinmektedir. 77 CIN-2/3 olgu grubunun büyük çoğunluğunun %76.6 (59/77) CIN-3 gibi ciddi invazif kanser potansiyeli taşıyan hastalardan oluşması ve hasta yaş grubu ortalamasının 40 yaşın üzerinde olması önemli bir bulgudur. Bizim hastalarımızda saptadığımız cerrahi sınır pozitiflik oranı %32.5 (25/77) olup, genel olarak mevcut literatür ile uyumludur. Literatürde bu oranın %40'ları bulunduğu belirtilmektedir³⁶. Cerrahi sınır pozitifliğinin ileride görülecek residüel/rekürrent hastalık oranını artıracakları ile ilgili yayınlara rastlansa da genellikle bunların izlenmesi gerektiği ve bazı durumlar dışında re-eksizyon yapılmaması görüşü hakimdir^{40, 41}. Biz hiçbir hastaya cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile tekrar LEEP uygulamadık. Sadece ilk kontrol vizitlerini ilk 6 ay içinde yapmaya özen gösterdik. Ayhan A. ve ark. yaptıkları çalışmada marjin pozitifliği nedeni ile re-eksizyon yapılan vakalarda %10.2 (6/56) oranında invazif kanser saptandığını bildirmiş olsa da, ilk kontrollerinde kolposkopi, biyopsi ve endoservikal küretaj ile değerlendirilen hiçbir cerrahi sınır pozitif olguda CIN-3'ten

daha ileri hastalık saptanmadı⁴². Cerrahi sınırdaki hastalığın devam ettiği olguların %96'sının (25/26) CIN-3 olması ilginç bir bulgudur. Literatürde CIN grade ile marjin pozitifliğinin ilişkisini gösteren bir çalışma bulunamadı. Cerrahi sınır pozitifliği belirlenen olgularda residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 oranı %28 (7/25) idi. Literatürde bu oran %10-33 arası olarak bildirilmektedir^{37, 38, 39}. Ancak cerrahi sınır negatif olanlarda da %13.1 (7/52) gibi küçümsenmeyecek oranda yineleme olacağı da unutulmamalıdır.

Altıncı ay sitoloji sonuçlarına bakıldığında olguların büyük çoğunluğunda servikal sitolojinin negatif olduğu ancak % 33.8'inde sitoloji pozitifliği bulunduğu görülmektedir. Bunların önemli bir kısmı %53 minör sitolojik anormalliklerdir. Sitoloji negatifliği durumunda, residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 oldukça az oranda saptanmıştır(% 3.9). Yalancı negatiflik oranı genel kanının aksine düşüktür.

HR-HPV test sonuçlarına bakıldığında, olguların % 83'ünde (64/77) herhangi bir HR-HPV varlığı gösterilemedi. Ancak % 17 (13/77) oranında HPV pozitifliği saptandı. Literatürde genel olarak LEEP sonrası viral arınmanın en üst düzeye çıkacağı ve HPV DNA testlerinin birinci yılda yapılması önerilse de, tedaviyi takiben üçüncü ayda HPV pozitiflik oranının % 36 olduğu ve önemli viral arınmanın zaman ile artacağını bildiren çalışmalarda vardır. Bizim HPV pozitiflik oranımız mevcut literatür ile uyum içindedir²⁵.

Literatürde LEEP sonrası residüel ve rekürrent hastalık oranları % 12.5-26.3 oranında verilmektedir. Bu oranı % 5-15; % 5-30 olarak bildirenlerde bulunmaktadır^{24, 25, 26, 27, 28}. Bizim çalışmamızda residüel/rekürrent olgu sayısı 14 olup 14/77olguda % 18.1 oranında belirlenmiştir. Mevcut kaynaklara ve literatüre uygundur. Ancak 14 olguluk tedavisi başarısız olan hasta grubunun çoğunluğu CIN-3 olgularıdır. Olgularımızın büyük çoğunluğu (63/77) % 81.9 ilk altıncı ayda hastaliksız bulunmuştur. Tedavi edilen CIN-2 ve CIN-3 olgularında, lezyonun inkomplet tedavisi veya rezeksiyonu sonucu residüel hastalık kalmış olma ihtimali nedeni ile ve persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonunun devam etmesi sonucu rekürrens oluşması olasılığı nedeni ile izlem zorunluluğu olduğu bilinmektedir.

İzlemde sitoloji geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ancak sitolojinin bilinen dezavantajları nedeni ile yeni test arayışları olmuştur. Son yıllarda bu amaç ile HR-HPV tiplerinin taranmasının uzun dönem izlem zorunluluğunu ortadan kaldıracığı, bu ön görüş ile çalışmalar yapılmıştır.

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif tarzdadır. İlk çalışmalar, sitoloji ve HPV testinin benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir. HPV DNA test sonucunun uzun dönem izlem politikalarını değiştirmeyeceğini vurgulamıştır^{31, 44}. Bu iki testin kombine edilmesinin ayrı ayrı kullanımına bir katkı sağlamayacağını, sadece kolposkopiye refere edilen hasta oranını artıracığını bildiren çalışmalar da vardır^{26, 43}. Bunun yanında yapılan geniş sistematik bir gözden geçirme çalışmasında HPV testi ile sitoloji kombinasyonun sensitiviteyi, spesifiteyi ve negatif prediktif değeri önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Her iki testin birlikte kullanımında negatif sonuçların izlem intervallerinin uzatacağı yorumu yapılmıştır⁴⁵.

Bizim çalışmamızda 6. ayda yapılan HPV DNA testinin residüel ve rekürrent hastalığı ön görmede hem sitolojiden, hem de cerrahi kenar durumundan daha yüksek sensitivite (% 87.5; % 95 CI 57.2-98.2), spesifite (% 98.4; % 95CI:91.5-100); pozitif prediktif değer % 92.1; %95 CI: 64-99) ve negatif prediktif değer (% 96.9; % 95CI:89.1-99.6) verdiği saptandı. Bizim bulgularımızı destekleyen çalışmalarda ilk 3-6 ayda HPV pozitifliğinin önemine işaret etmişler ve HPV test negatifliğinin sitoloji ve patoloji sonuçları ile yakın uyum içinde olduğunu bildirmişlerdir^{24, 46, 47}.

Son yıllarda rekürrent ve residüel CIN-2 ve CIN-3'leri ön görmede, kokteyl bazlı HR-HPV DNA testi yerine, HPV genotiplemesi üzerinde duran çalışmalar vardır^{25, 27,33, 34}. Bu çalışmalar HR-HPV tip spesifik persistansın belirlenmesinin önemine vurgu yapmaktadır. Şayet ilk spesmendeki HPV tipi, LEEP sonrası izlemde saptanıyor ise bu olguların residüel/rekürrent hastalık yönünden dikkatli takibi önerilmektedir. Bazı HPV tiplerinin persistansının daha önemli olduğu bildirilmektedir^{25, 34}. Özellikle HPV tip 16-18 persistansının önemsenmesi

gerektiği ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalarda tedaviyi izleyen bir yılda tip spesifik persistans HPV enfeksiyonu oranı % 10 olarak bildirilmiştir.

LEEP tedavisi sonrası takipte HPV DNA testlerinin yeri ile ilgili çalışma sonuçları oldukça çelişkilidir. Ancak tüm çalışmalar ve bizim çalışmamız da göstermektedir ki HPV testi bu hastaların izleminde önemli bir yer alacaktır. Biz alışmamızda HR-HPV testi ile sitoloji, sigara içiciliği ve cerrahi kenar parametrelerini residüel/rekürrent hastalığı ön görmede karşılaştırdığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk. Bu farklılık, sigara, sitoloji, ve cerrahi sınır yönünden sırasıyla ($p=0.0001$; $p=0.048$; $p=0.001$) idi. HPV DNA testi sensitivitesi, sitolojiden yüksek (% 87.5- % 40), spesifitesi yüksek (% 98.4- % 92.1), pozitif prediktif değeri (92.1-71.2), negatif prediktif değeri ise (96.9-76) oldukça yüksek bulundu. Bizim bu bulgumuz her iki testin benzer etkinlikte olduğunu ifade eden daha önceki çalışmalar ile elişmektedir^{31, 34}. Her iki testin kombine kullanımı ile ilgili çalışma sonuçlarını gösteren çalışmalar anlamsız gibi görölmektedir. Bizim çalışmamızın takipte erken yapıldığı gibi bir görüş mevcut literatür açısından doğru olabilir ve bizim saptadığımız tedavi sonrası CIN-2, CIN-3 olguları rekürrent değil de residüel hastalık olabilir. Ancak re-enfeksiyona bağlı oluşacak yeni lezyonlar açısından test intervalimiz oldukça kısadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek riskli HPV tiplerinin yüksek gradeli servikal intraepitelyal neoplazi oluşumunda etiyolojik faktör olarak %100 oranında rol oynadığı bilinmektedir. Mevcut lezyonların prediksyonunda sitolojinin düşük sensitivitesi nedeni ile sık tekrarlanma zorunluluğu vardır. Tedavi edilmiş hastalarda bildirilen başarısızlık oranları nedeni ile bu hastaların yakın takibi gerekmektedir. Takibin etkin belirleyici bir test ile yapılması ihtiyacı vardır. HPV DNA testleri bu amaç ile araştırılmıştır. Çalışmalar genellikle konvansiyonel sitolojik ile HPV testinin karşılaştırılması veya bu iki testin kombine kullanılmasına yöneliktir. Çalışma sonuçları çelişkilidir. Kombine sitoloji ve HPV testinin izlem sıklığını artıracığı ve izlem süresini kısaltacağını gösteren çalışmalar vardır. Ancak bu iki testin kombine edilmesinin yararlı olmayacağını gösteren çalışmalarda vardır bu çalışmalar genellikle kombine testin gereksiz kolposkopi yapılmasını artıracığı görüşünü bildirmektedir. Bizim çalışmamızda, 6. ayda yapılacak HPV testinin residüel/rekürrent hastalığı ön görmede sitolojiye üstün olduğu gösterilmiştir. Görünen odur ki hastaların bir test ile izlenmesi gerekir. Yüksek riskli HPV yokluğunda, lezyon olma olasılığı oldukça düşüktür. Oysa varlığında lezyon olma olasılığı yüksektir. Bizim çalışma sonucumuza göre bu hastalar yüksek riskli HPV DNA testi ile izlenmeli ve test pozitif olan olgular kolposkopik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Gelecekte tedavi edilmiş CIN-2 ve CIN-3 olgularının izlenmesinde, HR-HPV genotipleme özgül bir test olarak kullanılacaktır. Çünkü tip spesifik persistans residüel ve rekürrent hastalığın belirlenmesinde daha anlamlı bir bulgudur. Ayrıca HR-HPV tiplerinin onkojenik virulans açısından da farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. Bazı onkojenik HPV genotiplerinin persistansının belirlenmesi, izlem süre ve intervallerini belirleyecek, hatta tedavi politikalarını yönlendirecektir. Ancak mevcut kokteyl bazlı HPV DNA testlerinin ve genotipleme yöntemlerinin standardize edilmesi de gerekmektedir. Mevcut hibridizasyon ve PCR metotlarının etkinliği benzer olmak ile beraber, ticari piyasada tam standardizasyonu sağlanmamış birçok HPV testi mevcuttur. Diğer bir sorun

maliyet-yarar konusudur. Halen HPV testleri çok pahalıdır. Yakın gelecekte bu sorunun giderilip, hem primer servikal kanser arama-taramada hem de tedavi edilmiş olguların izleminde HPV testinin kullanılacağı söylenebilir. Bu uygulamadan beklenen yarar, izlem süre ve intervallerinin optimal hale getirilmesi ile, taranan kadın popülasyonu kapsamını artırmak ve izlenen hasta kayıplarını önlemektir. Muhtemelen sitoloji, HPV testi pozitif olguların triajında kullanılan bir test olacaktır. Ancak daha geniş serilerde, daha uzun izlem sürelerinde, bu testin prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak tedavi edilmiş CIN-2 ve CIN-3 hastalarının izlenmesinde HPV testi, sitolojiden daha etkin bir testtir. Ancak pahalıdır. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında, bu hastaların izlenmesinde geleneksel servikal sitolojik takip bir süre daha yerini koruyacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Pinda AV, Crum CP, Natural history of cervical neoplasia :defining progression and its consequences. Clin. Obstet.Gynecol,2000;43:352-62
- 2-Sehlecht NF,Kulagas,Rabitielle 1et al. Persistent human papilloma virus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia JAMA; 2001;286:3106-14
- 3-Nuova b. Meinkocus, Willan ,AR,Chan BK, Treatment Outcomes for squamous intraepithelial Lesion . Int.1.Gynecol.Obstet. 2000;68:2553-68
- 4-Wright TC.Massed LS,DuntonCS,Spitzer M , Wilcinson E.J,Solomon D.Consensus guidelines fort he menagement of woman with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in-situ.J.Low Tract Dis 2007;114:223-239
- 5-CasHePe,Solomon D,Schiffman M, WederCM,Human papillomavirus type 16 infections and 2 year absolute risk of cervical precanser in woman With equivacal or mild cytologic abnormalities. S.Nathl Canser inst.2005;97:1066-71
- 6-Moore EE,Danielewski JA, Garland SM, Clearance of Human papillomavirus in woman treated for cervical dysplasia obstet. Gynecol. 2011;117:101
- 7-Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P; Texbook of Gynecologic Oncology Copyright 2012 Guneş Publishing. Page 35-39
- 8-Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. 2006 Jan 14;367(9505):122-132.

- 9- Arhun M, Bergeran C, Klinkhamer P, martin-hirsch P, sieber SAG. Bulten liquid compared with Conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2008,111:167-177
- 10- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer world wide *J.Pathol*,1999; 189;12-19
- 11-Cagliano V,Baan R, Stiaj K, Grosse Yetal. Carcinogenicity of Human Papilloma Virus. *Lancet . oncal*.2005;6:211-212
- 12-Zur Hausen H, Arbyn M, Bosh Fetal, HPV IARC Monagi Eva I. Carcinag risks *Hum*. 2007;90;1-636
- 13- Munoz N, Bosh FX, de Sanjose Setal. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical Cancer *N.Engl J.Med*. 2003,348: 518-527
- 14- Prendiville W, Excision of the transformation Zone in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Mc Lean A, Singel A, Critheley H.Eds. *Lower Genital Tract Neoplasia*, London Royal Collage of Obstetrician and Gynecologist. 2003 ;175-179
- 15-Fine BA, Feinstein GI, Sabella V, Pre-and postoperative value of endocervical curettage in detection of Cervical intraepithelial neoplasia and invazive Cervical Cancer *Gynecol Oncol*, 1998;71:46-49
- 16-Kyrgiou M,Tsoum pou I, Vrekovist T, Martin-Hirsch P, Arbyn Metal ,The up to date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia; The Cochrane colposcopy Cervical cytology Collaborative group(5. Group) approach *Canser Treat Rev*. 2006 ;32:516-523
- 17-Martin-Hirsch P, Paraskevadis E, Kitchener H. Surgery for Cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Data Base Sust Rev*. 2000 (2) 1318

- 18-Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pulkolant Cancer free-survival after CIN treatment ; Comparison of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol*, 2007 ;105:228-233
- 19-Soulter WP, Sasien P, Panaskaltsis T. Long term risk of invasive cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia *int. j. gynecol. cancer*, 2006; 118:2048-2055
- 20-Kyrgiou M, Kalipoulag, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendville W, Paraskevadis E. Obstetric Outcomes after conservative treatment for intraepithelial or invasive cervical lesion ; Systematic review and a meta-analysis *Lancet*. 2006;367:489-498.
- 21-Soulter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Manoghan JM, Duncan ID, Paraskevadis E. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia, *Lancet*, 1997;349:978-980
- 22- Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance. *Obstet. Gynecol Surv* 2004;59:663-8.
- 23-Mitchell MF, Tortolero Luna G, Cook E, Whitaker L, Rhodes-Morris H, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, Laser vaporization and loop electrosurgical excision procedure for treatment of squamous intraepithelial lesion *Obstet Gynecol*, 1998;92:737-744
- 24-Lequevaque P, Moltan SA, Decharme A, Tholy Soule M, Escovirou G, Half J. Predictors of recurrence in high grade cervical lesions and plan management *EISO*, 2010;36:1073-1079.
- 25-Wud, Zheng Y, Chen W, Guo C, Yul, Chan G, et al. Prediction of residual /recurrent disease by HPV Genotype after loop excision procedure for high grade cervical intraepithelial neoplasia. With negative margins *Aust New Zealand J of Obstetrics and Gynecology* 2011;51:114-118

- 26- Sarian LO, Derchain SFM, Liliana, Tombascial, Morris SS et al. HPV DNA test and PAP smear in detection of residual/recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic oncology* . 2004;94:181-186
- 27-BaeJH, Kim CL, Park TC, Nom koorg SE, Park LS, Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure *Gynecol Cancer*, 2007 ;17:1271-1277.
- 28-Deborge VH, Collient P, Viratier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing after Conization by loop electrosurgical excision for high grade squamous intraepithelial lesions *Gynecologic Oncology* 2003 ;90:587-592.
- 29-Ghaem-Magham S, Sagis, mojeed G, Souter MP, incomplet excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure a meta-analysis *Lancet Oncol*, 2007;8;985-993
- 30- Jakuss Edwards D, Duntanc, King SA, Margin status an excision of cervical intraepithelial neoplasia . A review *Obstet. Gynecol Survey*, 2000;55:520-527.
- 31-Costos, De Simone P, Venturali S et al. Fctors predicting human papillomavirus, Clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesion treated by Conization *Gynecol Oncol*. 2003 ;90:358-365.
- 32-Brockmayer AD, Wright JD, Gao F, Powel MA, Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure *Am.J.Obstet Gynecol* .2005,192:1379-1382.
- 33-Brismar S, Johansson B, Barjesson M, Arhyn M, Anderson S. Follow up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by Human Papilloma Virus genotyping , *Am Obstet. Gynecol* 2009;201;17:1-8.

- 34-Kang WD, Oh Jeong M, Nam SJ et al. Significance of Human Papilloma Virus genotyping with high grade cervical intraepithelial neoplasia treated by loop electrosurgical excision procedure Am J. Obstet. Gynecol 2010;203:77:1-6.
- 35-Lapaquelte TK, Hannigax EU, Doherty MG et al. Management of patients with positive margins after Cervical Conization. Obstet. Gynecol. 1993; 82 ;444-443.
- 36- Murdoch JB, Morgan RR, Lopes A, Monaghan M, Hystological in-complet excision of CIN after Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). Mcrits careful follow up not treatment Br.J.Obstet Gynecol. 1992 ;99:990-993.
- 37-Gardiel F, Barry-Walsch, predivillew, Clinch J. et al. persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. Gynecol.1997; 419-422.
- 38- Paraskevadis E, Kalantaridou SN, Poschopoulos M, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia Eur J. Gynecol Oncol. 2003;24:541-543.
- 39- Orboa A, Arnesen T, Arnes M, Straume B, Resection margins in conization as prognostic marker for relaps in high grade dysplasia of the uterin cervix in northern Norway; a retrospective Long-term-up material Gynecol Oncol, 2004;93:479-483
- 40-Kalagirou D, Antonio G, Karakitos P, Botsis D, Predictive factors used to justify hysterectomy Loop conization : increasing age and severity of disease, Eur J. Gynecol Oncol, 1997;18:113-116.
- 41- Morre BC, Higogings RV, Laurent SL, Marroum M, et al. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy Am. J. Obstet Gynecol 1998;81:432-434.
- 42- Ayhan A, Boynulialin FK, Güven S, Dağan NU, Esinler İ, Üsbütün A. Repeat Leep conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and post ectocervical margins int J. Gynecol Oncol. 2009;105:14-17.

- 43-Steinberg SOA, Spitzer BJ, Spitzer M, Lesser M, The clinical usefulness of human papillomavirus testing in the follow –up of women after treatment for cervical intraepithelial neoplasia journal of Lower Genital Tract Disease, 2004;8:304-307.
- 44-Strander B, Ryd W, Wallin KL, Varelby B, Zheng B, et al. Does HPV status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence Eur. J. Canser 2007;43:1849-1855.
- 45-Zelinski GD, BaiSAG, Halmerhorst Th1, Verheisen RHM, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN-3 A review of the literature and meta-analysis obstetrical and gynecological Survey 2004;59:543-553.
- 46-Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebog, Marinasol et al. HPV determination in the control after leep due to CIN-3: prospective study and predictive model int J.Gynecol . Pathol 2009;28:120-126.
- 47-Park Y, Baej, Lim MC, Lee D.O, Kang S, Park SX, et al role of high risk human papillomavirus test in the fallow up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia J.Gynecol Oncol.2009;20(2):86-90.
- 48- Alonso I, Trone A, Puig-Tintore LM et al. pre and post conization high risk testing predicts residuel-recurrent disease in patients treated for CIN-2 and CIN-3 Gynecol Oncol, 2006;103:631-636.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ACS: American Cancer Society

AGH: Atipik Granüler Hücreler

AGUS: Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (Anlamı saptanamayan anormal glanduler hücreler)

AIS: Adenokarsinoma insitu

ASC: Atipik skuamöz hücre

ASCUS: Squamous Cells of Undetermined Significance (Anlamı saptanamayan anormal yassı epitel hücreleri)

ASC-H: Atypical Squamous Cells-can not exclude HSIL (Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri)

AUC: Area Under Curve

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasm

CIS: Carcinoma In Situ

DNA: Deoxyribo Nükleik Asit

ECC: Endo Cervical Curettage

FDA : Food And Drug Administration

HCII : Hybrid Capture II

HPV: Human Papilloma Virus

HR-HPV: Yüksek Riskli Human Papilloma Virus

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Yüksek dereceli yassı epitel lezyonları)

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (Düşük dereceli yassı epitel lezyonları)

PAP: Papanicolaou

PCR: Polymerase Chain Reaction

SIL: Skuamöz İntaepitelyal Lezyon

SCJ: Squamo Columnar Junction

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Grafikler	Sayfa No
Grafik-1: (LEEP sonrası olguların gradelere göre dağılımı)	32
Grafik-2: (Olguların cerrahi sınır durumları)	32
Grafik-3: (Sigara ve smear anormalliği)	34
Grafik-4: (HPV, sigara, sitoloji ve cerrahi sınır pozitifliği belirleyiciliği)	35
Grafik-5 ve 6: (HPV-DNA ve sigara kullanımının residüel ve rekürrent hastalığı gösterme etkinlikleri)	38

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (CIN'lerin doğal öyküsü)	12
Tablo 2 (CIN arama ve tarama metodları)	13
Tablo 3 (CIN tedavi modaliteleri)	18
Tablo 4 (CIN tedavisinin amaçları)	19
Tablo 5 (LEEP sonrası residüel/rekürrent CIN-2 ve CIN-3 sıklığı)	22
Tablo 6 (Residüel/ rekürrent CIN-2 ve CIN-3 gelişimi için risk faktörleri)	23
Tablo 7 (Tedavi sonrası belirleyici testler)	25
Tablo 8 (Olguların sosyo-demografik özellikleri)	30
Tablo 9 (Kontrasepsiyon yöntemleri ve cinsel yaşam özellikleri)	31
Tablo 10 (Tedavi sonrası anormal sitoloji bulguları)	33
Tablo 11 (Residüel/Rekürrent CIN-2/3 olgularının HPV testi, sitoloji, sigara içiciliği ve cerrahi sınır durumuna göre dağılımı)	34
Tablo 12 (Residüel/rekürrent CIN-2/3 olgularını ön görmede HPV DNA Testinin, sitolojinin, sigara içiminin ve cerrahi sınır durumunun değeri)	35

EKLER

-1 adet CD-ROM