



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**HPV PREVELANSI VE SERVİKAL KANSER
TARAMA TESTLERİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Cengiz DURA

**Samsun
OCAK-2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**HPV PREVELANSI VE SERVİKAL KANSER
TARAMA TESTLERİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Cengiz DURA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Handan ÇELİK

Samsun

Ocak-2018

ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistanlık süreci boyunca aldığım eğitime katkısı olan Anabilimdalı başkanımız Prof.Dr. İdris KOÇAK ve tüm hocalarıma, bu çalışmanın planlanmasından tamamlanmasına kadar olan zamanda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. Handan ÇELİK'e, ilgi ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet KEFELİ'ye, asistanlığım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamını güzelleştiren tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, her zaman her konuda desteklerini esirgemeyen Samira ATAELİ'ye, son olarak hayatıma anlam katan oğlum Kaan Toprak'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Cengiz DURA

İçindekiler

ÖNSÖZ	i
TABLolar	iv
ŞEKİLLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Serviksin Anatomik, Histopatolojik ve Embriyolojik Gelişimi	2
2.1.1. Anatomi	2
2.1.2. Histoloji	4
2.1.3. Embriyoloji.....	5
2.2. Konjenital Servikal Anomaliler ve Serviksin Benign Lezyonları	5
2.2.1 Konjenital Anomaliler:.....	5
2.2.2. Serviksin Benign Lezyonları	8
2.3. Human Papilloma Virusu	11
2.3.1.Viroloji	11
2.3.2. HPV Genotipleri ve Kanser Riskleri	11
2.3.3. HPV Enfeksiyonu Risk Faktörleri.....	14
2.3.4. HPV Taranması	15
2.3.4. Human Papillomavirus Aşısı	16
2.4. Servikal Premalign Lezyonları ve Tarama Yöntemleri	17
2.4.1 Servikal Tarama Yöntemleri	17
2.4.2 Bethesda Sistemi	21
2.4.3. Servikal Sitoloji Yönetimi.....	23
2.5. Kolposkopi.....	33

2.5.1. Kolposkopi Bulguları	37
2.6. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN).....	41
2.6.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Yönetimi	41
2.6.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Tedavisi.....	47
2.7. Servikal Kanser.....	48
2.7.1. Yaş Dağılımı.....	48
2.7.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	48
2.7.3. Genetik	49
2.7.4. Patogenez	50
2.7.5. Histopatoloji	50
2.7.6. Yayılma Şekli.....	52
2.7.7. Klinik Belirtiler	53
3. MATERYAL VE METOD	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ	77
KAYNAKLAR	79

TABLolar

Tablo 1. Yüksek ve düşük riskli onkojenik HPV tipleri

Tablo 2. Serviksin sitolojik ve histolojik prekanseröz değişiklikleri ile ilgili terminoloji

Tablo 3. Anormal servikal sitolojili 30-64 yaş arası kadınlarda malignite riskleri

Tablo 4. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği 2012 yılı servikal kanser tarama önerileri

Tablo 5. Serviks kanseri histopatolojik tipleri Tablo 6. Çalışmamızdaki yaş dağılımları

Tablo 7. Toplam HPV prevalansı, premenopoz ve postmenopoz tiplere göre prevalans dağılımı

Tablo 8. Kolposkopik biyopsi sonuçları

Tablo 9. Kolposkopik biyopsi yapılan hastaların smear sonuçları

Tablo 10. CIN1 ve üzeri lezyon oranı

Tablo 11. Kolposkopik biyopsi yapılan hastalarda HPV genotip dağılımı

Tablo 12. CIN1 ve üzeri lezyonların premenopozal ve postmenopozal hastalarda dağılımı

Tablo 13. CIN1 ve üzeri lezyonları olan hastaların postmenopozal ve premenopozal oranları

Tablo 14. CIN1 ve üzeri lezyon olan hastalarda postmenopozal ve premenopozal HPV pozitifliği

Tablo 15. HPV varlığı ile smear sonuçları arasındaki bağlantının incelenmesi

Tablo 16. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının HPV pozitiflikleri

Tablo 17. Smear sonucuna göre hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 18. Smear testinin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

Tablo 19. HPV testi sonucuna göre hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 20. HPV testinin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

Tablo 21. Cotest sonucuna göre hastaların biyopsi sonuçları

Tablo 22. Cotestinin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

Tablo 23. Primer Hpv testi, smear ve co-test duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD sonuçları

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Kadın üreme organları anatomisi
- Şekil 2. Serviks histolojisi
- Şekil 3. Uterus didelfus, bicollis, normal vajen ile birlikte
- Şekil 4. Septat uterus, komplet vajinal septum ile birlikte
- Şekil 5. Servikal hipoplazi
- Şekil 6. Transformasyon zonu ve ektropion
- Şekil 7. Naboth kisti kolposkopik görünümü
- Şekil 8. Pap test için endoservikal matertal alınması ve yayılması
- Şekil 9. Pap test için endoservikal materyal alınması
- Şekil 10. Kolposkopi cihazı
- Şekil 11. Skuamokolumnar junction
- Şekil 12. Kolposkopi esnasında transformasyon zonu
- Şekil 13. Transformasyon zonu histolojisi
- Şekil 14. Kolposkopik asetobeyaz görünüm
- Şekil 15. Asetik asit uygulanmasından önce izlenen lökoplaki görüntüsü
- Şekil 16. Kolposkopide punktuasyon görünümü
- Şekil 17. Kolposkopik mozaik görünüm
- Şekil 18. Lezyonu olmayan veya CIN1 tanılı hastaların yönetimi
- Şekil 19. HPV tiplerinin pre ve postmenopozal dağılımı
- Şekil 20. Çalışmamızdaki premenopozal ve postmenopozal HPV genotipleri
- Şekil 21. Çalışmamızdaki tüm hastalarda tespit edilen HPV genotipleri
- Şekil 22. Kolposkopik biyopsi sonuç grafiği
- Şekil 23. Türkiye geneli HPV prevelansları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGC: Atipik glandüler hücreler

ASSCP: American Pathology and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC: Atipik skuamoz hücreler

ASC-H: Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamoz hücreler

ASC-US: Anlamı belirsiz atipik skuamoz hücreler

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

CSIL: Servikal skuamoz intraepitelyal lezyon

DES: Dietilstilbestrol

DNA: Deoksiribonükleik asit

E proteini: Erken protein

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HPV: İnsan papilloma virüsü

YÜKSEK RİSKLİ HPV: Yüksek riskli insan papilloma virüsü

HSIL: Yüksek derece skuamoz intraepitelyal lezyon

LAST: Alt anogenital skuamoz terminoloji

L proteini: Geç protein

LSIL: Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon

NPD: Negatif prediktif değer

PPD: Pozitif prediktif değer

Rb: Retinoblastoma

SKB: Skuamokolumnar bileşke

TZ: Transformasyon zonu

WHO: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Giriş ve Amaç: HPV ve genotiplerinin bölgesel prevalansının bilinmesi aşılama ve tedavi stratejilerinin planlanması açısından önemlidir. Bölgemizde daha öncesinde HPV prevalans çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızda amaç bölgesel HPV ve genotiplerinin prevalansının tespiti, HPV testinin servikal taramada etkinliğinin değerlendirilmesidir. Aynı zamanda HPVDNA testinin primer tarama yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğimize başvuran 30-65 yaş arasındaki 10152 retrospektif olarak HPV ve genotiplerinin prevalansı için ve kolposkopik biyopsi yapılan 544 hasta tarama yöntemlerinin etkinlikleri açısından değerlendirildi. HPV testi bakılan hasta sayısı 4871 olarak tespit edildi. Premenopozal, postmenopozal ve toplam olarak HPV prevalansları hesaplandı. Kolposkopik biyopsi sonuçları incelenerek CIN1 ve üzeri lezyon tespit edilen hastalarda smear, HPV testi ve co-teste göre duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD değerleri hesaplandı.

Bulgular: HPV prevalansı % 10,9 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda premenopozal HPV prevalansı %9,8 (n=294), postmenopozal HPV prevalansı ise %12,4 (n=237) olarak tespit edilmiştir. Smear sonucuna göre premenopozal hastalarda duyarlılık %74,8, postmenopozal %81, Özgüllük iki menopozal durumda %51 olarak elde edilmiştir. PPD premenopoz %43,6 postmenopozal %46,7, NPD premenopozal %87,5 postmenopozal %83,5 tespit edilmiştir. HPV testine göre premenopozal duyarlılık %90,8 postmenopozal %92,4 tespit edilmiştir. Özgüllük değeri her iki menopozal durumda %58 tespit edilmiştir. PPD premenopozal %49,4, postmenopozal %54,1, NPD premenopozda %93,4 iken postmenopozda %93,6 hesaplanmıştır. Co-teste göre premenopozal duyarlılık %97,9 iken postmenopozal %100 tespit edilmiştir. Özgüllük premenopozal %28,8 postmenopozal %28,2 tespit edilmiştir. PPD premenopozal %38,6, postmenopozal %42,5 elde edilmiştir. NPD premenopozda %97 iken postmenopozda %100'dir.

Sonuç: Tarama programlarının ülkemizde de önemli bir parçası olan HPV DNA testi preinvaziv ve invaziv lezyonların tespitinde güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. HPV prevalansı tespiti için daha geniş katılımlı ve periferik alanlarda hastane tabanlı olmayan randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV; Prevalans; Co-test; Duyarlılık

ABSTRACT

Aim: Knowing the regional prevalence of HPV and genotypes is important in planning vaccination and treatment strategies. HPV prevalence study was not performed before our region. The aim of our study was to determine the prevalence of regional HPV and genotypes, and to evaluate the efficacy of HPV testing in cervical screening. At the same time, our aim is to evaluate the utility of the HPV DNA test as a primary screening method.

Material and Method: Between February 2015 and November 2017, 10152 patients aged 30-65 years who applied to our gynecology clinic were evaluated for the prevalence of HPV and genotypes and 544 patients who underwent colposcopic biopsy were evaluated for the efficacy of the screening methods retrospectively. 4871 patients who underwent HPV testing were identified. Pre-postmenopausal and total HPV prevalences were calculated. The sensitivity, specificity, PPV, NPV values were calculated according to smear, HPV test and co-test in CIN1 and lesions detected by colposcopic biopsy results.

Results: HPV prevalence was calculated as 10.9%. Premenopausal HPV prevalence was 9.8% postmenopausal HPV prevalence was 12.4%. According to smear result, premenopausal patients had a sensitivity of 74.8%, postmenopausal 81% and specificity of 51% in two menopausal cases. PPV premenopausal was 43.6%, postmenopausal 46.7%, premenopausal NPV 87.5%, postmenopausal NPV 83.5%, respectively. According to HPV test, premenopausal sensitivity was 90.8% and postmenopausal 92.4% was detected. Specificity value was 58% in both menopausal cases. PPV was calculated 49.4% for premenopausal, 54.1% for postmenopausal, premenopausal NPV 93.4%, postmenopausal NPV 93.6%, respectively. According to co-test, premenopausal sensitivity was 97.9%, postmenopausal 100% was detected. Specificity value was 28% in both cases. PPV was calculated 38.6% for premenopausal, 42.5% for postmenopausal, premenopausal NPV 97%, postmenopausal NPV 100%.

Conclusion: HPV DNA testing, an important part of screening programs in our country, is a reliable method for detecting preinvasive and invasive lesions. For the detection of HPV prevalence, randomized, peripheral, non-hospital based studies should be performed..

Keywords: HPV; prevalence; Co-test; Sensitivity, Specificity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri Amerika Birleşik Devletler kayıtlarında üçüncü en sık jinekolojik kanser olarak sayılmaktadır. Dünya çapında servikal kanser önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Dünya ölçeğinde 45 yaş altı kadınlarda en sık görülen 2. kanser türü, meme ve akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin önde gelen 3. nedenidir. Dünya çapında 2 dakikada bir, bir kadın serviks kanserinden ölmektedir. Sağlık bakım kaynaklarının kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser kadınlarda kanser ölümleri içerisinde ikinci sıradadır (1). Yine Globacan (WHO) verilerine göre 2008 yılında Türkiye’de 1443 kadının serviks kanseri teşhisi aldığı ve 556 kadının serviks kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser tüm kadın kanserlerinin %15’ni oluşturur ve hayat boyu risk %3 civarındadır. Gelişmiş ülkelerde ise tüm kadın kanserlerinin % 4,4’nü oluşturur ve hayat boyu risk % 1,1’dir (1).

Klinik, epidemiyolojik ve virolojik çalışmaların açıkça ortaya koyduğu gibi onkojenik HPV tipleri ile persistan servikal infeksiyon, serviksin premalign lezyonları ve invazif karsinom için en yüksek risk faktörüdür ve invazif serviks kanserli olguların neredeyse tamamında (%99,7) HPV infeksiyonu varlığı gösterilmiştir

Yaygın kanserler arasında serviks kanseri ile HPV infeksiyonu arasındaki ilişki kadar net olarak ortaya konmuş, etiyolojide tek etkenin ana rol oynadığı başka bir kanser bulunmamaktadır ve bu ilişki, bir virüsün neden olduğu karsinogenezis modeli için mükemmel bir örnek teşkil etmektedir (2).

Serviks kanseri önlenebilir bir hastalıktır. Smear/Pap-smear testiyle tarama sayesinde erken tanı ve etkin bir tedavi mümkündür. Servikal kanser önlenebilir olduğundan, jinekologlar ve kadınlara primer sağlık bakımı sağlayan diğerlerinin aşılama programları, tarama teknikleri, tanı işlemleri, servikal kanser için risk faktörleri ve preinvaziv hastalığın yönetimine aşına olmaları zorunludur (3). Servikal sitoloji, 1941’de Papanicolaou (Pap) smear’ın tanıtılması ile serviks kanseri ile sonuçlanabilecek premalign lezyonların tanınması için standart tarama testi haline geldi (4). Servikal kanser tarama stratejilerine HPV (Human papillomavirus) testinin eklenmesi, servikal neoplazinin tespit edilebilirliğini arttırdı.

Bizde bu çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastaların sitoloji, HPV testi ve kolposkopik biyopsi sonuçlarını retrospektif olarak inceledik.

2.1. Serviksin Anatomik, Histopatolojik ve Embriyolojik Gelişimi

2.1.1. Anatomi

Serviks yetişkinlerde uterusun yaklaşık olarak 1/3 alt kısmını oluşturan 2-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında fiçı şeklinde bir organdır. Serviksin vajina içine sokulmuş kısmı portio vaginalis cervicis diye adlandırılır. Yukarıda kalan serviks bölümüne ise portio supravaginalis ismi verilir. Servikal duvarın yapısı az miktarda (%10) düz kas içeren yoğun fibröz bağ dokusundan oluşur. Serviksin periferinde oluşan düz kaslar myometriumu vajen duvar kaslarıyla birleştirir (5)

Serviks, endometrial boşluk ve vajina arasındaki kanal olarak görev yapan tübüler bir yapıdır. Üst kısım uterus ile komşudur. Ameliyat sırasında uterus korusu ve serviks arasındaki bağlantı, rahim ağzıyla karşılaştırıldığında boru şeklindeki ve hantal olan rahim ağzının üstün sınırını hissetmek için bölge palpasyonla bulunabilir. Serviksin aşağı kısmı vajinaya uzanır.



Bunlar, jinekolojik organlar dediğimiz, kadınların üreme sistemlerini oluşturan iç organlardır

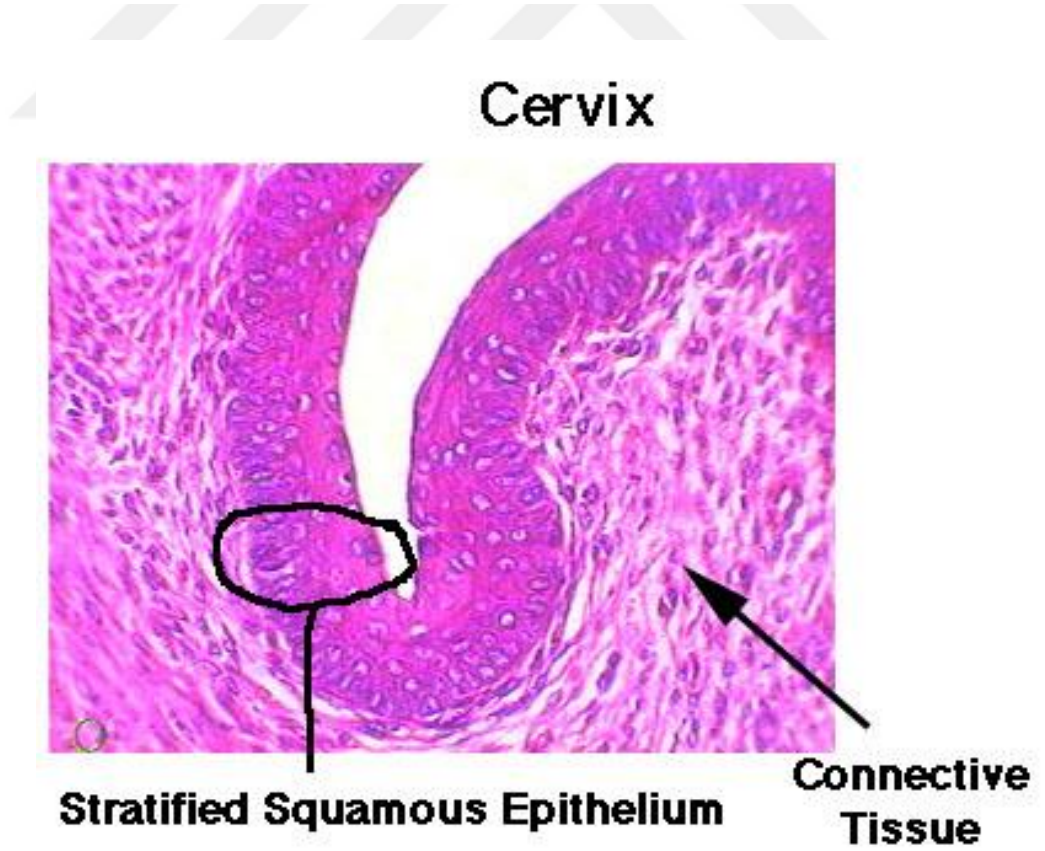
Şekil 1. Kadın üreme organları anatomisi

Bazı kadınlarda (mesela postmenapozal olarak, pelvik radyasyon sonrasında), serviks muayene sırasında silinmiş ve vajen duvarı ile aynı seviyede izlenebilir.

Servikal kanal internal os'da endometrial boşluğa, dış os'da vajinaya açılır. Ectocervix, serviksin vajinaya çıkıntı yaptığı yüzeydir. Serviks, miyometriyum ile vaginal duvardaki kas arasında sürekli bir tabaka oluşturan, çevre üzerinde minimal düz kas bulunan yoğun lifli bağ dokusundan oluşur.

Endoservikal kanal glandüler epitel ile kaplanmıştır. Bu, menarştan sonra vajinada bulunan asidik ortama maruz kalması nedeniyle ekto servikste tabakalı skuamöz epitele dönüşür. Endoserviks, endoservikal kanalı çevreleyen dokudur. Endoserviks, endoservikal stroma içine yaklaşık derinliği 0.5-1.0 cm olan dallanan kriptler oluşturan, basit glandüler epitel ile döşelidir.

Ektoserviks vajinal kavite içine uzanan, serviksin dış bölümüdür. Yuvarlak, konveks ve yaklaşık ceviz büyüklüğünde olan ekto serviks, hormona duyarlı ve keratinize olmayan (non-keratinize) çok katlı skuamöz epitel ile döşelidir.



Şekil 2. Serviks Histolojisi

Anterior serviks mesanenin posteriorunda yerleşirken, serviks lateral yönleri geniş bağ ile örtülür. Serviksin posterior kısmı pelvik posterior cul-de-sac (Douglas çantası) ön sınırının bir parçasını oluşturur.

Serviks ile vajina duvarı arasında kalan çıkmaza vajinal forniks denir. Vajinal forniks anterior forniks, posterior forniks, sağ ve sol lateral forniksler olarak dört ayrı isimde incelenir. Serviks önde mesaneyle, yanlarda kardinal ligament ve parametriumlar ve üreterler, arkada rektum ile komşuluk gösterir (6).

2.1.2. Histoloji

Skuamokolumnar bileşke (SKB) ektoserviks epitelinin endoservikal epitel ile birleştiği yerdir. Bu bileşkenin, çok katlı keratinize olmayan (non-keratinize) skuamöz epitelden basit silendirik epitele keskin geçişi kolposkopik olarak görülebilir ve histolojik olarak gösterilebilir.

SKB'nin yeri kadının hayatı boyunca değişir; puberte sonrası ve gebelik ile epitel eversiyone olur ve bunu epitel bazalindeki rezerv hücrelerin immatür skuamöz epitele metaplazisi takip eder. SKB, menopozdan sonra endoservikal kanal içine doğru çekilir.

Transformasyon zonu (TZ) skuamöz metaplastik değişikliğe uğramış serviks epitelini içeren alana verilen isimdir. Epitelin glandüler ile skuamöz arasında değiştiği bölge transformasyon zonu olarak bilinir ve displazi ve malign transformasyona en yatkın serviks alanı transformasyon zonudur (7). Orjinal skuamokolumnar bileşke ile mevcut skuamokolumnar bileşke arasında yer alan skuamöz metaplazi alanıdır. Histolojik olarak altında endoservikal kriptlerin görülebildiği, immatur skuamöz epitel ile karakterizedir. Burası birçok anormalliğin geliştiği düşünülen alandır (8).

Transformasyon bölgesi, kolposkopik gözlemlerde orjinal skuamokolumnar (SC) bileşke ile yeni skuamokolumnar bileşke arasında uzanan alan olarak tanımlanmıştır (9, 10). Çoğu kadın için ilk klinik değerlendirme, olgun skuamöz metaplastik epitelin genellikle kolumnar epitelin distal veya kaudal sınırının yerini aldığı postpubertal yıllardır. Dönüşüm bölgesi olgunlaştığında, orijinal skuamokolumnar bileşke çizilemez ve yalnızca naboth foliküllerinin ve bez açıklıklarının varlığı matür skuamöz metaplazinin orijinal kolumnar kökenini ima eder. Servikal neoplazi hemen hemen her zaman transformasyon bölgesinden kaynaklanır.

Tam olarak anlaşılabilen nedenlerle, kalıcı HPV enfeksiyonu, esas olarak farklı epitel tipleri (örn. Serviks, anüs ve orofarenks) arasındaki transformasyon zonunda kansere neden olur (11). Kanserojen HPV enfeksiyonu, servikal ve vajinal epitelde eşit derecede yaygındır (12). Bununla birlikte, serviks kanseri dünya genelindeki kadınlar arasında en yaygın üçüncü kanserdir, ancak vajinal kanser nadirdir. Bu servikal karsinogeneizde transformasyon bölgesinin metaplastik epitelyumunun taşıdığı önemi yansıtmaktadır (13).

2.1.3. Embriyoloji

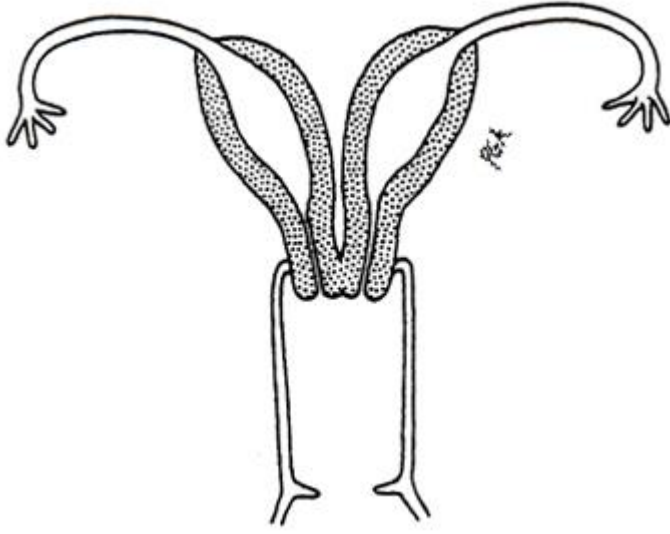
Karşılıklı müllerian kanalların füzyonu yaklaşık fertilizasyon sonrası 54. günde, uterus korpusu, serviks ve üst vajina prekürsörü olan uterovajinal kanalın oluşumuyla sonuçlanır (7). Uterovajinal kanalın kaudal sonu, müllerian tüberkül adı verilen bir noktada ürogenital sinüsle buluşmak için aşağıya doğru ilerler ve bu da sonunda vajinal os ve hymen oluşumu ile sonuçlanır. 66. günde, bu bölgedeki hücrelerin tabakalanması 77.günde vajinal plaka oluşturacak şekilde çoğalan sinovajinal ampulleri meydana getirir. Daha sonra vajinal plakanın merkez hücreleri vajinal lümeni oluşturmak üzere parçalanır. Endoservikal bezler ve vajinal forniks, 91 gün (13 hafta) ile 15 hafta arasında ortaya çıkmakta ve böylece serviksin ilk belirgin görünümü oluşmaktadır.

2.2. Konjenital Servikal Anomaliler ve Serviksin Benign Lezyonları

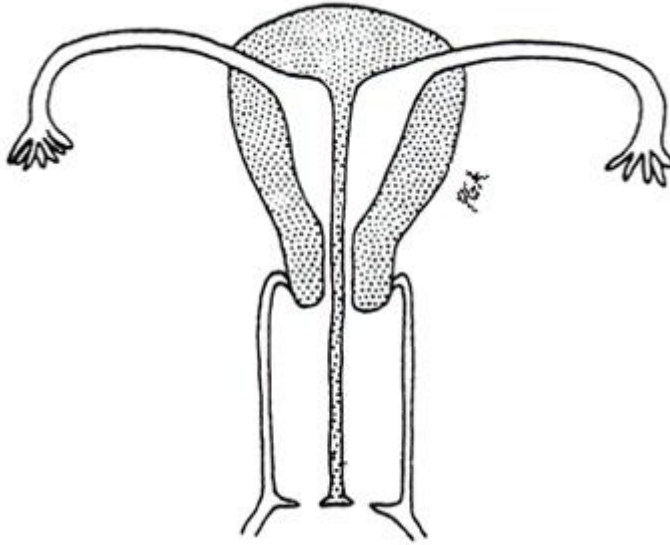
2.2.1 Konjenital Anomaliler:

Müllerian kanallarda füzyon olmaması veya bir veya her iki kanalın gelişmemesi veya eksik olması durumunda serviks duplikasyonu veya agenezisi ortaya çıkabilir. Mezometanefrik kanalın anomalileri sıklıkla müllerian kanallarınki ile ilişkili olarak ortaya çıktığı için vajina, uterus ve üriner sistemin bir arada bulunduğu anomaliler sık görülür.

Duplikasyon - Serviksin duplikasyonu iki ayrı servikse veya iki birleşik servikse neden olabilir (Şekil 3-4). İki ayrı serviksin var olup olmadığını veya septum ile tek bir serviks olup olmadığını ayırt etmek ve belirlemek zor olabilir. Serviksin nonobstrüktif duplikasyonu genellikle asemptomatiktir ve müdahale gerektirmez. Hematometra veya pyometra ortaya çıkarsa obstrüktif lezyonlar cerrahi girişim gerektirir. Uzunlamasına bir vajinal septum veya tıkalı bir hemivajina ile birlikte olan servikal duplikasyon vakalarında septumun çıkarılması gerekmektedir.

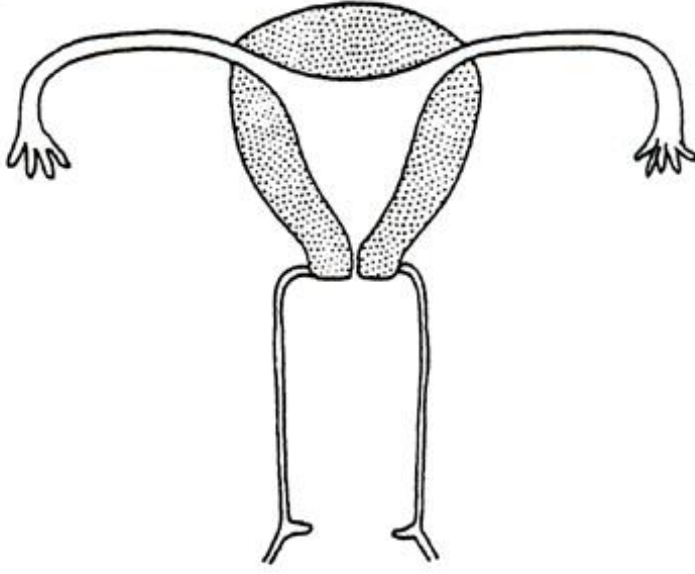


Şekil 3. Uterus didelphys, bicollis, normal vajen ile birlikte



Şekil 4. Septat uterus, komplet vajinal septum ile birlikte

Agenezis / hipoplazi - Servikal agenezis ve hipoplazi nadirdir. Embriyolojik gelişim sırasında serviks yokluğunda vajinanın proksimal kısmı oluşmadığından, tam agenezis ile hem serviks hem de üst vajina mevcut olmamalıdır. Serviks varlığında, ancak hipoplastik olduğunda, vajina normal olabilir (Şekil 5).



Şekil 5. Servikal hipoplazi

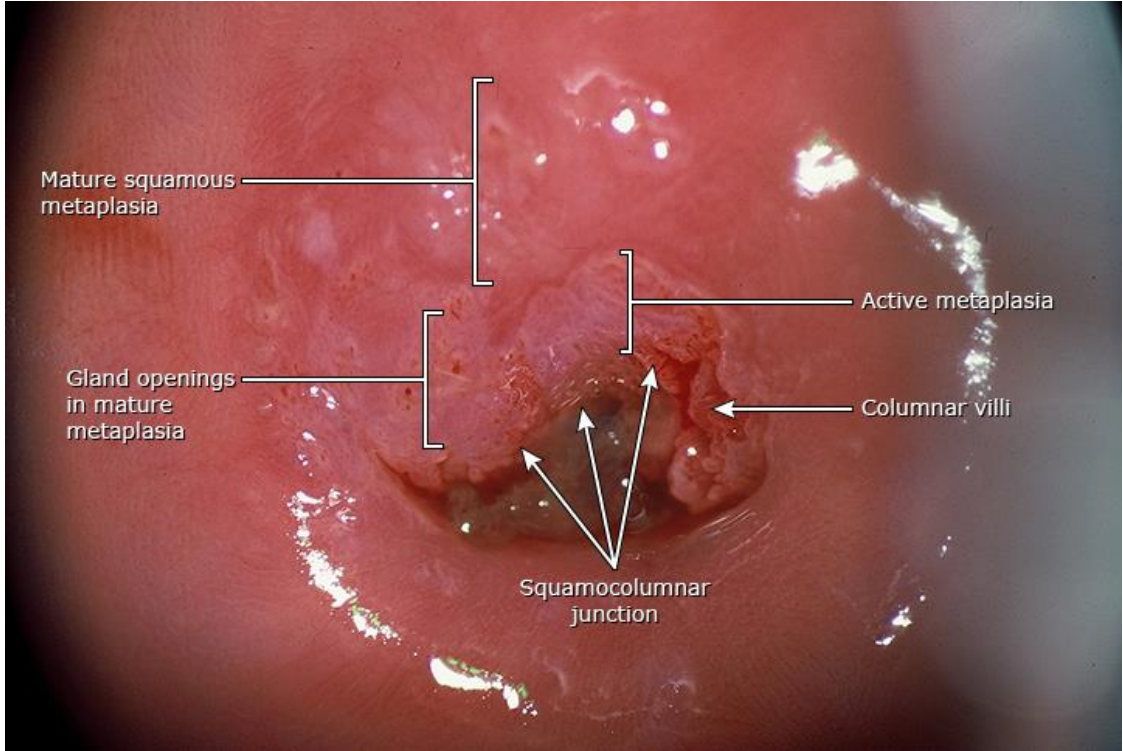
Servikal hipoplazi tipik olarak menarşta tanınır. Pubertede, primer amenore, siklik veya kronik abdominopelvik ağrı veya pelvik kitle (hematometra) ile başvurabilirler. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme, anatomiyi tanımlamada yardımcı olur.

Dietilstilbestrol Maruziyeti - Dietilstilbestrol (DES) sentetik bir steroid olmayan östrojen olup, ilk olarak 1938'de üretilmiştir. 1940'tan 1971'e kadar, DES, gebe kadınlara, gebelik komplikasyonları ve düşük tehditi endikasyonları ile önerildi. 1971'de DES'in, berrak hücreli karsinomaya neden olduğu gösterildi. Bu ilaca maruz kalan kadınlarda nadir olarak görülen bir vajinal tümördü (14). DES'nin neoplastik potansiyeline ek olarak, teratojenik olduğu ve servikal hipoplazi ve poliplerle ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Maruz kalan kadınların yaklaşık yüzde 20'sinde mutlak servikal anormallikler görülebilir. Neoplazi nadirdir (1000 ila 2000 kişi başına 1 olgu).

DES'ye bağlı yapısal servikal anormallikler tedavi gerektirmemektedir. Hamilelik sırasında servikal yetmezlik riski yüksek olabilir; bu kadınlar yakından izlenir ve serklaj yerleştirilmesi için aday olabilir.

2.2.2. Serviksin Benign Lezyonları

Ektropion - Ektropion, kolumnar epitel vajanal ortama bıraktığında oluşur (Şekil 6). Everte olmuş epitel granülasyon dokusuna benzer şekilde kırmızımsı bir görünüme sahiptir. Ektropion ergenlerde yaygındır. Ergenlik döneminden sonra, hamile olan veya östrojen-progestin kontraseptif kullanan veya doğum sırasında ve doğum sırasında servikal laserasyon geçiren kadınlarda görülebilir. Multipar kadınlarda önceki doğumlar nedeni ile eksternal os geniş ve büyük görünümündedir. Bu kadınların bazılarında, serviksin muayenesi esnasında spekulum açılması anterior ve posterior dudakların endoservikal kanalın açığa çıkmasına neden olur. Spekulum geri çekildiğinde anterior ve posterior dudaklar birlikte düşer ve genellikle ektropion kaybolur.



Şekil 6. Transformasyon zonu ve ektropion

Servisit - Servisit akut veya kronik olarak sınıflandırılır. En yaygın görülen semptom, pürülan vajanal akıntıdır. Akut enflame serviksin görünümü tutulum derecesine ve enfekte organizmaya bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Mukopürülan servikal akıntı, servikal frajilite ve servikal ödem hem gonokokal hem de klamidyalı servisit özellikleridir; klamidyaya bağlı servisit daha yaygındır. Vajina ve servikte gözlenen az

miktarda peteşiler trikomonas enfeksiyonunu düşündürür. Veziküler veya ülseratif lezyonlar, herpes simpleks virüsü (HSV) ile düşündürür.

Kistik Lezyonlar -Servikal kistler genellikle asemptomatiktir, ancak disparoni veya basınç hissi yaratabilir.

Naboth kistleri - Naboth kistleri (müsinöz retansiyon kistleri, epitelyal inklüzyon kistleri olarak da adlandırılır), kolumnar epitelin yarık kısmı skuamoz hücrelerle kaplandığında oluşur ve kolumnar hücreler mukoid materyali salmaya devam eder. Kistler mikroskopik boyuttan birkaç santimetreye kadar değişir; Şeffaf veya opak görünebilirler (Şekil 7). Nabothian kistleri hafif travma veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir.



Şekil 7. Naboth kisti kolposkopik görünümü. Kist A + B çizgileri arasında sarı renkli ve genişleyen kılcal damarlar ile kaplıdır.

Mezonefrik kistler - Mesometanefrik (Wolf) kanalın mikroskopik kalıntıları, konizasyon sırasında çıkarılan doku patolojik olarak incelendiğinde, servikal stromanın derinlerinde bulunabilir. Bazen bir veya daha fazla bu kalıntılar, Naboth kistleri ile karıştırılabilirler. Mezonefrik kistler nadiren 2.5 cm'den büyük bir boyuta ulaşır ve genellikle serviksin tabanına yakın üç ve dokuz ocak noktalarında bulunurlar.

Nonkistik lezyonlar - Servikal neoplaziler asemptomatik olabilir, ancak sıklıkla postkoital lekelenme ve akıntı ile birlikte belirti verebilir. Çoğu benigindir fakat servikal kitle lezyonu izlenirse ekzofitik skuamoz hücreli karsinom dışlanmalıdır.

Polipler - Servikal polipler genellikle reproduktif yıllarda, özellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Etiyolojisi bilinmemektedir. Servikal kanaldaki kronik enflamasyon, hormonal faktörler gibi faktörler rol oynayabilir. Endometrial hiperplazi ve servikal polip birlikteliği sıktır. Ayırıcı tanı leiomyoma ve endometriyal polipleri içerir.

Polipler, semptomatik (örn., Kanama, aşırı deşarj) olduğunda , boyuları ≥ 3 cm izlendiğinde veya atipik görünen durumlarda çıkarılmalıdır. Malignite servikal polipte nadiren bulunur (15, 16). Bununla birlikte, çıkarılan polipler histolojik inceleme için patolojiye gönderilmelidir.

Siğiller - Vulvar, perineal ve anogenital siğiller sıklıkla vajinal ve servikal lezyonlarla ilişkilidir. HPV enfeksiyonuna bağlı tekli veya çoklu kondilomata aküminata asemptomatiktir. Bu siğiller, anogenital bölgenin diğer bölgelerindeki kondilomun aksine, genellikle düzdür. Yüzde 3'lük bir asetik asit solüsyonu uygulandığında beyazlaşırlar ve böylece çıplak gözle görünür hale gelirler. Sitoloji / Kolposkopi skuamoz intraepitelyal neoplaziyi gösterebilir.

Endometriozis – Servikal endometriozis nadir görülür ve kırmızı-kahverengi lekelenmeler şeklinde izlenir veya portio vajinalis üzerinde nodüller şeklinde izlenebilir. Etkilenen hastalar asemptomatik olabilir veya akıntı, dismenore veya disparoni olabilir. Akıntı dışındaki klinik belirtiler büyük olasılıkla overler veya uterosakral ligamanlar gibi pelvisteki diğer bölgelerdeki implantlara bağlıdır.

Yüzeysel endometriozis endoservikal glandüler displazi ve adenokarsinom ile karıştırılabilmektedir, ayırım sadece biyopsi ile yapılabilir (15).

Adenozis - Servikal adenozis, fibromüsküler stroma ile çevrili kolumnar epitelden oluşan bir lezyondur. Genellikle serviksin derinliklerinde ortaya çıkmasına rağmen, yüzeysel olarakta ortaya çıkabilir. Adenozis, intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile bağlantılı olabilir veya normalin bir varyantı olabilir.

Leiomyoma - Leiomyomlar uterusun en sık rastlanan tümörleridir, ancak servikte nadir olarak izlenir. Serviks leiomyomları subserozal, intramural veya submuköz olabilir ve servikal kanal veya üst vajinayı bozabilir. Saplı miyomlar sıklıkla dejenere olma veya kanama potansiyelleri nedeni ile çıkartılmalıdır. Myomektomi,

rahatsız edici semptomlar (kanama, dispareni, kitle basısı nedeniyle mesane veya bağırsak disfonksiyonu) veya serviksin yeterli değerlendirilmesini engelliyorsa endikedir.

Ülserler - Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili genital ülser tipik olarak dış genital bölgede ortaya çıkar ancak servikte de olabilir. Sfiliz şankırı inokülasyon alanında gelişir ve servikte oluşabilir. Diğer iki genital ülsere neden olan nedenlerin aksine: herpes simplex virüsü ve Hemophilus ducreyi (chancroid) , bu ülser ağrısızdır.

2.3. Human Papilloma Virusu

Human papilloma virüsü (HPV), Birleşik Devletlerde cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. Bu virüslerin biyolojisi kapsamlı olarak incelenmiş ve malignitelerle bağlantısı, özellikle anogenital (servikal, vajinal, vulvar, penil, anal) ve baş boynu içeren kanserlerle iyi bir şekilde kurulmuştur. HPV'nin virolojisi ve bunun malignite ile ilişkisi bu nedenle önemlidir.

2.3.1.Viroloji

Human papilloma virüsü (HPV), yaklaşık 7900 baz çiftli bir küçük deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. DNA sekanslama teknikleri, HPV tiplemesini ve karakterizasyonunu kolaylaştırdı, her tip başka bir HPV tipi ile% 90'dan daha az DNA baz çiftli homolojiye sahip olarak resmen tanımlanmıştır (17). Anogenital bölgeye bulaşan 40'dan fazla HPV türü vardır.

2.3.2. HPV Genotipleri ve Kanser Riskleri

Çok sayıda human papilloma virüsü (HPV) genotipi vardır ve kanser riski ile olan ilişkileri değişkendir. Bu aşağıda incelenmiştir.

Servikal Kanser: Servikal kanser riskiyle ilişkili olarak geniş bir HPV genotip ayrımı vardır.

- Yüksek-risk – HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,68
- Düşük-risk – HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81

Tip 16 ve 18 serviks kanserinde en sık izole edilen HPV tipidir ve hastaların yaklaşık% 50'sinde tip 16 bulunmuştur (8). Bununla birlikte, HPV 16 veya 18 tipi tüm enfeksiyonlar kansere ilerlemez. Aynı zamanda, tek onkojenik HPV tipleri içinde, farklı onkojenik potansiyel ile ilişkili varyantlar mevcuttur (3).

Baş-boyun kanseri: HPV enfeksiyonu, özellikle orofarinkste görülen skuamoz hücreli kanserler ile ilişkilidir. Yüksek riskli (onkojenik) HPV enfeksiyonu olan hastalarda ağız boşluğu ve orofarinkste kanser riski yaklaşık iki ila dört kat artmaktadır.

Anal kanser - HPV de anüs kanserinde rol oynamaktadır ve anal kanaldaki HPV tipleri servikste tarif edilenle benzerdir. HPV 16, anal kanser ile ilişkili en sık saptanan HPV tipidir.

Penil kanser - HPV enfeksiyonu penis karsinomasında da bir risk faktörüdür. Bir vaka-kontrol çalışmasında, 67 penil kanserli hastanın 33'ünde HPV pozitif olarak izlenmiş, bunların % 70'i HPV-16 olarak tespit edilmiştir (18, 19). Aynı zamanda, kondiloma aküminata öyküsü bildirilen erkeklerde penis kanseri riski, bu tür geçmişi olmayan erkeklerinkinden 5.9 kat daha fazla olarak izlenmiştir (19).

Moleküler Patogenez

Epitelyal kanserlerin etyolojisinde HPV enfeksiyonlarının rolü aşağıdaki gözlemler tarafından desteklenmiştir (20):

- HPV DNA anogenital prekanser ve invaziv kanserlerde, aynı zamanda orofaringeal kanserlerde yaygın olarak tespit edilir.
- Viral onkojen E6 ve E7 ekspresyonu kanserli dokuda sürekli olarak izole edilebilir.
- E6 ve E7 gen ürünlerinin büyüme düzenleyen konak hücre proteinleri ile olan etkileşimleri sayesinde hücrelerde transformasyon yapabilme yeteneklerine sahiptir.
- Servikal karsinoma hücrelerinde, devam eden E6 ve E7 ekspresyonu malign fenotipi korumak için gereklidir.
- Epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri gelişiminde ana faktör olarak HPV enfeksiyonlarını göstermiştir.

HPV Proteinleri

HPV genomu, primer olarak viral gen düzenlenmesi ve hücre dönüşümü ile ilişkili altı erken (E) proteini, virüsün kabuğunu oluşturan iki geç (L) proteini kodlar, regülatör DNA sekanslarının bir bölgesinde long kontrol bölgesi olarak isimlendirilmektedir (21, 22).

Malign hastalığın patogenezindeki en önemli iki HPV proteini E6 ve E7'dir. Hem E6 hem de E7 proteinleri HPV taşıyan anogenital malign tümörlerde sürekli olarak

eksprese edilir ve epitel hücrelerini malign transformasyonu için birlikte hareket etmektedir (23). Moleküler düzeyde, E6 ve E7 proteinlerinin hücreleri dönüştürme yeteneği kısmen, iki hücre içi protein olan p53 ve retinoblastoma (Rb) ile olan etkileşimleri ile ilgilidir.

P53 proteininin rolü - Normal hücrede, p53 proteini, hücre döngüsünün G0 / G1'den S fazına geçişini kontrol eden, hücre büyümesinin negatif regülatörü olarak görev yapmaktadır ve aynı zamanda tümör baskılayıcı protein olarak kromozom hasarından sonra hücre büyümesini durdurarak DNA tamir enzimlerinin görev yapmasını sağlamaktadır (24, 25). P53'ün E6'ya bağlanmasını takiben, p53 E6 ile ilişkili protein varlığında parçalanmaktadır (20, 26).

Bu, kontrol edilmemiş hücresel sıklusa neden olur ve DNA onarımı olmaksızın kromozomal mutasyonların birikimine izin veren anti-apoptotik bir etkiye sahiptir (27, 28). Bu, yüksek riskli HPV içeren hücrelerde kromozomal istikrarsızlığa neden olmaktadır. E6'nın p53 ile olan etkileşimi, nonreseptör tirozin kinazların Src ailesinin regülasyonunu ve / veya bozulmasını da etkileyebilir, bu da potansiyel olarak enfekte olmuş hücrelerdeki mitotik aktivitenin uyarılmasında bir rol oynamaktadır (20, 29).

E6 proteininin aksine, E7 proteini, wild-type p53 içeren hücreleri apoptoza duyarlı hale getirir, ancak mutasyona uğramış p53'lü hücrelerde bu anti-apoptotik bir etki yapar.

Retinoblastoma proteininin rolü - Rb proteini, pozitif büyüme regülasyonunun etkisini inhibe eder ve hücre hasarını durdurarak veya DNA hasarına yanıt olarak hücre apoptozunu indüklemektedir (30). Rb'nin fonksiyonlarından biri, E2F transkripsiyon faktörünü bağlamak ve inhibe etmektir. E2F, DNA sentezi ve siklin fonksiyonunu kontrol eder ve hücre döngüsünün S fazını teşvik eder. E7 bir E2F / Rb protein kompleksi vasıtasıyla Rb proteini ile etkileşir. E7, Rb proteinine bağlandığında E2F salınır ve siklin A'nın hücre döngüsünü hızlandırmasını sağlamaktadır (29, 31). E7'nin Rb ile etkileşimi, hasar gören DNA'ya sahip hücrelerin normalde wild-type p53'ün neden olduğu G1 büyüme arrestini bypass etmesine izin verebilir (32). Bu süreç, malign bir değişime neden olabilecek genomik instabilite varlığında kontrol edilmemiş hücre büyümesine neden olabilmektedir.

E7'nin hücresel transformasyonda önemine destek olarak E7'nin Rb'ye bağlanmasının inhibisyonu transformasyon yeteneğini ortadan kaldırmaktadır. Bununla

birlikte, muhtemelen E7 aracılı hücre transformasyonunun diğer mekanizmaları da rol oynar. Örnek olarak, E7'nin transkripsiyon faktörleri ile birkaç etkileşimi tanımlanmıştır (33, 34)ve HPV ile enfekte hücrelerde E7 proteini siklin bağımlı kinaz inhibitörleri p21'i (CIP-1) ve p27'yi (KIP-1) inaktive eder ve büyüme stimülasyonuna yol açabilir (34).

Diğer proteinler - Bir hücrenin malign transformasyonuna neden olabilecek diğer HPV proteinleri E1 (DNA replikasyonunun düzenlenmesi ve virüsün epizomal formda tutulması), E2 (E1 ile işbirliği, viral DNA replikasyonu, E6 ve E7 ekspresyonunun aşağı regülasyonu) ve E5 (hücre büyümesinin düzenlenmesi) tir. HPV genomu iki şekilde bulunmaktadır. Genellikle, evre hücre kromozomunun dışında otonom olarak çoğalmasına karşın konak hücre çekirdeğinde yinelenen dairesel episomal bir formda bulunmaktadır. Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonların (HSIL) ve kanserin gelişimi ve varlığı ile ilişkili belirli koşullar altında, epizom doğrusallaşır ve konak hücre genomuna entegre olur. Epizomal formdaki lineerizasyonun yeri genellikle E2 viral geni içindedir ve E2 gen ürününün değişimine yol açarak E2'nin baskılayıcı fonksiyonlarını bozarak E6 ve E7 onkoproteinlerinin artmış ekspresyonuna yol açmaktadır (35).

2.3.3. HPV Enfeksiyonu Risk Faktörleri

Genital HPV enfeksiyonları oluşabilmesi için, korunmasız cinsel ilişki ile veya enfekte bölgeyi içeren cilt-cilt yakınında fiziksel temasa maruz kalındığı düşünülmektedir. Bununla ilgili kanıt kesin olmasa da, muhtemelen virüsü yaymak için muhtemelen dijital / anal ve dijital / vajinal temas da olabilmektedir.

Hem primer (örneğin, siğiller, Hipogammaglobulinemi, Enfeksiyonlar ve Myelokateksis[beyaz kan hücrelerinin kronik lökopeni ve nötropeni ile sonuçlanan nadir konjenital bir bozukluk] olarak tanımlanan WHIM sendromu) ve daha sıklıkla sekonder immün yetmezlik bozuklukları (örn. HIV enfeksiyonu) hastaları HPV enfeksiyonlarına ve etkilenen dokulardaki malignitelerin gelişimine yatkın hale getirebilir. Primer immün yetmezlik durumları nadir de olsa, özellikle şiddetli veya refrakter HPV enfeksiyonu olan hastalarda altta yatan bir bağışıklık bozukluğu ihtimali gözden kaçırılmamalıdır (36).

2.3.4. HPV Taranması

HPV'nin saptanması moleküler biyolojideki son gelişmelerle kolaylaştırılmıştır. HPV testi hastaların klinik tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. HPV testi üç ana kategoriye ayrılır (37).

- HPVDNA testi - Rutin klinik kullanım için geliştirilen ilk HPVDNA testidir. Birçok çalışma, HPVDNA testinin servikal sitolojiye eklenmesinin, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 2 ve 3 gibi servikal kanser prekürsörlerinin saptanması için duyarlılığı geliştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, spesifisite de aynı şekilde azalmıştır ve bu da kolposkopi için gereksiz seveleri arttırmıştır.

- HPV ribonükleik asit (RNA) testi - E6 ve / veya E7 RNA ekspresyonu arayan HPV RNA testi, aktif HPV onkogen ekspresyonunun HPV DNA testine kıyasla eşdeğer duyarlılık ve daha iyi özgüllük sağladığı izlenmiştir. RNA tabanlı test servikal HPV testi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını almış, çünkü servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 ve üstü (CIN2 +) tespit özgüllüğü önemli ölçüde yükselmiş ve HPV DNA testi ile karşılaştırıldığında "sahte pozitif" HPV sayısını azaltmıştır.

- Hücresel markerların taranması - Hücresel marker tespiti, HPV ile ilişkili hastalığın teşhisinde farklı bir yöntem kullanılmaktadır. HPV E7 proteini hücre siklusunu bozarak hücre p16 protein ekspresyonunda bir artışa neden olur. Yüksek dereceli CIN lezyonları yüksek p16 seviyeleri içerir ve patologlar HPV ile ilişkili olmayan ve kanserli olmayan, yüksek dereceli CIN ile olgunlaşmamış skuamoz metaplaziyi ayırt etmeye yardımcı olmak için servikal biyopsileri immunostain işlemine tutarlar. P16 / Ki-67 çift boyalı sitolojinin kombinasyonunu araştıran büyük bir çalışma servikal yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonların (HSIL) displazisini saptamak için Pap hücre sitolojisinde üstün hassasiyet ve özgüllüğü göstermiştir ve bu yöntem FDA tarafından onaylanmamıştır (38).

Şu anda klinik kullanım için FDA tarafından onaylanmış birkaç HPV DNA testi bulunmaktadır. Bunlara Hybrid Capture 2 (HC2), Cervista ve PCR tabanlı Cobas 4800 testi dahildir. HC2, 13 farklı yüksek riskli (onkojenik) HPV tipini toplu halde bulur ve sonuçları bu türlerden bir veya daha fazlası için pozitif veya herkes için negatif olarak bildirir. Cervista ve Cobas testleri HC2 tarafından tespit edilen 13 HPV tipine ek olarak HPV 66 tipinde de tespit eder. Cobas testi, bir prob karışımında kalan 12 türü tespit ederken 16 ve 18 numaralı HPV tiplerini tanımlar. Cervista testi, 14 problu karışımdaki

bir veya daha fazla türe ait pozitifliği belirtir, ancak ayrıca HPV 16/18 için test etme seçeneği sunar. Aptima HPV testi, FDA onaylı bir RNA bazlı testtir. Cobas 4800 testi şu anda primer HPV testi için FDA onaylı tek testtir.

2.3.4. Human Papillomavirus Aşısı

Her ikisi de her yerde mevcut olmasa da, üç HPV aşısı klinik olarak geliştirilmiştir:

- Dörtlü aşı (Gardasil) 6, 11, 16 ve 18 nolu HPV tiplerini hedef almaktadır.
- 9-valan aşı (Gardasil 9) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 HPV tiplerini hedef almaktadır (39).
- Bivalan aşı (Servarix), 16 ve 18 numaralı HPV tiplerini hedef alır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2016 yılından itibaren sadece 9-valent aşısı mevcuttur (40).

9-değerli, dört değerlikli veya çift değerli HPV aşısı ile aşılama, kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonundan kaynaklanabilen kanserlere karşı güvenle koruyarak kadın ve erkeklerde doğrudan bir fayda sağlar. 16 ve 18 HPV türleri, dünyadaki tüm serviks kanserlerinin yaklaşık yüzde 70'ine ve anal kanserlerin yaklaşık yüzde 90 oranında, orofaringeal kanser, vulvar ve vajinal kanser ve penil kanserin önemli bir yüzdesine neden olmaktadır. Dörtlü ve 9 değerlikli aşı ayrıca anogenital siğillere karşı da koruma sağlamaktadır ve bu siğillerin % 90'ı HPV tip 6 ve 11'den kaynaklanmaktadır (41).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından, kadınlar ve erkekler için rutin HPV aşısı yapılması önerilmektedir. Uygulama için tavsiye edilen yaş aralığı aşağıdaki gibidir.

- Kadınlar için – Rutin aşılama 11-12 yaşlarında önerilmelidir, ancak 9 yaşından itibaren uygulanabilir. Daha önce aşılanmamış 13-26 yaş arasındaki kadınlar için yakalama aşılması yapılmalıdır.

- Erkekler için – Rutin aşılama 11-12 yaşlarında önerilmelidir, ancak 9 yaşından itibaren uygulanabilir. Daha önce aşılanmamış 13 ila 21 yaş arasındaki erkekler için yakalama aşılması yapılmalıdır. Eşcinsel ve baskılanmış erkekler için yakalama aşılması 26 yaşına kadar yapılmalıdır. Önerilen yaş aralığında, HPV aşılması için en uygun zaman kişinin ilk cinsel deneyiminden önce olmalıdır (42, 43).

Herhangi bir HPV aşısı serisini 15 yaşından önce başlatan bireyler için, iki ila üç doz aşısı serisinin uygulanması önerilmektedir. Bu tür hastalarda, iki doz en az altı ay

arayla uygulanır. HPV aşısı, 15 yaş ve üzerindeki tüm HPV aşısı serilerini başlatan bireyler için 0, 1 ila 2 ay veya 6 ayda olmak üzere üç dozda uygulanır. 9-valan, quadrovalan ve bivalan aşılarla bağışıklaştırıldıktan sonra kadınlarda 93 ila 100 ve erkeklerde % 99 ila 100 serokonversiyon oranları ile mükemmel antikor yanıtları bildirilmiştir. Antikor titreleri gençlerde yaşlılara göre daha yüksektir (44).

Klinisyenler HPV aşılama sürecinin mevcut HPV enfeksiyonu, genital siğiller veya anogenital intraepitelyal neoplaziyi temizlemekte etkili olmadığını bilmelidirler. HPV aşılama durumu serviks kanseri tarama önerilerini etkilememektedir.

2.4. Servikal Premalign Lezyonları ve Tarama Yöntemleri

Servikal kanserin önlenmesi, sitolojik tarama ile kanser öncüllerinin veya erken invaziv lezyonların tanınmasını ve eradikasyonunu gerektirmektedir. Servikal sitolojik tarama, modern tıbbın en büyük başarı öykülerinden biridir. Servikal sitolojik tarama testi olan PAP (Papanicolaou) test ile servikal lezyonların çoğu, genel olarak uzamış premalign dönemde veya tedavi sonuçlarının en iyi olduğu erken gizli malign dönemde saptanabilir.

2.4.1 Servikal Tarama Yöntemleri

Servikal sitoloji, 1941'de Papanicolaou (Pap) smear'ın tanıtılması ile serviks kanseri ile sonuçlanabilecek premalign lezyonların tanınması için standart tarama testi haline geldi (4). Servikal kanser tarama stratejilerine HPV (Human papillomavirus) testinin eklenmesi, servikal neoplazinin tespit edilebilirliğini arttırdı.

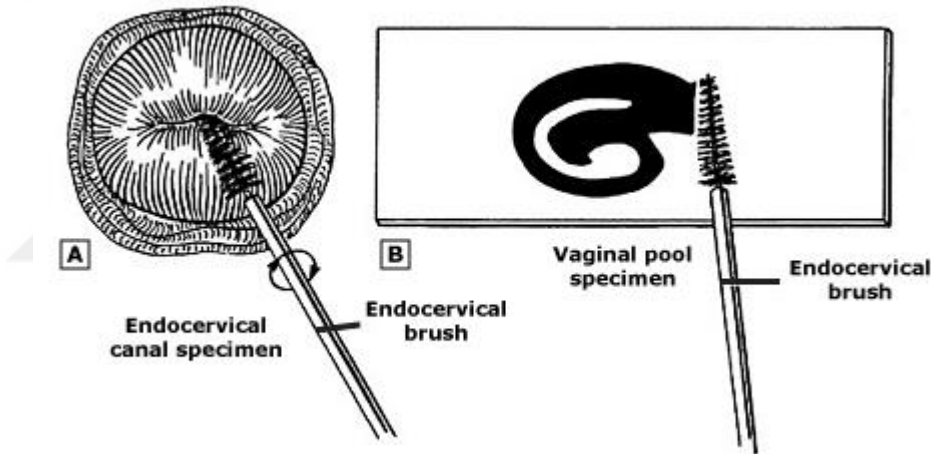
Pap Testi

Servikal kanser öncülerinin, dökülen hücrelerden servikovajinal sitoloji ile taranmasıyla, Pap Test, 1950'den beri servikal kanser insidansını %79, mortalitesini ise %70 oranında azaltmıştır (7). Yıllık insidans oranı 100.000 de 8'den 5'e düşmüştür, yani yılda yaklaşık 8200 kadın servikal kanser tanısı almaktadır (45, 46). Düzenli Pap Test yaptıran bazı kadınlarda serviks kanseri görülmeye devam etmektedir. Sağlık araştırma ve Kalite Ajansı tarafından servikal sitoloji test teknikleri ile ilgili bir literatür review çalışması yapılmıştır (47). Sonuç olarak konvansiyonel sitolojik testin, servikal kanser öncü lezyonlarını tespit etmede duyarlılığının % 51 ve tahmini yanlış-negatif oranının % 49 olduğu görülmüştür. Servikal sitoloji değerlendirmesinin doğruluğunu inceleyen 3 review çalışmasında, Pap test 'in CIN 2 veya 3 tespitindeki duyarlılığı % 47 ile % 62

arasında değişirken, özgülüğü % 60 ile % 95 arasında izlendi. Her yıl ortaya çıkan yeni kanser vakalarının yaklaşık % 20 si Pap test yaptıran kadınlardan oluşmaktadır. Örnekleme, fiksasyon, yorumlama hataları ya da takip eksikliği bu kaçan vakaların sebebi olabilir. Önceleri Pap test duyarlılığına % 80 gibi aşırı bir oranla güvenilmesi, tarama sıklığında hatalı önerilere neden olmuştur (47).

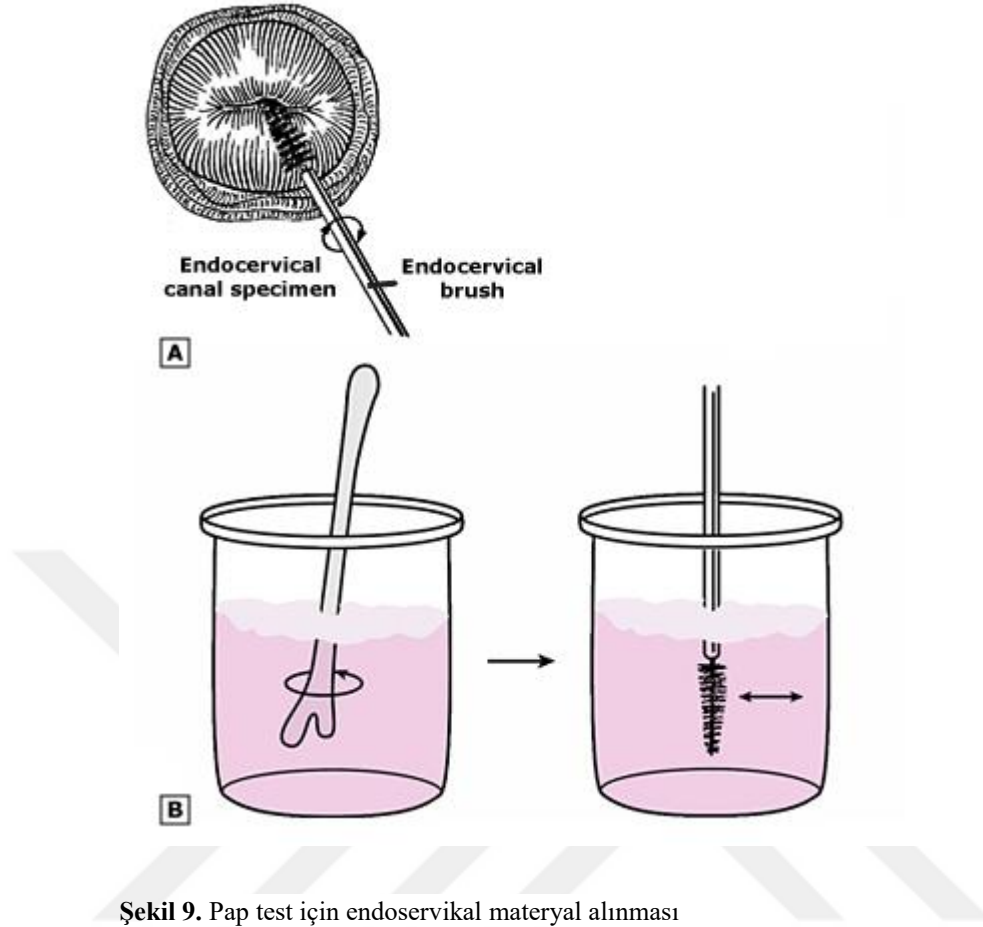
Servikal sitoloji için bir numune hazırlamak için iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar geleneksel Pap smear ve sıvı bazlı ince tabaka yöntemleridir.

Geleneksel Pap smearlar için, endoservikal fırça, numuneler elde edildikten sonra lam üzerine yayılmaktadır (Şekil 8). Sonra, hava ile kurutmayı önlemek için film hızla fikse edilir; olağan fiksatif maddeler etil eter artı % 95 etil alkol veya tek başına etil alkol % 95'tir. Sprey fiksatifleri kullanılıyorsa, basınç nedeni ile hücrelerin bozulmasını önlemek için sprej, slayttan en az 25 cm uzakta tutulmalıdır.



Şekil 8. Pap test için endoservikal materyal alınması ve yayılması

Sıvı bazlı ince tabaka sitolojisi için, toplama cihazı bir sıvı fiksatif çözeltiliye yerleştirilir ve kuvvetli bir şekilde döndürülür veya çözeltili içinde on kez döndürülür (Şekil 8). Sıvı, sitoloji laboratuvarı tarafından sıvı içerisinde bulunan hücreler bir filtre üzerine sıkıştırılır ve daha sonra tek katmanlı bir cam slayt üzerine kaplanır (7).



Şekil 9. Pap test için endoservikal materyal alınması

Her iki yöntem için de hücreler neoplazi için en büyük riskin bulunduğu transformasyon zonunu değerlendirmek için ekto serviks ve endoserviksten alınmalıdır.

Sıvı bazlı sistemin bir avantajı, sitoloji ve HPV testi için tek bir numunenin kullanılabilmesidir. Konvansiyonel smearde ise HPV testi için ayrı bir numune alınması gerekmektedir.

HPV testi

HPV testi, servikal kanser için birincil taramanın bir parçası olarak (genellikle sitoloji ile Co-test olarak) veya anormal bir servikal sitoloji sonucu refleks testi olarak kullanılabilir.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı HPV testlerinden üçü, yüksek riskli Hpv tiplerini tespit edebilmektedir. Cobas HPV testi primer tarama için özel olarak onaylanmış tek HPV testidir. Özellikle 16 ve 18 tiplerini ve diğer 12 farklı türde tanımlayabilmektedir. Diğer iki testte tip 16 ve 18 i tanımlar ve diğer yüksek riskli HPV ler için toplu sonuç vermektedir. Bunlar tek başına değil de ya Co-test olarak ya da refleks

test olarak kullanılabilir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda tek başına başlangıç tarama testi olarak kullanılmasına sıcak bakılmaktadır (48, 49).

HPV testi için kullanılan örnekler, servikal bir spatula veya servikal fırça kullanılarak endoserviksten toplanarak HPV test taşıma ortamına yerleştirilir (50). Bazı sıvı bazlı sitoloji örnekleme sistemleri ile aynı örnek, HPV testi ve sitolojisi için ortak kullanılabilir.

Sıvı bazlı sitoloji örnekleme ile kullanılan ticari HPV testleri, sadece kanser ile ilişkili olan HPV tiplerini test eder. Bu HPV tiplerine onkojenik veya yüksek riskli HPV denir.

Tablo 1. Yüksek ve düşük riskli onkojenik HPV tipleri

Human papillomavirus: High and low risk types for causing cervical cancer

High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Low-risk (non-oncogenic) types
Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Data from: Centers for Disease Control and Prevention. National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer: Questions and answers. Available at: www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV (Accessed on June 11, 2012).

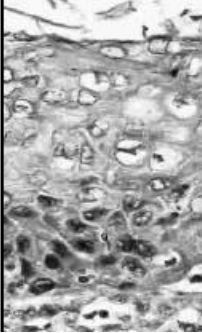
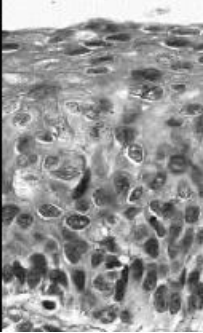
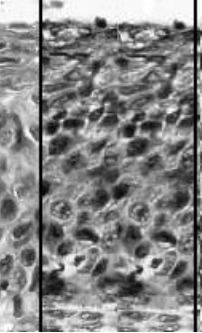
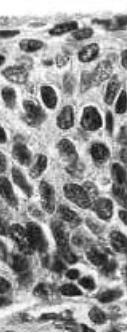
UpToDate®

HPV testi tek başına ya da servikal sitoloji ile kombinasyon halinde, adenokarsinoma da dahil servikal histopatolojide tek başına servikal sitolojiye göre daha duyarlıdır. Randomize çalışmalar, HPV testi ile kanser insidansında ciddi anlamda bir düşüş göstermiştir. Ancak mortalite üzerinde etkisi anlamsızdır. HPV testini içeren stratejiler, yapılan pozitif sonuçların ve kolposkopilerin sayısını arttırmakta ve uzun vadeli sonuçlar net değildir. Primer HPV testi, uzun vadeli araştırmalarda değerlendirilmemiştir (51-54).

2.4.2 Bethesda Sistemi

İnsan papillomavirus (HPV) enfeksiyonu ve prekanseröz lezyonlarla ilişkili sitolojik ve histolojik servikal değişikliklerin sınıflandırılmasında kullanılan sınıflandırmalarda sıklıkla değişiklikler yapılmıştır. Terminolojideki büyük değişimler skuamoz hücre anormallikleri için geçerlidir. Servikal sitoloji için mevcut sınıflandırma sistemi Bethesda 1988 System ile başlatılmıştır (55). Bu sistem birkaç kez Bethesda 1991, Bethesda 2001 ve Bethesda 2014 olarak güncellenmiştir (56, 57). Skuamoz hücre anormallikleri için şimdiki ve önceki terminoloji sistemlerindeki terimler aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2. Serviksin sitolojik ve histolojik prekanseröz değişiklikleri ile ilgili terminoloji

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

Yukarıdaki tabloda önceki sınıflandırma sistemlerinden gelen ilgili terminoloji gösterilmektedir. Her kategori için histolojik korelasyon görüntüleri de gösterilmiştir. LAST alt anogenital skuamoz terminoloji, LSIL düşük derece skuamoz intraepitelyal lezyon, HSIL yüksek derece skuamoz intraepitelyal lezyon, CIN servikal intraepitelyal neoplazi terminolojilerinin kısaltmaları olarak kullanılmaktadır.

Yeni sisteme göre p16 pozitif olan CIN 2 HSIL olarak isimlendirilir, p16 negatif olan CIN2 ise LSIL olarak isimlendirilir.

Skuamoz servikal sitolojik anomaliler (Pap testleriyle saptanan), servikal skuamoz intraepitelyal lezyon (CSIL) terimi kullanılarak rapor edilmiştir. "Servikal" şeklinde belirtilmesi, bu lezyonları, benzer terminolojiyi kullanan anal skuamoz intraepitelyal lezyonlardan ayırt eder.

CSIL iki kategoriye ayrılır:

- Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
- Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)

Terminolojide LSIL ve HSIL'e geçiş, Bethesda 1988 sisteminde, bu iki hücresel değişim seviyesinin farklı klinik seyri göz önüne alınarak yapıldı. LSIL özellikle genç kadınlarda genellikle geçici bir HPV enfeksiyonu iken HSIL'in kalıcı HPV enfeksiyonu ve serviks kanserine progresyon riski daha yüksektir (56).

Sitolojik anormallikler kolposkopi ve biyopsi ile değerlendirilmelidir. Sitolojide LSIL'e karşı HSIL bulgusu, LSIL (kondiloma / servikal intraepitelyal lezyon [CIN] 1) veya HSIL (CIN 2 / CIN 3) gibi histolojik bir anormallik teşkil etmez. Sitolojik bulgular, daha fazla veya daha az şiddetli histolojik bulgu ile ilişkili olabilir.

2012 yılında College of American Pathology and the American Society for Colposcopy ve Cervical Pathology (ASCCP) alt Anogenital Squamous Terminology (LAST) projesi, anogenital sistemin HPV ile ilişkili skuamoz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınladı (Tablo 2) (58, 59). Histolojik skuamoz hücreli anormalliklerin güncel terminolojisi ayrı olarak tartışılmaktadır.

Bethesda 2014 servikal sitoloji örneklerinin raporlanmasına ilişkin kılavuz ilkeleri Bethesda 2001'den farklı olarak aşağıdaki değişiklikleri içermektedir (56, 60).

- HSIL için şüpheli ancak tanı konulamayan birkaç hücre içeren LSIL servikal sitolojik örnekler atipik skuamoz hücreler olarak bildirilir, yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonu (ASC-H) ekarte edemez. Bunların nasıl rapor edilebileceği konusunda önceden herhangi bir öneri yoktu (ASC-H, bazı HSIL hücrelerinin bulunduğu LSIL'i içerir).

- Benign görünen endometriyal hücreler yalnızca ≥ 45 yaş kadınlarda bildirilmektedir. Bu, Bethesda 2001'den farklı olarak eşik değer olarak ≥ 40 yaş kullanılması son kılavuzda yapılan değişikliktir.

2.4.3. Servikal Sitoloji Yönetimi

Servikal sitoloji sonuçlarını yorumlamada kullanılan ASC (Atipik skuamoz hücreler) kategorisini içeren güncel terminolojide kullanılan terimler şu şekildedir.

Normal hücrelerden farklı ancak premalign bir lezyon için kriterleri karşılamıyorsa atipik skuamoz hücreler (ASC) olarak tanımlanır. ASC, yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonun (HSIL) dışlanamayacağı ASC-H veya ASC-US “anlamı belirlenemeyen” olarak tanımlanabilir (56).

ASC-H ise ASC-US a kıyasla premalign hastalık veya serviks kanseri açısından belirgin derecede yüksek risk ile ilişkilidir. ASC-H de yüksek dereceli intraepitelyal lezyon dışlanamamıştır.

Terminoloji:

ASC-US: Anlamı belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler olarak tanımlanır. Basit reaktif değişikliklerden daha belirgin anormallik gösteren hücrelerdir ancak bir intraepitelyal skuamoz lezyon değildir.

Servikal sitoloji yönetiminde kullanılan terminoloji aşağıda verilmiştir.

ASC-H: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamoz hücrelerdir. Büyük olasılıkla gerçek yüksek dereceli SIL'nin karışımı ve bu lezyonları taklit eden diğer bulguları içeren hücrelerdir.

Co-test: Yüksek riskli Human papilloma virüs (HPV) testi ve Servikal sitolojinin (PAP testi) birlikte uygulanmasıdır.

Reflex HPV Testi: Sitoloji örneği alındığında HPV testi için bir numunenin toplanması, ancak yalnızca sitoloji sonuçları ASC-US ise HPV testinin yapılmasıdır.

HPV testi servikal kanser gelişimine neden olabilecek yüksek riskli HPV'lerin tanımlanmasına yardımcı olur.

Histolojik bulgulara dayanarak, 2012'de Amerikan Patoloji ve Kolposkopi ve Servikal Patoloji Amerikan Topluluğu'nun Alt Anogenital Skuamoz Terminolojisi (LAST) projesi ile anogenital yolun HPV ile ilişkili skuamoz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınladı (58, 61). Son sistemde histolojik servikal bulgular, sitolojik bulgularla aynı terminolojiyi kullanarak Tablo 2 deki gibi tanımlanmıştır.

Servikal intraepitelyal lezyon (CIN) 1, daha önceki terminoloji sisteminde, düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak adlandırılırdı.

CIN 2 değerlendirilmesinde p16 immün boyama yöntemi kullanılır, CIN 2 zayıf çoğalabilirliğe sahiptir ve muhtemelen CIN 1 veya 3 olarak adlandırılan lezyonları içeren heterojen bir karışımdır. P16 negatif olan numuneler LSIL, p16 pozitif olan numuneler yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon olarak tanımlanır (HSIL).

CIN 3 HSIL olarak isimlendirilir.

Bu araştırmada, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji topluluğu 2012'de serviks kanseri tarama testleri ve kanser prekürsörleri için güncellenen kılavuzlarında yayınlandığından, CIN terminolojisi kullanılacaktır (62).

Önemi bilinmeyen atipik skuamoz hücreler (ASC-US) servikal sitolojik anormalliktir. 30-64 yaş grubundaki kadınlarda servikal sitoloji örneklerinde yapılan 965.360 hastayla yapılan çalışmada, aşağıdaki dağılım bildirilmiştir (63).

- Negatif % 96
- ASC-US % 2.8
- Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon % 0,97
- Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon % 0,21
- Atipik bez hücreleri % 0,21
- ASC-H Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonu dışlanamayan atipik skuamoz hücreler % 0,17
- Skuamoz hücreli karsinom 100.000 de 4.5

Premalign veya malign hastalığın riski: ASC-US bulunan hastalarda invaziv servikal kanser riski düşüktür, çünkü olguların büyük bir kısmı yüksek riskli HPV enfeksiyonuna sahip değildir. Aksine, ASC-H, yüksek dereceli premalign hastalık veya servikal kanser riski ile yüksek düzeyde ilişkilidir (64).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki büyük bir sağlık hizmeti olan Kaiser Permanente Tıp Programı'na katılan kadınlarda yaklaşık bir milyon servikal sitoloji çalışması yapılmış, 30-64 yaş arasındaki ASC-US ve ASC-H sitolojili kadınlarda beş yıllık premalign veya malign hastalık riski değerlendirilmiştir (63). Anormal servikal sitoloji ile 30-64 yaş arasındaki kadınlar için malignite riskleri de tabloda gösterilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Anormal servikal sitolojili 30-64 yaş arası kadınlarda malignite riskleri

Risk of cervical neoplasia with abnormal cervical cytology results in women ages 30 to 64

Cervical cytology*	Incidence (percent)		
	CIN 2+	CIN 3+ ^Δ	Cervical cancer [◇]
Negative	0.68	0.26	0.025
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	6.9	2.6	0.18
▪ HPV-positive	18	6.8	0.41
▪ HPV-negative	1.1	0.43	
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	16	5.2	0.16
▪ HPV-positive	19	6.1	
▪ HPV-negative	5.1	2.0	
Atypical squamous cells: cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)	35	18	2.6
High-grade intraepithelial lesion	69	47	7.3
Atypical glandular cells	13	8.5	2.7
Squamous cell cancer	84	84	68

ASC-US - İki güncel değerlendirme stratejisine göre, tek başına servikal sitoloji ve servikal sitolojiye ek olarak HPV testinin eklenmesi ile ASCUS a bağlı riskler aşağıda incelenmiştir.

- Servikal sitoloji (HPV durumundan bağımsız olarak) – CIN2 ve üzeri (CIN 2+; yüzde 6.9); CIN 3+ (yüzde 2.6); servikal kanser (% 0.18, 27.050 ASC-US örneğinde 16 skuamöz karsinom ve 11 adenokarsinom tespit edilmiş.)

- HPV pozitif - CIN 2+ (yüzde 18); CIN 3+ (yüzde 6,8); servikal kanser (yüzde 0,41)

- HPV-negatif - CIN 2+ (yüzde 1.1); CIN 3+ (yüzde 0,43)

Bu çalışmada ASC-H'nin yönetimi için HPV testi gerekli olmadığından, bu sonuçlar sadece sitoloji üzerinden çalışılmış: CIN 2+ (yüzde 35); CIN 3+ (yüzde 18);

serviks kanseri (yüzde 2.6, 1647 ASC-H örneğinde 18 skuamoz karsinom ve üç adenokarsinom tespit edilmiş.)

Aynı çalışmada, 21-24 yaş arasındaki kadınlardaki beş yıllık riskler (62):

ASC-US:

- Tek başına servikal sitoloji - CIN 3+ (yüzde 3,0); servikal kanser (yüzde 0.032)
 - HPV pozitif - CIN 3+ (yüzde 4.4); servikal kanser (yüzde 0.055)
 - HPV negatif - CIN 3+ (yüzde 0.57); serviks kanseri (tanımlanmamış olgu)
- ASC-H - CIN 3+ (yüzde 16); serviks kanseri (tanımlanmamış olgu)

25-29 yaş arasındaki kadınlar için riskler şunlardı (62):

ASC-US:

- Tek başına servikal sitoloji - CIN 3+ (yüzde 3.9); servikal kanser (yüzde 0.12)
 - HPV pozitif - CIN 3+ (yüzde 7,1); servikal kanser (yüzde 0,16)
 - HPV-negatif - CIN 3+ (yüzde 0.59); servikal kanser (yüzde 0.018)
- ASC-H - CIN 3+ (yüzde 24); servikal kanser (yüzde 1.5)

Takip stratejileri: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği tarafından 2012 yılında yayınlanan takip stratejisi şu şekildedir (65).

Anormal servikal sitolojinin takibi için algoritmaların tüm bileşenleri için karşılaştırmalı veriler mevcut değildir. Her anormal servikal sitoloji sonucunda önerilen takip, servikal intraepitelyal lezyon derecesi 3 ya da daha şiddetli beş yıllık riski temel alır (62).

- > %5 risk - Kolposkopi
- %2 - 5 - Testleri 6 ila 12 ay arasında tekrarlayın
- % 0,1 ila 2 - üç yıl içinde tekrar testi yapın
- % 0,1 - Beş yıl içinde tekrar testi yapın (rutin tarama ile aynı)

Tablo 4. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği 2012 yılı servikal kanser tarama önerileri

Cervical cancer screening recommendations from United States professional organizations*

Organization	Age to initiate	Age to discontinue	Recommended screening test and frequency		Post-hysterectomy for benign disease	HPV vaccination
			Age 21 to 29	Age ≥30		
ACS/ASCCP/ASCP (2012)	21 [¶]	65 ^Δ	Pap test every three years (preferred)	Co-testing (pap test and HPV testing) every five years (preferred) Pap test every three years	Not indicated [◦]	Same recommendations as unvaccinated women
ASCCP/SGO (2015 interim guidelines)	21	N/A	Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25	Can consider primary HPV testing every three years	N/A	N/A
USPSTF (2012)	21	65 [§]	Pap test every three years	Pap test every three years Alternative: Co-testing (pap test and HPV testing) every five years [¥]	Not indicated [†]	Same recommendations as unvaccinated women
ACOG (2016)	21	65 [†]	Pap test every three years Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25	Co-testing (pap test and HPV testing) every five years (preferred) Pap test every three years Can consider primary HPV testing every three years for women age ≥25	Not indicated ^{**}	Same recommendations as unvaccinated women
ACP (2015)	21	65 [§]	Pap test every three years	Pap test every three years Alternative: Co-testing (pap test and HPV testing) every five years [¥]	Not indicated [†]	N/A

HPV: human papillomavirus; ACS: American Cancer Society; ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP: American Society for Clinical Pathology; SGO: Society of Gynecologic Oncology; USPSTF: United States Preventive Services Task Force; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; ACP: American College of Physicians; DES: diethylstilbestrol; HIV: human immunodeficiency virus; CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

ASCUS Yönetimi

25 yaş ve üzeri kadınlar - 25 yaş veya üzeri kadınlarda, ASCUS iki şekilde yönetilebilir (62, 66):

- Human papilloma virüsü testi (HPV) - Tercih edilen strateji, HPV testinin yapılmasıdır. Bu, çoğunlukla refleks testi şeklinde yapılır. ASC-US sitolojisi ile kombinasyon halinde HPV sonuçları aşağıdaki şekilde yönetilmektedir:
 - HPV negatif - Servikal sitoloji ve HPV testiyle birlikte üç yıl içinde tekrarlanması önerilir (65).

- HPV pozitif - Kolposkopi yapılmalıdır
- Alternatif olarak, servikal sitoloji bir yıl sonra tekrarlanabilir ve sonuçlar şu şekilde yönetilir:

- Negatif sitoloji - Hasta rutin taramaya devam edebilir (Tablo 4).
- ASC-US veya daha ciddi anormal sitoloji (atipik skuamöz hücreler: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (LSIL), yüksek dereceli SIL (HSIL) - Kolposkopi yapılmalıdır.

Kolposkopi esnasında lezyonu izlenmeyen ve kolposkopisi yetersiz olan kadınlarda endoservikal örnekleme tercih edilir; diğer kadınlarda da yapılabilir ASC-US lu hastalarda doğrudan kolposkopi yapılmasının 2012 kılavuzunda artık bir seçenek olmadığını belirtmek önemlidir (62, 67).

Refleks HPV Testi: Serviks kanseri riskini daha aza indirmek için servikal sitolojiye ek olarak HPV testinin kullanılmasıdır. HPV testinin kullanılmaya başlanmasından önce, Pap testinin tekrarlanması bir ASC-US lu hastaya standart yaklaşımdı. Refleks HPV testinde, smear sonucu ASC-US ise, numuneye HPV testi uygulanır. ASC-US'lu hastada HPV testinin kullanılması birçok avantaja sahiptir. En önemlisi, refleks HPV testi CIN 2,3 veya serviks kanserinin tespitinde en etkili yöntemdir. Refleks HPV testi ile hastadan ikinci kez numune alınmasına gerek kalmamaktadır. Bu uygulama sayesinde hastaya gereksiz kolposkopi uygulanmasından kaçınılır. Daha az kadın kolposkopiye referans edilir. Buda maliyet ve hasta konforu açısından önemlidir (66, 68). HPV testi mevcut değilse tekrar sitoloji, refleks HPV testinin yerine uygun bir alternatiftir.

Matematiksel modeller kullanarak yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları, refleks HPV testinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ASC-US'li kadınlar için en ucuz yaklaşım olduğunu göstermiştir (66, 68, 69).

Refleks HPV testinin uygulanması açısından, ALTS çalışmasında sitolojisi ASCUS olan kadınların % 12'sinde HPV pozitifliği tespit edilmiş ve kolposkopiye referans edilmesi uygun görülmüştür. Başka bir metanalizde ise ASC-US tespit edilen kadınlarda HPV pozitifliği % 23-74 aralığında tespit edilmiştir (70).

ASC-US lu hastalarda için başka bir seçenek de HPV genotipleme yapılmasıdır. HPV testinin sonuçları, yüksek riskli HPV tiplerinden herhangi biri için pozitif veya negatif olarak bildirilir. Serviks kanseri riski en yüksek olan HPV tipleri 16 ve 18 dir.

ASC-US olan hastada HPV genotiplendirmenin kullanılması önerilmiştir, ancak 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV türleri, CIN 3 ve üzeri (CIN 3+) lezyon riski ile ilişkilidir ve bu nedenle kolposkopiye referans edilmesi şarttır (63). Bu nedenle, HPV genotipleme pozitif bir HPV testinin yönetimde bir değişikliğe neden olmaz, sadece maliyeti arttıracaktır.

Sitoloji tekrarının önerilmesinin nedeni tek bir smear ile %15-33 oranında anormal sonucun gözden kaçabileceğinin düşünülmesidir (71). Sitoloji tekrarı 5 yıllık CIN3 ve üzeri lezyon riski (% 1,9) hesabına dayanmaktadır. HPV testinin uygulanmadığı kliniklerde sitoloji tekrarı önerilmektedir.

Persistan HPV pozitif ASC-US: Persistan HPV pozitif ASC-US ve kolposkopisi negatif olan hastalar klinik bir sorun oluşturmaktadır. Persistan HPV enfeksiyonu olan kadınlar servikal neoplazi açısından geçici enfeksiyon geçirenlere kıyasla daha yüksek risk altındadır. Yukarıda açıklanan esaslara göre, bu kadınlar yıllık kolposkopi önerilmektedir. Bu takip süreci hastalar ve uygulayıcılar açısından zor olsa da, yüksek dereceli CIN veya servikal kanser riski nedeni ile 25 yaş ve üzeri kadınlar için önerilmektedir.

Çoğu hastada HPV enfeksiyonu geçicidir, ancak bazı hastalarda kalıcı enfeksiyon devam etmektedir. Örnek olarak, HPV pozitif ve negatif sitolojisi olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, HPV testi bir yıldan sonra yüzde 48, beş yılda yüzde 12'de pozitif izlenmiştir (72).

Persistan HPV pozitif ASC-US ve negatif kolposkopisi olan hastalarda lezyonun gözden kaçırılmadığından emin olmak önemlidir. Endoservikal örnekleme mutlaka yapılmalıdır. Eğer yeterli kolposkopi iki veya daha fazla muayenede elde edilemese, hasta kolposkopide daha fazla tecrübeye sahip bir merkeze sevk edilmelidir.

Persistan HPV negatif ASCUS: Bazı kadınlarda persistan HPV negatif ASC-US izlenebilir. Bu durum büyük ihtimalle inflamasyon veya atrofiye bağlıdır. Postkoital veya anormal uterin kanama semptomları yoksa ve pelvik muayene normale, yukarıda tarif edilen kurallara dayanarak, bu kadınlara her üç yılda bir servikal sitoloji birlikte HPV testi uygulanabilir (63).

21-24 yaş arası Kadınlar: Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999'dan 2008'e kadar, 20-24 yaş arasındaki kadınlarda serviks kanseri insidansı her 100.000 kadın için

1.4 iken, 25-39 yaş arası, insidansı 100.000'de 5.9 ila 14.2'dir (42). ASC-US'lu kadınlarda yüksek dereceli hastalık riskleri daha genç kadınlarda daha düşüktür.

ASC-US sitolojisine sahip bu yaş grubundaki kadınlar iki şekilde yönetilebilir;

- 12 ay sonra tekrar sitoloji - Tercih edilen yaklaşım sitoloji tekrarıdır. Sonuçlar şu şekilde yönetilmektedir:

- Sitoloji negatif, ASC-US veya LSIL - 12 ayda tekrar sitoloji. Tekrarlayan sitoloji negatif ise, 12 ay sonra tekrar edilmelidir ve eğer tekrar negatif ise, hasta rutin taramaya dönebilir. Tekrarlanan sitoloji ASC-US veya daha ciddi bir anormallik ise kolposkopi yapılmalıdır.

- ASC-H, HSIL veya atipik glandüler hücreler - Kolposkopi yapılmalıdır.

- Alternatif olarak, HPV testi yapılabilir - HPV sonuçları aşağıdaki şekilde yönetilir:

- HPV-pozitif - Sitoloji bir yıl sonra tekrarlanmalıdır ve daha sonra bu yaş grubu için tercih edilen sitoloji tekrarı ile aynı şekilde izlenmelidir.

- HPV-negatif - Rutin taramaya devam edilmediğidir.

ASC-H Yönetimi

25 yaş üstü kadınlar: ASC-H tanılı hasta kolposkopi ile değerlendirilmelidir. ASC-H'ye sahip kadınlarda yüksek oranda HPV enfeksiyonu bulunması (bir çalışmada %67) ve sonuçların yönetimi etkilememesi nedeniyle, HPV testi gerekli değildir (73).

Kolposkopi sonucunu negatif kabul edebilmek için, yeterli kolposkopi uygulanmasının yapılmış olması gerekir; kolposkopi yetersiz ise endoservikal küretaj düşünülmelidir. Negatif bir kolposkopi ve/veya negatif endoservikal küretaj elde edilemiyorsa, tanısal eksizyonel prosedür (LEEP veya konizasyon) uygulanmalıdır.

21-24 yaş arası kadınlar: Kolposkopi uygulanmalıdır. Yeterli kolposkopi yapılmadıysa yine aynı şekilde eksizyonel prosedürler uygulanmalıdır.

Özel Populasyonlar

Gebe Kadınlar - Gebelikle ilişkili fizyolojik ve anatomik değişiklikler daha fazla metaplastik hücre üretir ve reaktif değişiklikler ve inflamasyon bu popülasyonda atipik skuamoz hücrelerin değerlendirilmesini zorlaştırır (74, 75).

ASC-US olan gebeler, kalıcı olmayan kadınlarla aynı şekilde yönetilir. Bunun istisnaları şunlardır:

- Endoservikal küretaj veya endometrial örnekleme, gebeliği tehdit edebileceğinden yapılmamalıdır; Yinede, endoservikal örnekleme cytobrush fırça ile nazikçe yapılabilir.

- Kolposkopi doğumdan altı hafta sonraya ertelenebilir.

- Eğer kolposkopi uygulanmışsa ve kolposkopik gözlemde yüksek dereceli bir lezyon düşünülüyorsa bu durumda biyopsi yapılmalıdır. CIN 2+ teşhisi konulmaz veya şüphe edilmezse, doğum sonrası takip yapılabilir.

ASC-H olan gebeler kolposkopi ile değerlendirilmelidir ve hasta postpartum döneme ertelenmemelidir. Servikal biyopsi ancak yüksek dereceli bir lezyon şüphesi varsa yapılmalıdır.

Postmenopozal Kadınlar - Postmenopozal kadınlar premenopozal kadınlarla aynı şekilde yönetilir, önemli bir istisna vardır. 60 yaş ve üzeri kadınlar için, HPV negatif ASC-US anormal olarak düşünülmelidir (42, 76). Bu sonuca sahip olan kadınlar bir yıl içinde HPV / sitoloji birlikte testiyle yeniden değerlendirilmelidir. HPV testi mevcut değilse, tekrar sitoloji kabul edilebilir.

Postmenapozal bir kadın ASC-US ve negatif HPV'ye sahipse, iki olasılık vardır:

Atrofik değişiklikler - Bu hastalarda, kısa süreli vajinal östrojen tedavisi sonrası sitolojisi tekrarlanmalıdır.

- Üst jinekolojik hastalık - ASC-US, vajinal östrojen tedavisinden sonra da devam ederse, nadiren anormal hücreler endometriumdan, tüplerden veya yumurtalıklardan kaynaklanabilir (77). Endometrial, tubal veya ovaryan neoplazinin anormal glandüler hücrelerin sitolojik bulgusu ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, bazı veriler persistan ASC-US 'un endometrial kanser ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (77). Bu kadınlarda servikal veya vajinal neoplazi saptanmazsa ve endometrial veya over kanseri için risk faktörleri varsa bu hastaların endometrial veya over kanseri açısından değerlendirilmesi düşünülmelidir.

65 yaşına kadar tarama testleri normal olan hastalarda American College of Obstetricians and Gynecologists, United States Preventive Services Task Force, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Cancer Society ve American Society for Clinical Pathology dernekleri tarafından yayınlanan kılavuzda 65 yaşından sonrasında taramanın durdurulması önerilmektedir (65).

İmmüsuprese Kadınlar - HIV enfeksiyonu da dahil olmak üzere immüsupresif kadınlarda serviks kanseri taraması (sitoloji veya HPV testi), diğerkadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir.

LSIL Yönetimi

LSIL sitolojik tanısı tekrarlanabilir olmakla birlikte sitolojik tanıların %1.6'sını oluşturmaktadır (55). Hastaların %75'inde CIN olup bunların %20 si CIN 2 veya 3'tür. Bu hastalar ek değerlendirme gerektirmektedir. ALTS çalışması HPV test kolunu erken sonlandırmıştır. Çünkü HPV pozitiflik oranı %82 olmasına rağmen, hastalık olup olmadığı ayırımında değer taşıymıyordu. Kılavuzlar günümüz pratiğinde uygulanan sadece tek bir LSIL sonucunun kolposkopik değerlendirilmesinin geçerliliğini desteklemektedir (78).

HSIL Yönetimi

HSIL varlığına işaret eden herhangi bir sitoloji sonucu olan her kadına kolposkopi yapılmalı ve biyopsi alınmalıdır(78). Bunun nedeni bu sitolojik bulguları olan hastaların 2/3'ünün lezyonlarının ileride CIN 2 ve üstü patolojilere ilerlemesidir. Kolposkopi altında biyopsi ve lezyon dağılımının değerlendirilmesini takiben tüm transformasyon zonuna yönelik eksizyonel veya ablaziv tedavi uygulanmalıdır.

AGC Yönetimi

Atipik glandüler hücreler (AGC) servikal sitoloji örneklerinin yaklaşık yüzde 0,1-1,2'sinde bulunur. Endoserviks veya endometriyumun premalign veya malign lezyonlarıyla ilişkili AGC varlığı vakaların yaklaşık % 30'unda görülmektedir (79).

Bethesda 2001 sınıflandırmasında "AGH-NOS" terimi "belirsiz önemdeki atipik glandüler hücreler" olarak tanımlanmıştır.

AGC'li kadınlarda malignite riski yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaş ve üzeri olan AGC'li kadınların yaklaşık yüzde 15'inde malignite teşhis edilmektedir. AGC'li tüm kadınlar için (AGC-endometrial hariç) ilk değerlendirme kolposkopi içerme-dir. Endometriyal örnekleme ≥ 35 yaş kadınlar için ve risk faktörleri veya endometrial neoplazi semptomları olan genç kadınlar için yapılmalıdır (80).

AGC-endometrial hücreler tespit edilen kadınlar endometriyal örnekleme ve endoservikal örnekleme ile değerlendirilir. Bu testlerden elde edilen sonuçlar negatifse, kolposkopi ve HPV DNA testi planlanmalıdır.

İlk değerlendirmede olumsuz veya düşük dereceli bulgulara sahip olan kadınlar, servikal sitoloji ve yüksek riskli HPV testi ile birlikte tarama da dahil olmak üzere ileri değerlendirme gerektirir veya bazı durumlarda endometriyal örnekleme ve servikal konizasyon tekrarlanır.

Nadiren, AGC, serviks veya uterus dışındaki bölgelerdeki primer bir tümör ile ilişkilidir. Deęerlendirmeler sonucu negatif çıkan kadınlarda pelvik bölgede olabilecek diğer malignitelerden şüphelenilmez. Hastalıkların değerlendirilmesi gereklidir. Sitolojik bulguları yüksek malignite riski taşıyan kadınlar bu duruma dahildir (81, 82).

2.5. Kolposkopi

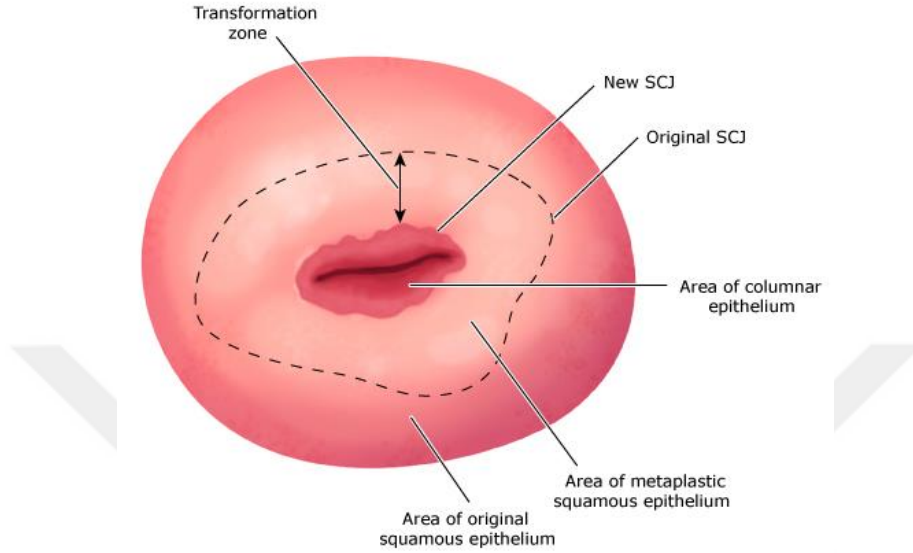
Kolposkopi, anormal servikal kanser tarama testleri (sitoloji ve / veya HPV testi) veya serviks, vajına veya vulvanın muayenesinde anormal bulguları değerlendirmek için bir takip testi olarak kullanılır. Serviks kanseri için tek başına kullanıldığında etkin bir tarama aracı olduğu düşünülmemektedir (83).



Şekil 10. Kolposkopi Cihazı

Kolposkopi, malign ve premalign epiteli taramak için serviks, vajına ve vulvanın kolposkopi cihazının ışığı ile aydınlatılarak ve merceği ile büyütölmüş bir görünümü sağlayan kolposkopun kullanıldığı bir tanı yöntemidir. Malign ve premalign epitel, kolposkopi cihazı eşliğinde uygulanan asetik asit ve lugol sayesinde biyopsi için tanımlanabilen kontur, renk ve vasküler patern ile ilgili spesifik makroskopik özelliklere sahiptir.

Kolposkopi endikasyonları, servikal sitolojik anormalliklerin veya anormal HPV testlerinin, diethylstilbestrole maruz kalan kadınların, alt genital bölgedeki anormal durumları olan kadınların serviks, vajina ve vulvasının değerlendirilmesini içerir.

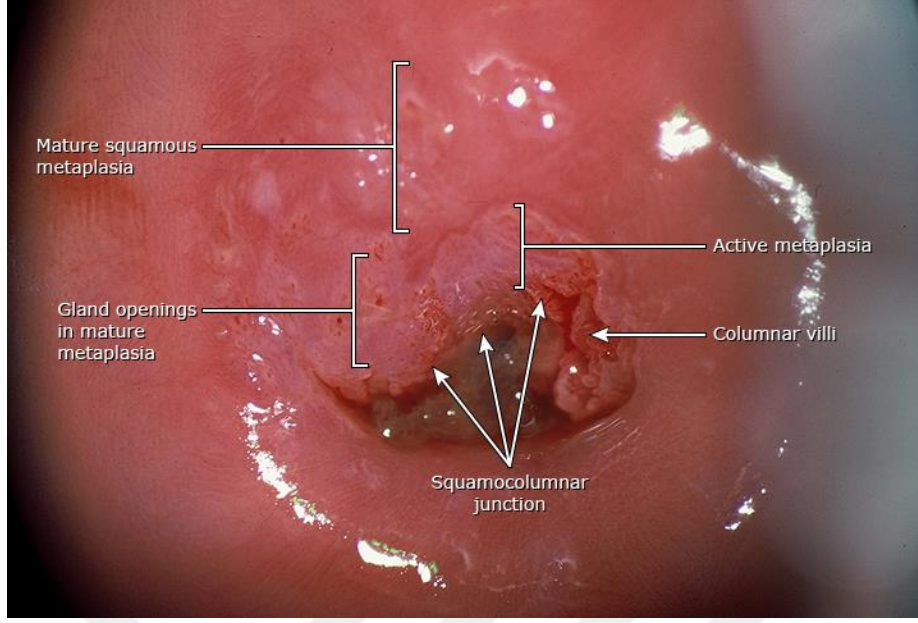


Şekil 11. Skuamokolomnar junction ve transformasyon zonu

Serviks ve vajina, parlak bir ışıkla, ardından kolposkop ile gerekirse salin kullanılarak muayene edilir. Pigmente alanlar ve belirgin lezyonlar kaydedilir. Serviks'e % 3-5 oranında asetik asit uygulanır ve serviksin yeniden incelemesi yapılır. Daha sonra, anormal vaskülarizasyonu tespit etmek için kolposkopta bulunan yeşil filtre ile muayene gerçekleştirilir.

Tüm skuamokolomnar kavşağın çevresel olarak os çevresinde görülmesi durumunda kolposkopik muayene yeterli kabul edilir. Buna ek olarak, tüm lezyonların sınırları tamamen izlenmeli ve lezyonların biyopsileri anormal sitolojiyi açıklamalıdır.

Kolposkopik Muayene: Serviks ve vajen öncelikle, çözelti uygulamadan parlak bir ışıkla görsel olarak incelenir. Serviks net izlenmiyorsa (mukus, kan, boşaltma veya enkaz), saline batırılmış pamuk temizlemek için kullanılabilir.

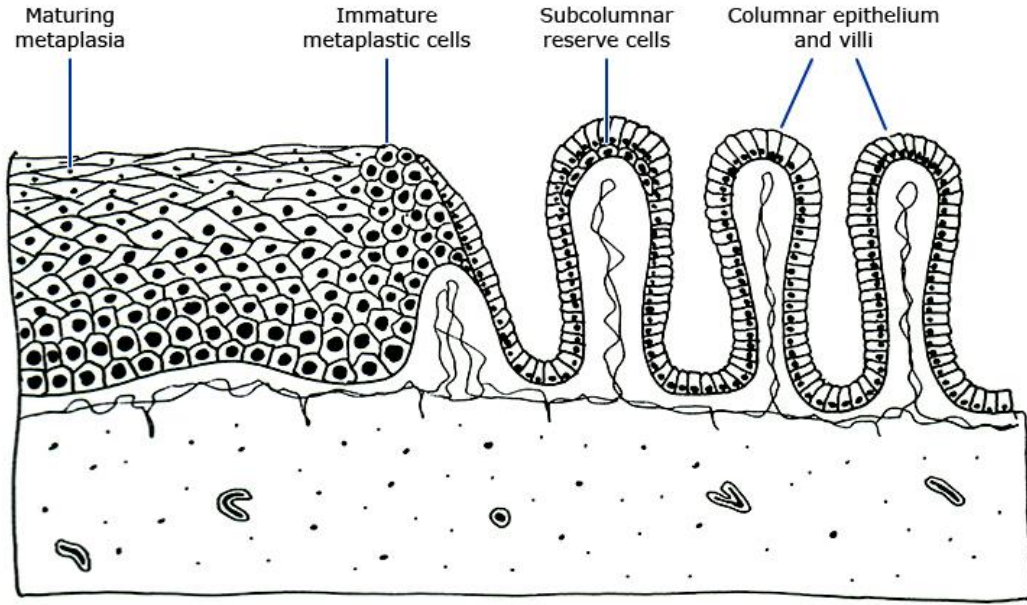


Şekil 12. Kolposkopi esnasında transformasyon zonu

Klinisyen aşağıdaki bulguları araştırmalıdır:

- Erozyon
- Ülserasyon
- Ektoserviks'in düzensiz bir yüzeye sahip olduğu alanlar - Bu, neoplazm veya kondiloma benzer mitotik açıdan aktif dokuyu işaret edebilir.
- Lökoplaki
- Pigmente lezyonlar
- Ekzofitik büyüme

Ülserler veya erozyon servikal neoplaziden kaynaklanıyor olabilir, ancak travma veya enfeksiyona bağlı olabilir. Gözle muayene genellikle anormallikleri belirleyebilir. Tespit edilen şüpheli alandan biyopsi alınmalıdır.



Şekil 12. Transformasyon zonu histolojisi

Asetik asit uygulaması - Serviks önce % 3-5'lik bir asetik asit solüsyonu olmadan muayene edilir. Bu, anormal alanların kolposkopik olarak görselleştirilmesine olanak tanır. Asetik asit, pamuklu bir bezle servikse cömertçe uygulanır (84). 30-60 saniye sonra, asidik çözelti, nispeten büyük veya yoğun çekirdekli (örneğin, metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte olan hücreler) skuamoz hücrelerin ışığı yansıtması ve böylece beyaz görünmesi için hücreleri dehidrate eder (85). Buna "asetamit değişimi" denir. Kan damarları ve kolumnar hücreler etkilenmez ancak beyaz zemine karşı daha kolay görselleşebilirler. Asetik asit, gerektiğinde, üç ila beş dakika sonra yeniden uygulanmalıdır. Aşırı asetik asit vajinaya sarkarsa tahrişe neden olabileceğinden kuru sürüntülerle çıkarılmalıdır.

Asetik asit uygulandıktan sonra herhangi bir lezyon görülmezse, saptamaya yardımcı olması için serviks ve vajinaya seyreltilmiş bir Lugol veya Schiller solüsyonu uygulanabilir. Lugol iyodu, 100 mL distile suda 5 g iyot ve 10 g potasyum iyodürden oluşur (86). Skuamoz hücrelerin düzgün şekilde lügol ile boyanması, kolposkopist tarafından gözlenmelidir. Gliserijen içeren hücreler iyot alır ve koyu kahverengi olur. Normal kolumnar veya glandüler hücreler, yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyonlar gibi nitriklorojenize olmayan hücreler iyot almayacak ve açık sarı kalacaktır. Böylece, örnekleme veya tedavi amacıyla normal dokudan kolaylıkla ayırt

edilebilirler. İyot boyama, muayene eden kişinin daha önce salin veya asetik asit ile tanımlamadığı lezyonları boyamamalıdır.

Yeşil veya mavi filtre - Kolposkoptaki yeşil veya mavi filtrenin kullanılması, anormal damarlanma özelliklerini arttırabilir. Yeşil veya mavi filtreyle görselleştirilen kan damarları daha koyu renkte görünür ve bu, damarlar ile çevredeki epitel arasındaki kontrastı netleştirir.

2.5.1. Kolposkopi Bulguları

Asetowhite (asetobeyaz) Epitel

Asetik asit (%3-%5) uygulandıktan sonra beyaz renk alan epitele asetobeyaz epitel denilmektedir (87). Asetik asit uygulanması nukleus ve sitoplazmadaki proteinleri koagule edip, proteinleri daha opak ve beyaz bir hale getirir (Şekil 14).

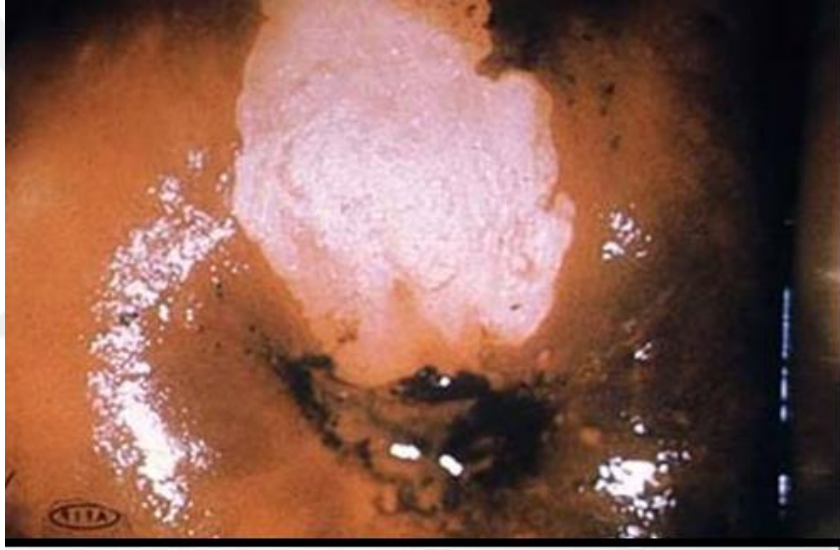
Asetik asit, epitelin dış 1/3'lük tabakasının altına penetre edemediği için, matür, glikojen, üreten epitel bölgesine etki etmemektedir. Bu bölgedeki hücreler, küçük çekirdekli olup, yüksek miktarda glikojen içerirler. Kolposkopi esnasında bu alanlar pembe görünür. En çok etkilenen displastik hücrelerdir. Büyük çekirdekleri olup, anormal yüksek miktarda kromatin (protein) içerirler. Asetik asit uygulaması kolumnar villuslerin daha “şişman” bir hal almasını sağlayıp, hücreleri daha görünür hale getirir. Özellikle metaplazi başlangıç bulgularında, daha hafif beyaz görünürler. İmmatür metaplastik hücrelerin nucleusları daha büyük olduğu için asetik asit etkisini biraz gösterebilmektedir. Metaplastik epitelyum çok daha ince olduğu için, CIN kadar opak ve beyaz görünmeseler de gri ve puslu görünürler.



Şekil 14. Kolposkopik asetobeyaz görünüm

Lökoplaki

Beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre, asetik asit uygulanmasından önce görünen beyaz epiteldir (Şekil 15). İmmatür skuamoz epitelyal hücrelerin keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönme potansiyeli vardır. Serviks ve vajende bu üretim glikojene doğru olmalıdır (88). Keratinizasyon bu bölgelerde anormaldir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diyafram, pesser, tampon kullanımından kaynaklanan kronik travma ve radyoterapi gibi birçok etken lökoplakiye yol açabilir. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi HPV enfeksiyonudur.



Şekil 15. Asetik asit uygulanmasından önce izlenen lökoplaki görüntüsü

Punktüasyon

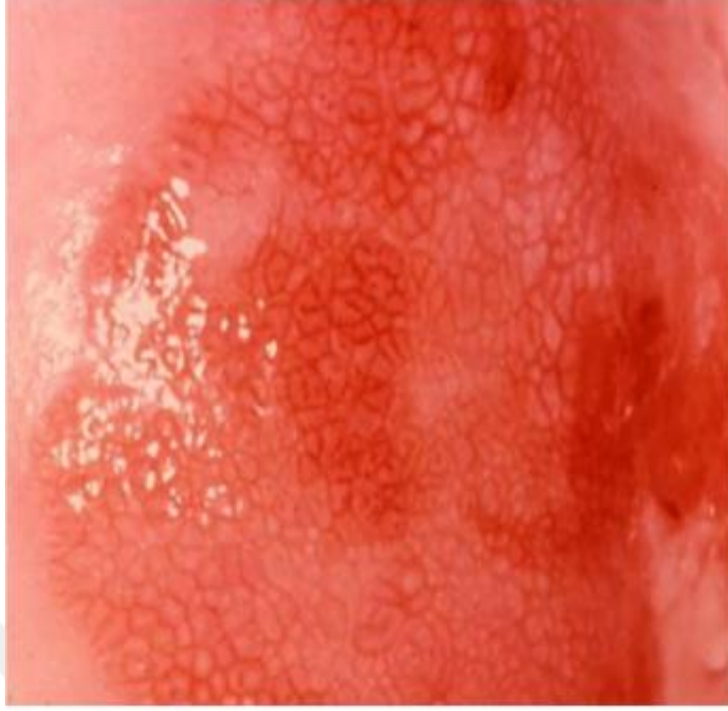
Uçlardan nokta koleksiyonu olarak başlayan ve yüzeyde dilate olarak sonlanan kapillerler kolposkopik olarak nokta görünümü alır (Şekil 16). Buna punktüasyon denir (88). Transformasyon zonunda küçük peteşi sahaları seklindedir. Bu damarlar iyi sınırlanmış asetowhite epitel altında oluşuyorsa, anormal epitele, çoğunlukla da CIN'e işaret eder.



Şekil 16. Kolposkopide punktuasyon görünümü

Mozaik Patern

Bir araya gelen asetowhite epitel bloklarını çevreleyen terminal kapillerler mozaik benzeri bir görünüm oluşturduklarından bu ad verilmiştir(88). Damarlanma daha da çok arttığı için, artık kapillerler kıvrımlar yapmaktadır ve kolposkopta bu damarların çevrelediği beyazlanmış epitelyum adacıkları karo taşları veya mozaik şeklinde görülür. Bu damarlar anormal epitel blokları arasında “sepet” oluştururlar. Bunlar birçok terminal noktasal damarların bir araya gelmesiyle veya servikal salgı bezlerinin açıldığı yerlerdeki damarlardan meydana gelir. Mozaizm daha yüksek dereceli lezyonlar ve CIN2 ve CIN3 ile ilişkili olma eğilimindedir.



Şekil 17. Kolposkopik mozaik görünüm

Atipik Vasküler Patern

Daha çok ileri evre CIN, mikroinvaziv ve invaziv servikal kanserin karakteristiğidir. Büyüyen neoplastik hücrelerin artmış oksijen ve besin gereksinimi vardır. Tümör dokusunun ürünleri PDGF, EGF, VEGF ve diğer sitokinler sayesinde anjiogenez oluşur (88). Normalde servikal stromadaki damarlar en iyi Nabothi'ler üzerinde görülür ve ağaç dalı seklindedir. Bu bölgedeki damarlar ağaç dallarına benzeyen, dallandıktan sonra gittikçe incelen damarlar seklindedir. Tümör varlığında kanlanma ihtiyacı çok fazla arttığından anjiogenezle oluşan kan damarı yoğunluğu çok artmıştır. Bunlar da küçük alana sığamadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir. Anormal şekilde kıvrılmalar gösterir ve yapıları bozular. Anormal kan damarları keskin açılı ve bazen künt sonlanımla uzanan ve bazende dallandıktan sonra genişleyen yapılardır. Keskin dönüş, dilatasyon ve luminal daralma bu damarların karakteristiğidir. Anormal damarlar firkete, toplu iğne, virgül, "J" şeklinde, tirbuşon gibi yapıdadır. Spiral görünümlü olabilir. Atipik vasküler patern invaziv servikal kanserin karakteristik bir görünümüdür (88).

Bütün bu görüntülerin kesin olarak prekanseröz epitelyal lezyonlara ait olmadığı özellikle belirtilmelidir. Rutin Kolposkopi sırasında lökoplaki görüldüğünde alınan

biyopside CIN veya mikroinvazyon çıkma olasılığı %7.4, mozaik veya punktuasyonda %16.8, lökoplaki+mozaik+punktuasyonda %31 olarak bulunmuştur.

Bulguların Korelasyonu

İdeal olarak, patolog ve kolposkopistin her ikisinde kolposkopi bulgularını ve sitoloji, servikal biyopsi ve endoservikal örnekleme sonuçlarını tedaviye karar vermeden önce detaylıca incelemelidir. Bu özellikle cerrahın kolposkopi tekniğini öğrenme aşamasında önemlidir. Sitoloji ve histoloji sonuçları farklı laboratuvarlara gönderilmemelidir. Sitoloji ve biyopsi sonuçlarının uyumlu çıkması ile kolposkopist lezyonu saptadığından büyük çoğunlukla emin olur. Eğer sitoloji, histolojiden daha ciddi bir lezyona işaret ediyorsa, hastanın kolposkopi tekrarı, ek biyopsi, belli durumlarda ekseyonel tanısal uygulamalar gibi ek ileri değerlendirmelere ihtiyacı olabilir (88).

Gebelik serviksin damar ve lenfatik ağında bir artışa yol açar ve stromada da eşlik eden bir ödem söz konusudur. Bu durumda, punktuasyondakine benzer bir görünümün ortaya çıkmasına yol açar, ancak inflamasyonda olduğu gibi burada da değişiklikler yaygın olup tüm vagina ve serviksi içine alacak tarzdadır.

2.6. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) uterin serviksin premalign durumudur. Ektoserviks skuamöz epitel ile örtülüdür, servikal kanalıda içeren endoserviks glandüler epitel ile örtülür. CIN skuamoz anomalileri ifade eder. Glandüler servikal neoplazi adenokarsinoma in situ ve adenokarsinomayı içerir.

2.6.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Yönetimi

Serviks kanseri tarama testleri arasında servikal sitoloji ve insan papillomavirüsünün (HPV) onkogenik alt tipleri için testler bulunur. Kolposkopi ve servikal biyopsi ile tarama testlerinde anormalliklerin takibi, CIN, glandüler neoplazi veya serviks kanseri tanısının konulmasına yardımcı olur.

CIN düşük dereceli veya yüksek dereceli olabilir. Düşük dereceli CIN'li kadınlar, servikal malignite gelişme potansiyeline sahipken, yüksek dereceli lezyonları olanlarda maligniteye ilerleme riski yüksektir. CIN'li kadınları yönetmede amaç, invaziv kansere ilerlemeyi önlemek ve regrese olabilecek lezyonların gereksiz tedavi edilmesini önlemektir.

CIN için iki yönetim yaklaşımı vardır; devamlı gözlem (servikal sitoloji, HPV testi ve kolposkopi ile) ve servikal transformasyon zonunun eksizyonu veya ablasyonu ile tedavi veya daha az sıklıkla histerektomi yapılmasıdır.

Gözlem

CIN tedavisi ile ilgili kararlar rahim ağzı kanseri riskine, tedaviye bağlı risklere ve bir yönetim planına uyma olasılığına bağlıdır.

Gözlem regrese olması muhtemel lezyonlar için uygulanır (CIN 1). CIN 2,3 lezyonlarda, servikal kanser gelişme riski yüksektir ve bunlar tipik olarak servikal eksizyon veya ablasyon ile tedavi edilir. Bununla birlikte, bu lezyonlarında gerileme ihtimali vardır ve gözlem bazı hastalarda kullanılabilir. Bu, özellikle gebelik planlayan kadınlar için düşünülebilir, çünkü eksizyonel prosedürler gelecekte kötü obstetrik sonuçlar doğurabilir.

Tedavi genellikle kolposkopik biyopsideki histolojik sonuçlara dayanmaktadır. Bazı vakalarda kolposkopi yeterli değildir ve / veya tekrarlayan yüksek dereceli sitolojik bulgular vardır (atipik skuamöz hücreler, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (ASC-H) veya yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu (HSIL) ekarte edemezler); teşhis amacıyla eksizyonel bir işlem uygulanır. Bu tedavi için kullanılan işlemin aynısıdır ve daha ileri tedavi gerekmebilir. Ek olarak, "muayene ve tedavi" protokollerindeki tedavi, lezyonun biyopsi sonucu teyit edilmeden kolposkopik görünümünde şüphe duyulursa tedavi planlanabilir.

Gör ve Tedavi Protokolü

Muayene veya tarama sonrası örneğin elimizde HSIL gibi bir sonuç olursa kolposkopik biyopsi olmadanda, takip planına uyumlu olamayacağı düşünülen hastalarda direkt müdahale planlanabilir.

"Gör ve Tedavi et" protokolleri, yüksek dereceli kolposkopik görünümlü bir lezyon varsa yapılan bir eksizyon işlemi ile değerlendirme ve tedaviden oluşur.

CIN 1 Yönetimi

CIN 1'li kadınların yönetimi önceki sitolojiye bağlıdır. CIN 1, düşük dereceli sitolojik bulgular (belirsiz önemi olan atipik skuamöz hücreler [ASC-US] veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar [LSIL]) sonrası tespit edilirse, takipilerinde CIN 1 iki yıl veya daha fazla süreyle devam etmediği sürece gözlem önerilmemektedir.

CIN 1'li kadınların yönetimi önceki sitolojiye bağlıdır. CIN 1, düşük dereceli sitolojik bulgular (belirsiz önemi olan atipik skuamöz hücreler [ASC-US] veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar [LSIL]) öncesi geldiğinde, CIN 1 iki yıl üzeri persiste olmadıkça hastaya gözlem önerilmektedir. İki yılın üzerinde hastaya tedavi önerilmektedir.

CIN 1 histolojik tanısı öncesinde sitolojik bulguları HSIL veya ASC-H olan hastalarda preinvaziv hastalık veya kanser tanısı alması ihtimali yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda yakın takip veya hemen tedavi düşünülmelidir.

CIN 1 çoğu kadında regrese olacaktır. CIN 1 olan 680 kadında yapılan retrospektif bir çalışmada, altıncı ayda, %49'u negatif, %35'inde persistan CIN 1 ve %7'si yüksek dereceli lezyonlar; 12. ayda, altı ayda negatif sonuç elde eden hastalar arasında %80'i negatif, %17'sinde düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar izlenmiş; ve 12. ayda, altı ayda persistan CIN 1 olan hastaların %50'si negatif, %46'sında düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar izlenmiştir (108).

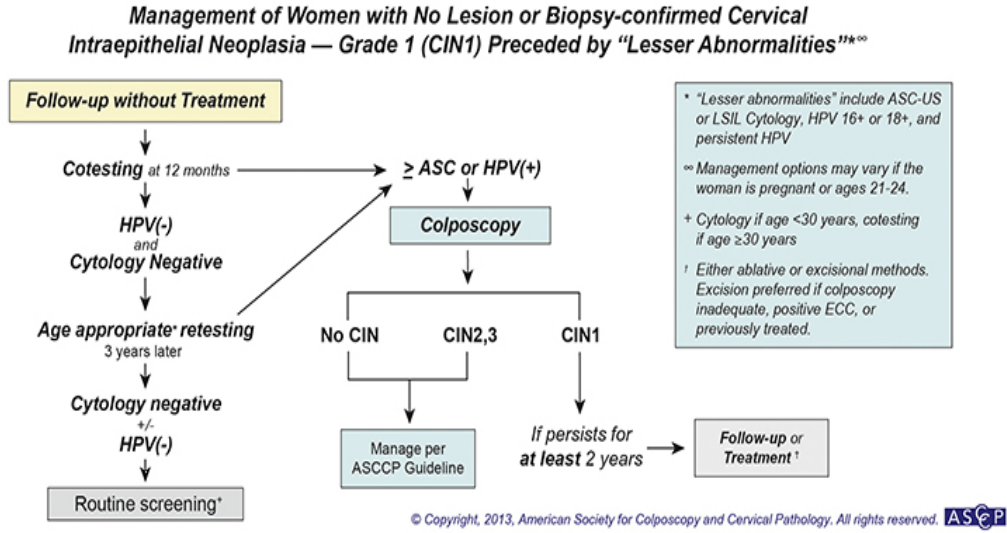
25 yaş ve üstü kadınlar - Daha az anormalliğin görüldüğü 25 yaş ve üstü CIN 1 olan kadınlar aşağıdaki şekilde yönetilmektedir (62, 67).

- HPV / sitoloji co-test 12. ayda yapılmalıdır.
- Co-test sonuçları normal sitoloji ve HPV negatifse yaşa uygun serviks kanseri tarama testleri üç yıl içinde tekrarlanmalıdır. Sonuçlar tekrar normal sitoloji ve HPV negatif ise (HPV testi yapılsa), hasta rutin taramaya yeniden başlayabilir.
- Eğer co-test sonuçlarından herhangi biri bozuk çıkarsa; anormal sitoloji (ASC-US veya daha ciddi bir anormallik) veya HPV pozitif ise, kolposkopi yapılmalıdır.

Herhangi bir lezyon bulunamazsa, hasta bu algoritma (Şekil 18) kullanılarak takip edilmelidir.

CIN 1 bulunursa ve en az iki yıl devam ederse, hasta bu algoritma (Şekil 18) kullanılarak takip edilmeli veya servikal ablasyon veya tanı eksizyonel işlemi ile tedavi edilmelidir. Ekstraksiyon aşağıdaki durumlarda tercih edilir: yetersiz kolposkopi, pozitif endoservikal örnekleme veya daha önce CIN tedavisi.

Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia—Grade 1 (CIN1) Preceded by "Lesser Abnormalities"



Reprinted from: *The Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 17, Number 5, with the permission of ASCCP ©

Şekil 18. Lezyonu olmayan veya CIN 1 tanılı hastaların yönetimi

21-24 yaş arası kadınlar – CIN 1 öncesi ASCUS veya LSIL sitolojili 21-24 yaş arasındaki kadınlar (62, 67):

- Sitoloji 12 ayda tekrarlanmalıdır.
- Eğer sonuç negatif ise, ASC-US veya LSIL, sitoloji tekrar 12 ayda tekrar edilmelidir. Sitoloji yine negatif ise, hasta rutin taramaya yeniden başlayabilir. 24 aylık izlemde sitolojik bir anormallik varsa kolposkopi yapılmalıdır.
- Eğer tekrarlanan sitoloji sonuçları 12 aylık takipte ASC-H veya HSIL ise, kolposkopi uygulanmalıdır.

ASC-H ve HSIL'e ek olarak, atipik glandüler hücrelerin öncülüğünde CIN 1, yüksek dereceli hastalık riski ile de ilişkilendirilir.

25 ve üstü yaştaki kadınlar - CIN 1 öncesi ASC-H veya HSIL olan 25 yaş üstü (veya lezyon yok) olan kadınlar aşağıdaki şekilde yönetilmektedir (62, 67):

- Hastalar üç şekilde yönetilebilir:

- 12 ve 24 ayda HPV / sitoloji co-test - Her iki ziyarette de co-test negatif ise, yaşa uygun serviks kanseri tarama testleri üç yıl içinde tekrarlanmalıdır. Co-test sonuçları, HPV pozitif ise veya herhangi bir sitolojik anormallik mevcutsa (HSIL hariç) kolposkopi uygulanmalıdır. Sitoloji sonucu HSIL çıkarsa, diagnostik eksizyonel prosedür uygulanmalıdır.

- Alternatif olarak, diagnostik eksizyonel prosedür daha fazla test yapılmaksızın yapılabilir.

- Alternatif olarak, sitolojik, histolojik ve kolposkopik bulguların gözden geçirilmesi ile sonuçlar uygun şekilde yönetilmelidir.

ASC-H veya HSIL ile servikal sitoloji, ardından CIN 1 histolojik tanısı ile takip edildiğinde kolposkopi ve biyopsi ile altta yatan yüksek dereceli bir lezyonun gözden kaçırıldığı kaygısı vardır. Bu nedenle, eksizyonel teşhis yöntemi geleneksel olarak tavsiye edilmiştir. Eksizyonel prosedürlerle ilişkili obstetrik riskler bulunduğu, gözlem mantıklı bir alternatif olarak düşünülür. Eksizyonel prosedür veya gözlem seçimi hastanın tercihlerini, takibe uyma yeteneğini ve gelecek doğurma planlarını dikkate alarak uygulanmalıdır.

21-24 yaş arasındaki kadınlar – CIN 1 öncesi ASC-H veya HSIL olan 21 ila 24 yaş arasındaki kadınlar aşağıdaki şekilde yönetilmektedir (62, 67):

- Sitoloji ve kolposkopi ile altı ayda bir olmak üzere iki yıla kadar gözlem önerilir. Sonuçlar şu şekilde yönetilmelidir:

- İki ardışık negatif sitoloji sonucu ve yüksek dereceli kolposkopik anormallik yoksa hasta rutin taramaya devam edebilir.

- Sitolojide HSIL veya bir yıl süreyle devam eden yüksek dereceli kolposkopik lezyon mevcut ise kolposkopik biyopsi yapılmalıdır. CIN 2,3 varsa, hasta uygun şekilde yönetilmelidir. CIN 2,3 mevcut değilse sitoloji ve kolposkopi ile gözlem devam etmelidir.

- 24 ay süresince takiplerde sitolojide persistan HSIL ancak hastada CIN 2 veya CIN 3 yok ise diagnostik eksizyonel prosedür uygulanmalıdır.

Bu algoritmalarda "yüksek dereceli kolposkopik anormallik" ve "yüksek dereceli kolposkopik lezyon" terimleri, kolposkopi lezyonunun biyopside doğrulanmayan görsel görünümünü ifade eder.

CIN 2 ve CIN 3 Yönetimi

CIN 2 ve 3 aynı şekilde yönetilir, çünkü aralarında histolojik olarak ayırım yapabilmek çok zordur (62, 67). Hem CIN 2 hem de 3'ün progresyonu açısından yüksek risk olduğundan hemen tedavi planlanmalıdır. Sadece gebe kadınlarda ve gebelik düşünülen kadınlarda ileride oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı tedaviden ziyade gözlem düşünülebilir.

CIN 2 tedavi edilmediğinde lezyonların% 40-58'i regrese olacak, % 22'si CIN 3'e ve% 5'i invaziv kansere ilerleyecektir (89, 90).

CIN 3 için tahmini spontan regresyon oranı yüzde 32-47, tedavi edilmediğinde ise yüzde 12-40 gelişen invaziv kansere dönüşür (79).

Yönetim: CIN 2,3 olan kadınlar, genç kadınlar ve hamile kadınlar hariç olmak üzere aşağıdaki şekilde yönetilmektedir (62, 67).

- Yeterli kolposkopi (tüm skuamokolumnar kavşak dış servikal os çevresinde çevresel olarak görünür) - Servikal transformasyon bölgesinin eksizyonu veya ablasyonu yapılabilir.

- Yetersiz kolposkopi veya rekürren CIN 2,3 veya endoservikal örnekleme, CIN 2,3 veya derecelendirilmemiş CIN izlendiğinde - Eksizyonel bir prosedür uygulanmalıdır.

Reproduktif dönemde olan genç kadınlarda CIN 2,3 aşağıdaki gibi yönetilmektedir (62, 67).

Kolposkopi yeterli ise tedavi veya gözlem kabul edilebilir. Eğer histoloji CIN 2 ise gözlem tercih edilir, CIN 3 mevcutsa veya kolposkopi yetersiz ise, tedavi tercih edilir.

- Gözlem, 12 ay boyunca her altı ayda bir sitoloji ve kolposkopi içerir.

Sitoloji ve kolposkopi iki ziyaret için negatif ise, bir yıl sonra HPV ve sitoloji co-test yapılması gerekir. Co-test negatif ise, co-test üç yıl içinde tekrarlanmalıdır. 2 veya 5 yıl içerisinde co-test anormal olursa kolposkopi uygulanmalıdır.

Lezyonun kolposkopik görünümü bozulursa ya da yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) sitolojisi veya yüksek dereceli kolposkopik lezyon bir yıl devam ederse, tekrar biyopsinin yapılması önerilir.

CIN 2,3, 24 ay devam ediyorsa, tedavi tercih edilen yaklaşımdır.

- Alternatif olarak, hasta servikal transformasyon bölgesinin eksizyonu veya ablasyonu ile tedavi edilebilir.

CIN 2,3 olan gebe kadınlarda invaziv hastalık şüphesi yoksa takip için iki seçenek vardır (91):

Hamilelik sırasında sitoloji ve kolposkopi ile tekrar 12 haftadan kısa aralıklarla olmamak üzere yapılmalıdır. Bir biyopsi ancak lezyonun görünümü kötüleşirse veya sitoloji invaziv hastalığı öngörmüşse tekrarlanabilir. Gebeliği riske sokabileceği için, küretetaj ve endometriyal örnekleme ile endoservikal örnekleme yapılmamalıdır.

Alternatif olarak, yeniden değerlendirme, doğumdan altı hafta sonraya ertelenebilir.

İmmüsuprese Kadınlar - İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu da dahil olmak üzere immünosupressif koşullardaki kadınlarda serviks kanseri tarama anormallikleri (sitoloji veya HPV testi), immünokompetan kadınlarla aynı şekilde yönetilmelidir (62).

2.6.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Tedavisi

CIN tedavisinin temeli, serviksin eksizyonu veya ablasyonudur. Histerektomi, eksizyon veya ablasyon ile tam olarak tedavi edilmeyen kadınlar için bir seçenektir.

CIN 1 olan kadınlar için takip gerekir. CIN 1 tanısı en az iki yıl persiste kalan kadınlarda takip etmeye devam edilebilir veya tedavi planlanabilir. Tedavi gören CIN 1'e sahip kadınlar için konizasyon veya ablasyon yerine loop elektrocerrahi eksizyonu (LEEP) önerilmektedir (92).

Yeterli kolposkopi ile beraber CIN 2,3 tanısı olan çoğu kadın için ablasyon yerine eksizyonla tedavi önerilmektedir. Yetersiz kolposkopi, tekrarlayan CIN 2,3 veya CIN 2,3 ile endoservikal örnekleme ile CIN 2,3 olan kadınlar için ablasyon yerine eksizyonu önerilmektedir.

Histerektomi CIN için birinci seçenek değildir. Histerektomi, yalnızca konizasyon cerrahi sınırı pozitif olan, doğum yapmış olan kadınlarda makul bir seçenektir (93).

Servikal tedaviler (eksizyon veya ablasyon), tedaviden sonraki ilk sekiz yılda servikal invaziv kanser riskini %95 azaltır. Çoğu nüks ilk iki yıl içerisinde gerçekleşir ancak risk 20 yıla kadar devam edebilir (94).

Eksizyon veya ablasyon ile tedavi sonrası, CIN 2,3'li kadınlar, 12 ve 24 ay içinde HPV testi ve servikal sitoloji co-test ile takip edilmelidir. Konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitif olan hastalar kalıcı hastalık riski altı kat daha fazladır (95).

HPV aşısı için aday olan kadınlar ve kızlar için aşı, hastanın henüz maruz kalmadığı viral türlere karşı koruyabileceğinden, CIN tanısı kontrendikasyon değildir.

2.7. Servikal Kanser

Serviks kanseri Amerika Birleşik Devletler kayıtlarında üçüncü en sık jinekolojik kanser olarak sayılmaktadır. Dünya çapında servikal kanser önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Sağlık bakım kaynaklarının kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser kadınlarda kanser ölümleri içerisinde ikinci sıradadır. Servikal kanser önlenebilir olduğundan, jinekologlar ve kadınlara primer sağlık bakımı sağlayan diğerlerinin aşılama programları, tarama teknikleri, tanı işlemleri, servikal kanser için risk faktörleri ve preinvaziv hastalığın yönetimine aşına olmaları zorunludur (3).

2.7.1. Yaş Dağılımı

2012 yılında dünya çapında servikal kanser gelişimi ve servikal kanser mortalitesinin 74 yaşına göre kümülatif riskleri gelişmiş ülkeler % 0.9 insidans / 0.3 mortalite ve gelişmekte olan ülkelerde % 1.6 / 0.9 şeklinde hesaplanmıştır (96).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar için servikal kanser gelişimi için 2000-2004 yıllarına ait yaşam boyu risk% 0.76'dır (84). 2000 yılından 2004 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri tanısında ortalama yaş 48 idi. Olguların yalnızca yüzde 5.7'si 85 yaş ve üstü kadınlarda teşhis edildi. 2000'den 2004'e kadar, Birleşik Devletler'de 20 yaşın altındaki kız çocuklarında serviks kanseri insidansı, 100.000'de 0.1 iken, 20-24 yaş arasındaki kadınlarda 100.000'de 1.5 ve 30-85 yaş aralığındaki kadınlarda ise 100.000'de 11.0 ila 15.8 arasında tespit edilmiştir.

2.7.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Servikal kanser uzun bir preinvaziv evresi olması, günümüzde servikal sitoloji tarama programlarının mümkün olması nedeni ile önlenebilir bir hastalık olarak kabul edilir. Hastalığın önlenebilir doğasına karşın, 2011'de Birleşik Devletler 'de 4290'ı ölümle sonuçlanan 12710 izlenmiştir (97)(4). Yaşam boyunca servikal kanser gelişme olasılığı 1:128'dir. Birleşik Devletler 'de tarama programları iyi benimsenmiş olmasına rağmen, servikal kanserlerin % 30'unun hiç Pap testi yaptırmamış kadınlarda meydana gelebileceği tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 60 lara ulaşır . Yine de invaziv hastalığın dünya çapında insidansı azalmakta ve servikal kanser daha iyi

sağkalım oranlarına sebep olacak şekilde erken tanınmaktadır (97) . Birleşik Devletler 'de servikal kanser için ortalama yaşı 47'dir ve 35-39 yaş ile 60-64 yaşlar arası piklerle vakaların dağılımı bimodaldir.

Servikal kanser için birçok risk faktörü vardır: ilk cinsel ilişkide genç yaş (16'dan küçük), çok sayıda seksüel partner, sigara içmek, ırk, yüksek parite, düşük sosyoekonomik durum ve kronik immun supresyondur. Serviksin skuamöz hücreli kanserinden farklı olarak, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında serviks adenokarsinomu riski anlamlı değildir (85). Oral kontraseptif kullanımıyla ilişkisi tartışılmıştır. Bazı araştırmacılar oral kontraseptif kullanımının servikal glandüler anomali insidansını arttırabileceğini ileri sürdüler ancak bu hipotez diğer çalışmalarla desteklenmedi. Bu risk faktörlerinin çoğu seksüel aktiviteye ve seksüel yolla bulaşan hastalıklara maruziyetle bağlantılıdır (85, 98). Herpes virüsle enfeksiyonun servikal kanserde tetikleyici olduğu düşünüldü. Ancak herpes virüs ve Klamidya trokamatisin daha çok kofaktör olarak rol aldığı, human papillomavirus (HPV) ile enfeksiyonun servikal kanser gelişiminde nedensel ajan olduğu saptandı. İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) nün servikal kanserdeki rolü immün supresyon aracılığı ileidir. Serviks kanseri, sünnet edilen erkeklerin cinsel partnerlerinde daha az görülmektedir (98).

Servikal displazi ve karsinogeneizde tetikleyici olay HPV ile enfeksiyondur. HPV enfeksiyonu, skuamoz servikal kanserli kadınlarda %99,7'a ulaşan oranda saptanmıştır. HPV serviksin hem skuamoz hem de adenokanserinde nedensel ajandır fakat bu tümörler farklı karsinojenik yollara sahip olabilir (99) 30'u alt genital sistemi etkileyebilen 100'den fazla farklı HPV tipi vardır. 14 yüksek riskli HPV subtipi vardır; iki yüksek riskli subtip 16 ve 18 servikal karsinomların %62'sine ulaşan oranlarda bulunur. HPV'nin hücresel büyüme ve diferansiasyonu etkileme mekanizması viral E6 ve E7 proteinlerinin sırasıyla p53 ve Rb tümör süpresör genleri ile etkileşimi aracılığı ileidir. P53'ün inhibisyonu normalde DNA hasarı varlığında oluşan hücre siklusu arresti ve selüler apoptozu önler diğer taraftan Rb inhibisyonu upregüle hücre proliferasyonu ile sonuçlanan transkripsiyon faktör E2F' yi bozar (100). Her iki basamakta servikal epitel hücrelerinin malign transformasyonu için gereklidir.

2.7.3. Genetik

Servikal kanser için genetik bir temel üzerinde iyi bilinen bir model yoktur. Popülasyon çalışmaları, ailelerde serviks kanseri insidansının arttığını göstermiştir.

Geçmişte, bu tür ailesel kümelenme, paylaşılan çevresel maruz kalmalara ve risk faktörlerine bağlandı. Bununla birlikte, tam ve yarı kardeşleri karşılaştıran daha sonraki veriler, kalıtsal risk faktörlerinin paylaşılan çevresel bileşenlerden çok daha fazla olduğu sonucuna varmıştır. Bir örnek olarak, serviks kanseri veya ön kanserli 9000'in üzerinde kardeş veya yarı kardeşten oluşan bir İsveç araştırması, vakaların% 64'ünü genetik,% 36'sını ise çevresel nedenlere bağlanmıştır (101).

2.7.4. Patogenez

İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal neoplazinin gelişiminde merkezi bir noktadır ve serviks kanserlerinin yüzde 99.7'sinde tespit edilebilir (85).

Servikal kanser gelişiminde dört basamak vardır:

- Metaplastik epitelin servikal transformasyon zonundaki onkojenik HPV enfeksiyonu,
- HPV enfeksiyonunun persistansı
- Persistan viral enfeksiyonda epitel hücre klonunun prekanseröz lezyona ilerlemesi
- Bazal membran yoluyla karsinom ve invazyonun gelişimi

2.7.5. Histopatoloji

Servikal kanserin histopatolojik tipleri tabloda listelenmiştir (Tablo 5) . Birleşik Devletlerde 2001'den 2004'e kadar, histolojik tiplerin dağılımı (102) :

- Skuamöz hücreli karsinom - yüzde 69
- Adenokarsinoma (adenoskuamoz dahil) - yüzde 25
- Diğer histoloji - yüzde 6

Tablo 5. Serviks kanseri histopatolojik tipleri

A. Skuamoz hücreli karsinom
Büyük hücreli, keratinize skuamoz hücreli karsinom
Büyük hücreli, nonkeratinize skuamoz hücreli karsinom
Verrükoz karsinom
Papiller skuamoz ve transizyonel hücreli karsinom
Lenfoepitelyomaya benzeyen karsinom
B. Adenokarsinom
Müsinöz, endoservikal varyant
Müsinöz, intestinal tip, taşlı yüzük hücreli varyant
Müsinöz, adenoma malignum
Müsinöz, villoglandüler adenokarsinom (iyi diferansiye)
Endometrioid tip
Clear cell tip
Papiller seröz tip
Mezonefrik tip
C. Adenoskuamoz karsinom
D. Adeneoid kistik karsinom
E. Nöroendokrin(karsinoid, küçük hücreli, büyük hücreli)
F. Undiferansiye karsinom
G. Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler

İnvaziv servikal adenokarsinom ve onun varyantlarının görülme sıklığı özellikle son yıllarda, özellikle genç kadınlarda dramatik olarak artmıştır (103, 104). Aslında, son 35 yılda, yeni teşhis edilen servikal kanser hastalarında adenokarsinoma % 32 ve adenoskuamöz histolojide % 16 artış olmuştur (105). Adenokarsinoma ile skuamöz hücreli karsinomadan daha fazla ilişkili spesifik HPV-16 ve 18 varyantların prevalansının artması, hem eksojen (hormonal doğum kontrolü, menopoz sonrası östrojen tedavisi hem de endojen estrojenlere (örn. Obezite) maruz kalma ve ekzojen). Başka bir hipotez servikal sitoloji taramasının skuamöz karsinomu in situ daha iyi algılayabileceği ve adenokarsinomu in situ yu endoservikal kanalda bulunduğundan örneklemenin zor olabileceği ve gözden kaçabileceği hipotezidir.

Adenoskuamöz tümörler glandüler ve skuamöz diferansiyasyon gösterirler. Skuamöz hücreli kanserler veya adenokarsinomlardan daha kötü prognozlu olabilirler.

2.7.6. Yayılma Şekli

Servikal kanser doğrudan genişleme veya lenfatik veya hematojen yayılım yoluyla yayılabilir. Direkt yayılım uterin korpus, vajina, parametrium, peritoneal boşluk, mesane veya rektuma olabilir. Serviks kanserinin doğrudan yayılımı ile overlerin tutulumu nadirdir; over metastazi, skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık yüzde 0,5'inde ve adenokarsinomların yüzde 1,7'sinde görülür. Hematojen yayılım için en yaygın bölgeler akciğerler, karaciğer ve kemiktir; bağırsak, adrenal bezler, dalak ve beyin daha az sıklıkta etkilenen organlardır.

Tarihsel olarak servikal kanserli kadınlarda obturator lenf düğümlerinin nodal metastazların en sık görülen yeri olduğu düşünülmektedir (106). Lenfatik yayılımın pelvik yan duvar üzerindeki lenf düğümlerinden common iliyak ve daha sonra da paraaortik gruba ilerlediği düşünülmüştür. Bununla birlikte, sentinel lenf nodu haritalama tekniğini kullananlar da dahil olmak üzere daha sonraki çalışmalar, pelvik lenf nodu gruplarının herhangi birinin ve hatta paraaortik lenf düğümlerinin ilk drene lenf nodu olabileceğini ve nodal metastazın ilk yeri olabileceğini vurgulamaktadır (107, 108). Bu, radikal histerektomi ve total lenfadenektomiyle saptanan tekli (bir veya iki) pozitif lenf düğümleri olan serviks kanseri olan kadınları değerlendiren büyük retrospektif bir çalışmada (n = 619) gösterilmiştir (108). Nodal metastaz yerlerinin dağılımı: eksternal iliyak (% 43), obturator (% 26), parametrial (% 21), ortak iliak (% 7), presakral (% 1) ve paraaortik (% 1) olarak izlenmiştir.

Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu (FIGO) evreleme sistemine göre pelvik lenf nodu metastazı riski, invazyonun artması ile birlikte artmaktadır.

- Evre IA1 - % 0,6
- Evre IA2 - % 7

Paraaortik nodal tutulum riski, lokal hastalık yaygınlığı arttıkça artar:

- Evre IB - % 8
- Evre IIA - % 12
- Evre IIB - % 29
- Evre IIIA - % 17
- Evre IIIB - % 27
- Evre IVA - % 47

2.7.7. Klinik Belirtiler

Erken serviks kanseri sıklıkla asemptomatiktir ve bu nedenle servikal kanser taraması erken tanı için çok değerlidir (108). En sık görülen semptomlar;

- Düzensiz veya ağır vajinal kanama
- Postkoital kanama

Bazı kadınlar sulu, mukoid veya pürülan ve kötü kokulu bir vajinal akıntı ile başvururlar. Bu, nonspesifik bir bulgudur ve vajinit veya servisitte de görülebilir.

Gelişmiş hastalık, alt ekstremitte posterior yüzü boyunca yayılabilen pelvik veya bel ağrısı ile ortaya çıkabilir. Basınca bağlı bağırsak veya idrar yolu semptomları, hematüri, hematokezya veya nadir olarak idrar veya dışkıının vajinal pasajı izlenebilir.

Asemptomatik kadınlarda serviks kanseri, serviks kanseri taramasının sonucu olarak veya pelvik muayene sırasında bir kitle tespiti ile tanı konulabilir. İnvaziv kanser varlığında Pap testler için yanlış negatiflik oranı % 50'ye varmaktadır, bu yüzden negatif bir pap test sonucu semptomatik hastada asla güvenilir olmamalıdır.

Başlangıçta servikal kanseri olma şüphesi olan tüm kadınların metastatik hastalık varlığını dışlayacak supraklavikular, axillar ve inguino-femoral lenf nodlarının değerlendirilmesini içeren genel fizik muayenesi olmalıdır. Pelvik muayenede vajinaya bir spekulum yerleştirilir ve şüpheli alanlar için serviks muayene edilir. Vajinal forniksler ayrıca dikkatle muayene edilmelidir. İnvaziv kanserle serviks genellikle sert ve genişlemiştir ve bu özellikler dijital muayene ile teyit edilmelidir. Rektal muayene

özellikle endoservikal karsinomu olan hastalarda servikal kıvam ve boyutu belirlemeye yardımcıdır. Eğer vajinal forniksler menopozal değişikliklere veya hastalığın yayılımına bağlı oblitere olmuşsa rektal muayene servikal boyutu belirlemede tek yoldur. Hastalığın parametrial yayılımı en iyi rektal muayenede serviksin arkasında nodularite bulunması ile saptanır.

Belirgin tümör mevcudiyetinde, tanı için genellikle servikal biyopsi yeterlidir. Eğer belirgin hastalığı yoksa servikal biyopsi ve endoservikal küretajı içeren kolposkopik değerlendirme şarttır. Eğer adenokarsinomlu bir vakada olabildiği gibi sonuçta tanı kolposkopi ve direkt biyopsiler ile konulamazsa servikal konizasyon gerekebilir.

Serviks kanserinin ayırıcı tanısı, düzensiz veya ağır vajinal kanama, vajinal akıntı veya görünür servikal lezyona neden olan diğer durumları içermektedir.

Genital trakt kanaması ve vajinal akıntı çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Serviks kanserinin en spesifik bulgusu olan postkoital kanama servisit nedeni olabilir. Servikal kanseri taklit edebilen benign durumlar arasında Naboth kistleri, mezonefrik kistler, servikal ekтроpiyon, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla ilişkili ülserler, inflamasyon sonucu oluşan reaktif glandüler değişiklikler ve endometriozis sayılabilir.

3. MATERYAL VE METOD

AMAÇ

Bu çalışma Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.03.2017 tarih ve 129 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızdaki amaç üniversite hastanemiz jinekoloji polikliniğine başvuran hastalarda retrospektif olarak HPV ve HPV tiplerinin prevalanslarını tespit etmek, ayrıca sitoloji, HPVDNA testi, co-testin premenopozal ve postmenopozal hastalarda etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışma Şubat 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği, Jinekoloji polikliniğine başvuran 30 yaş ve üzeri 10152 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirilmiştir. Değerlendirilen hastalardan daha öncesinde herhangi bir nedenle histerektomi olmuş, servikal invaziv hastalık öyküsü olanlar ve mevcut gebeliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

HPV testi bakılan hasta sayısı 4871 olarak tespit edilmiştir. Tarama esnasında hastalar premenopoz ve postmenopoz olarak gruplandırılarak, premenopozal hastaların sayısı 2972 ve postmenopozal olan hastaların sayısı 1899 olarak belirlenmiştir. Her iki grupta ve toplam olarak HPV prevalansları hesaplanarak, kolposkopik biyopsi sonuçları incelenerek CIN1 ve üzeri lezyonlara göre smear, HPV testi ve co-teste göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 12.0 kullanılmıştır.

Hastanemizde HPV taraması için BD Viper LT System isimli kullanılmaktadır. Bu sistem PCR yöntemi ile çalışmaktadır. Smear testi için ise sıvı bazlı ince tabaka sitoloji yöntemi kullanılmaktadır. Cytobrush fırça ile alınan örnek bir sıvı fiksatif çözeltiliye yerleştirilerek, santrifüj işleminden sonra sıvı sitoloji laboratuvarı tarafından sıvı içerisinde bulunan hücreler bir filtre üzerine sıkıştırılarak ve daha sonra tek katmanlı bir cam slayt üzerine kaplanmaktadır.

Hastanemizde kolposkopi için ise Carl Zeiss marka cihaz kullanılmaktadır. Vajen ve serviks steril distile su ile temizlendikten sonra çıplak gözle ve büyütülerek serviks incelenmektedir. İşlemi takiben serviks %3'lük asetik asit uygulanarak atipik damarlanmaları daha iyi görmek için yeşil filtre özelliği kullanılmaktadır ve anormal

izlenen alanlardan biyopsi forsepsi ile biyopsi alınmaktadır. Sonrasında lügol solüsyonu sonrası anormal izlenen alanlardan tekrar biyopsi alınmaktadır.

4. BULGULAR

Şubat 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 30-65 yaş arasındaki 10253 hasta servikal tarama için değerlendirildi. Bu hastaların 101 tanesi yetersiz veri nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi ve toplam 10152 hasta analiz edildi.

Tablo 6. Çalışmamızdaki yaş dağılımları

	n	Ortalama	S.sapma	Ortanca	Min	mak
Premenopoz	6194	38,4	4,9	38,0	30,0	55,0
Postmenopoz	3958	53,1	5,7	52,0	40,0	65,0
Total	10152	44,5	8,9	44,0	30,0	65,0

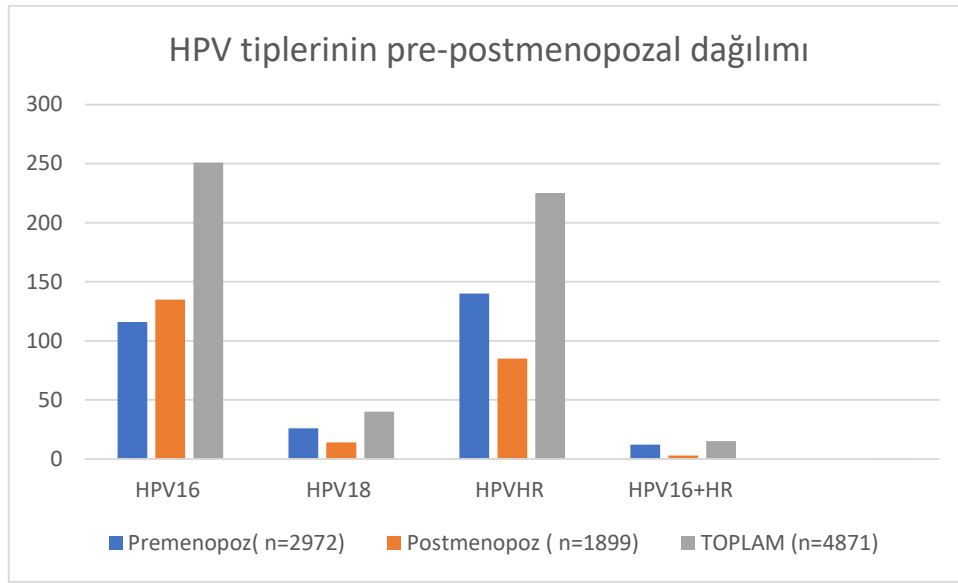
Olguların yaşları 30 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $44,5 \pm 8,90$ yıl şeklindedir. Premenopozal hastaların yaş aralığı 30-50 arasında olup ortalama $38,0 \pm 4,90$ yıl, postmenopozal hastaların yaş aralığı ise 40-65 yaş arasında olup ortalama $52,0 \pm 5,70$ yıl şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 7. Toplam HPV prevalansı, premenopoz ve postmenopoz tiplere göre prevalans dağılımı

	Premenopoz (n=2972)	Postmenopoz (n=1899)	TOPLAM (n=4871)
HPV16 (n=251)	116 (%3,9)	135 (%7,1)	% 5,1
HPV18 (n=40)	26 (%0,8)	14 (%0,7)	% 0,8
Yüksek riskli HPV (n=225)	140 (%4,7)	85 (%4,4)	% 4,6
HPV16+Yüksek riskli HPV (n=15)	12 (%0,4)	3 (%0,1)	% 0,3
TOPLAM	294 (%9,8)	237 (%12,4)	% 10,9

Taranan 10152 hastanın 4871 tanesine HPV testi uygulanmıştır. HPV testi bakılan 4871 hastada 2972 premenopozal ve 1899 postmenopozal hasta bulunmaktadır. Toplamda 531 HPV pozitifliği tespit edilmiş olup, toplam HPV prevalansı % 10,9 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda premenopozal HPV prevalansı %9,8 (n=294), postmenopozal HPV prevalansı ise %12,4 (n=237) olarak tespit edilmiştir.

HPV tiplerinin premenopoz ve postmenopoz da ayrı ayrı ve her iki grubun toplamı olarak prevalansları ise tabloda verilmiştir (Tablo 7).



Şekil 19. HPV tiplerinin pre ve postmenopozal dağılımı

Şekil 19'da tespit edilen HPV tiplerinin premenopozal ve postmenopozal hastalarda dağılımı incelenmiştir.

Yine yukarıdaki tabloyu özetlersek; HPV pozitifliği tespit edilen toplam 531 hastada HPV16 prevalansı %5,1 (n=251), HPV18 prevalansı %0,8 (n=40), yüksek riskli HPV prevalansı %4,6 (n=225), HPV16+yüksek riskli HPV prevalansı %0,3 (n=15) olarak tespit edilmiştir. Premenopozal ve postmenopozal hastalar ayrı ayrı ele alınmıştır (Tablo 7). HPV testi bakılan premenopozal hastalarda (n=2972) HPV16 prevalansı %3,9 (n=116), HPV18 prevalansı %0,8 (n=26), yüksek riskli HPV prevalansı %4,7 (n=140), HPV16+yüksek riskli HPV prevalansı %0,4 (n=12) ve toplam premenopozal HPV prevalansı %9,8 (n=294) olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda (n=1899) ise HPV16 prevalansı %7,1 (n=135), HPV18 prevalansı %0,7 (n=14), yüksek riskli HPV

prevelansı %4,4 (n=85), HPV16+yüksek riskli HPV prevelansı %0,1 (n=3) ve toplam postmenopozal HPV prevelansı %12,4 (n=237) olarak tespit edilmiştir. HPV16 prevelansı postmenopozal hastalarda premenopozal hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda HPV ve Smear testlerinin etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için kolposkopik biyopsi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde taranan 10152 hastanın 544 tanesine kolposkopik biyopsi uygulandığı tespit edilmiştir. Bu hastaların %58 'i (n=316) premenopozal, %42'si (n=228) postmenopozal olarak izlenmiştir.

Tablo 8. Kolposkopik biyopsi sonuçları

	Sayı	Yüzde
Biyopsi Sonucu		
Benign	367	%67,5
CIN 1	59	%10,8
CIN 2	26	%4,8
CIN 3	60	%11,0
Skuamoz hücreli karsinom	16	%2,9
Karsinoma insitu	8	%1,5
Endoservikal adenokarsinom	8	%1,5

Biyopsi sonucu benign çıkanların oranı %67,5 (n=367) olarak tespit edilmiştir. CIN1 çıkanların oranı %10,8 (n=59), CIN2 %4,8 (n=26), CIN3 %11 (n=60), skuamoz hücreli karsinom oranı %2,9 (n=16), karsinoma insitu oranı %1,5 (n=8) ve endoservikal adenokarsinom oranı da %1,5'tir (n=8) (Tablo 8).

Tablo 9. Kolposkopik biyopsi yapılan hastaların smear sonuçları

Smear Sonucu	Sayı	Yüzde
ASCUS	110	%20,2
LSIL	81	%14,9
HSIL	71	%13,1
ASC-H	28	%5,1
AGH-NOS	35	%6,4
Normal	219	%40,3

Smear sonucu normal olanların oranı %40,3 (n=219) iken ASCUS %20,2 (n=110) ile ilk sırada yer almaktadır. LSIL oranı %14,9 (n=81), HSIL oranı %13,1 (71), ASC-H oranı %5,1 (n=28) ve AGH-NOS oranı da %6,4'tür (n=35).

Tablo 10. CIN1 ve üzeri lezyon oranı

CIN 1 ve Üzeri	Sayı	Yüzde
Benign	367	%67,5
CIN 1 ve üzeri	177	%32,5

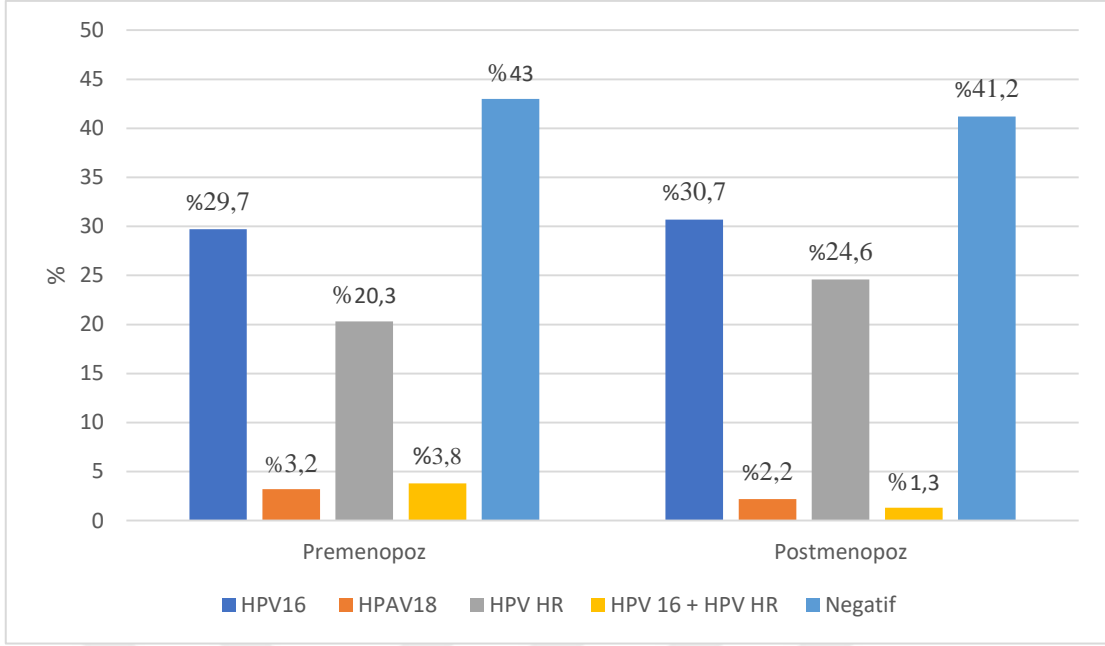
Kolposkopik biyopsi yapılan 544 hastanın biyopsi sonucu % 67,5 (n=367) benign , % 32,5 (n=177) oranında CIN1 ve üzeri lezyon olarak tespit edilmiştir.

Tablo 11. Kolposkopik biyopsi yapılan hastalarda HPV genotip dağılımı

	Premenopoz(n=316)	Postmenopoz (n=228)	Toplam
HPV16(n=164)	94 (%29,7)	70 (%30,7)	164(%30)
HPV18 (n=15)	10 (%3,2)	5 (%2,2)	15(%2,7)
HPV HR (n=120)	64 (%20,3)	56 (%24,6)	120(%22)
HPV16 + HPVHR(n=15)	12 (%3,8)	3 (%1,3)	15(%2,7)
Negatif (n=230)	136 (%43)	94 (%41,2)	230(%42)

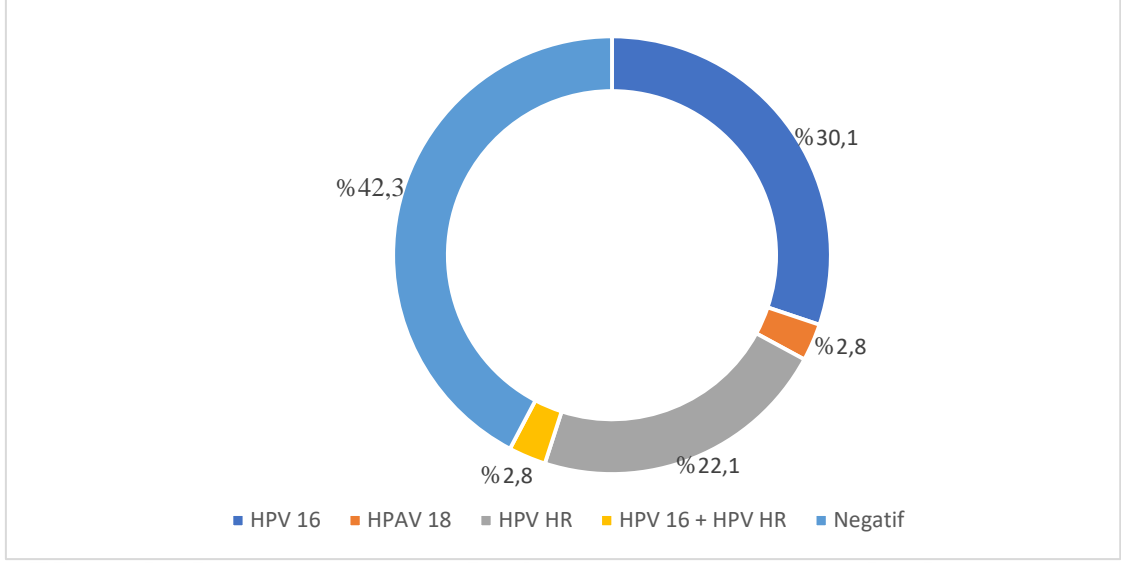
Kolposkopik biyopsi yapılan 544 hastanın %42'si (n=230) HPV testi negatif olan ancak smear anormalliği nedeni ile biyopsi yapılan hastalardı. Bu grupta toplam HPV prevalansı %58 olarak hesaplanmıştır. HPV testi pozitif olan 314 hastanın %47'sinde (n=164) HPV16 pozitifliği, %4,7'sinde (n=15) HPV18 pozitifliği, %38'inde yüksek riskli HPV pozitifliği ve %4,7'sinde HPV16+yüksek riskli HPV pozitifliği saptanmıştır.

Yukarıdaki Tablo 10 incelendiğinde %30 (n=164) HPV16 pozitifliği, %2,7 (n=15) HPV18 pozitifliği, %22 (n=120) yüksek riskli HPV pozitifliği, %2,7 (n=15) HPV16+yüksek riskli HPV pozitifliği ve %42 (n=230) HPV negatifliği tespit edilmiştir.



Şekil 20. Çalışmamızdaki premenopozal ve postmenopozal HPV genotipleri

Bu gruptaki premenopozal hastalarda (n=316); %29,7 (n=94) HPV16 pozitifliği, %3,2 (n=10) HPV18 pozitifliği, %20,3 (64) yüksek riskli HPV pozitifliği, %3,8 (n=12) HPV16+yüksek riskli HPV pozitifliği, %43 (n=136) HPV negatifliği tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda (n=228) ise %30,7 (n=70) HPV16 pozitifliği, %2,2 (n=5) HPV18 pozitifliği, %24,6 (56) yüksek riskli HPV pozitifliği, %1,3 (n=3) HPV16+yüksek riskli HPV pozitifliği, %41,2 (n=94) HPV negatifliği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde kolposkopik biyopsi yapılan premenopozal ve postmenopozal hastalarda HPV tiplerinin dağılımı benzerlik göstermektedir.



Şekil 21. Çalışmamızdaki Tüm hastalarda tespit edilen HPV genotipleri

Yukarıdaki grafikte ise kolposkopik biyopsi yapılmış olan 544 hastanın menopozal durumuna bakılmaksızın HPV genotip dağılımı bulunmaktadır (Şekil 21). HPV16 pozitifliği %30,1, HPV18 pozitifliği %2,8, yüksek riskli HPV pozitifliği %22,1, HPV16 ve yüksek riskli HPV pozitifliği %2,8 ve %42,3 HPV negatifliği tespit edilmiştir.

Tablo 12. CIN1 ve üzeri lezyonların premenopozal ve postmenopozal hastalarda dağılımı

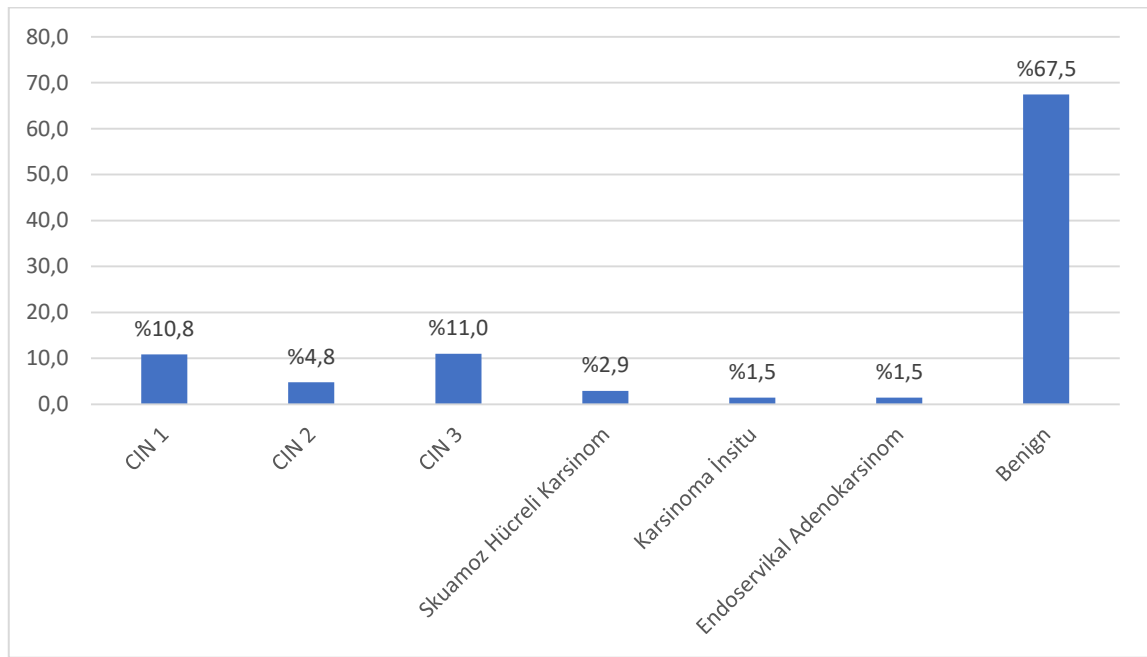
	Premenopoz (n=316)	Postmenopoz (n=228)
CIN 1 (n=59)	30 (%9,5)	29 (%12,7)
CIN 2 (n=26)	17 (%5,4)	9 (%3,9)
CIN 3 (n=60)	38 (%12)	22 (%9,6)
Skuamoz hücreli karsinom (n=16)	4 (%1,3)	12 (%5,3)
Karsinoma insitu (n=8)	5 (%1,6)	3 (%1,3)
Endoservikal adenokarsinom (n=8)	4 (%1,3)	4 (%1,8)
Benign (n=367)	218 (%69)	149 (%65,4)

Yukarıdaki tabloda CIN1 ve üzeri lezyonların premenopozal ve postmenopozal dağılımı incelenmiştir (Tablo 12). Premenopozal hastalarda (n=316) CIN1 %9,5 (n=30), CIN2 %5,4 (n=17), CIN3 %12 (n=38), karsinoma insitu %1,6 (n=5), skuamoz hücreli karsinom %1,3 (n=4), endoservikal adenokarsinom %1,3 (n=4) ve biyopsi sonucu negatiflik oranı %69 (n=218) olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda (n=228) ise; CIN1 %12,7 (n=29), CIN2 %3,9 (n=9), CIN3 %9,6 (n=22), karsinoma insitu %1,3

(n=3), skuamoz hücreli karsinom %5,3 (n=12), endoservikal adenokarsinom %1,8 (n=4) tespit edilmiştir. Biyopsi sonucu negatiflik oranı %65,4 (n=149) olarak tespit edilmiştir.

Premenopozal ve postmenopozal hastalar karşılaştırıldığında skuamoz hücreli karsinom görülme sıklığı postmenopozal hastalarda (%5,3) premenopozal hastalara (%1,3) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Aşağıdaki grafikte ise tüm hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları grafik halinde verilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Kolposkopik biyopsi sonuç grafiği

Tablo 13. CIN1 ve üzeri lezyonları olan hastaların postmenopozal ve premenopozal oranları

	Sayı	Yüzde
Premenopoz	98	%55,4
Postmenopoz	79	%44,6

Çalışmamızda kolposkopik biyopsi yapılan 544 hastada CIN1 ve üzeri lezyonu olan 177 hasta tespit edilmiştir. Yukarıdaki tabloda bu hastalarda premenopoz olan hastaların oranı %55,4 (n=98) iken postmenopoz olan hastaların oranı %44,6 (n=79) dir.

Tablo 14. CIN1 ve üzeri lezyon olan hastalarda postmenopozal ve premenopozal HPV pozitifliği

	Pozitif	Negatif	p
Premenopoz (n=98)	89 (%90,8)	9 (%9,2)	0,706
Postmenopoz (n=79)	73 (%92,4)	6 (%7,6)	
Toplam (n=177)	162(%91,5)	15 (%8,5)	

CIN1 ve üzeri lezyon olan premenopoz hastalarda HPV pozitifliği %90,8, postmenopozal hastalarda ise %92,4 HPV pozitifliği tespit edilmiştir. Buna göre CIN1 ve üzeri lezyon olan premenopozal ve postmenopozal hastalarda HPV pozitifliği açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,706$) (Tablo 14).

Tablo 15. HPV varlığı ile smear sonuçları arasındaki bağlantının incelenmesi

	Pozitif(n=162)	Negatif(n=15)	p
Anormal (n=146)	133 (%82,1)	13 (%86,7)	0,656
Normal (n=31)	29 (%17,9)	2 (%13,3)	

HPV sonucu pozitif çıkan 162 hastanın 133 tanesinin smear testi sonucu anormal iken HPV testi sonucu negatif çıkan 15 hastanın 13 tanesinin smear testi sonucu anormal çıkmıştır ($p=0,656$).

Tablo 16. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının HPV pozitiflikleri

	CIN1	CIN 2	CIN 3	SKUAMAZ HÜCRELİ KARSİNOM	KARSİNOMA İNSİTU	ENDOSERVİKAL ADENOKARSİNOM
HPV16	7	7	10	6	2	1
HPV18	1	3	0	0	0	1
Yüksek riskli HPV	12	0	5	1	0	0
HPV16+HPVHR	2	0	3	0	0	0
Negatif	2	0	1	0	0	2

Yukarıdaki tabloda kolposkopik biyopsi sonuçlarının HPV pozitiflikleri listelenmiştir (Tablo 16). CIN3 tespit edilen 19 hastanın 10 tanesinde HPV16 pozitifliği 5 tanesinde yüksek riskli HPV 3 tanesinde HPV16+yüksek riskli HPV pozitifliği, 1 tanesinde HPV negatif olarak tespit edilmiştir.

Skuamoz hücreli karsinom tespit edilen 7 hastanın 4 tanesinde HPV16 pozitifliği, 1 tanesinde ise yüksek riskli HPV pozitifliği tespit edilmiştir. Karsinoma insitu bulunan 2 hastada HPV16 pozitif olarak tespit edilmiştir. Endoservikal adenokarsinom tespit edilen 4 hastada 1 adet HPV16, 1 adet HPV18 ve 2 tanesinde ise HPV negatif tespit edilmiştir.

Tablo 17. Smear sonucuna göre hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

		CIN 1 ve üzeri	
Menopoz	Smear	Benign	CIN 1 ve üzeri
Premenopoz	Anormal	106 (%56,4)	82 (%43,6)
	Normal	112 (%87,5)	16 (%12,5)
Postmenopoz	Anormal	73 (%53,3)	64 (%46,7)
	Normal	76 (%83,5)	15 (%16,5)

Yukarıdaki tabloda smear sonuçlarına göre premenopozal ve postmenopozal hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları listelenmiştir ve bu sonuçlar üzerinden ise aşağıdaki tabloda hastaların premenopozal ve postmenopozal olarak ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 18. Smear testinin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

	Premenopoz	Postmenopoz
Duyarlılık	%74,8	%81,0
Özgüllük	%51,4	%51,0
PPD	%43,6	%46,7
NPD	%87,5	%83,5

Premenopozal olan hastalarda smear sonucuna göre CIN1 ve üzeri lezyonları tespit edebilmesine göre duyarlılığı %74,8 iken postmenopozal olanlarda %81 olarak elde edilmiştir. Özgüllük değeri her iki menopozal duruma göre de %51 olarak elde edilmiştir. PPD değer premenopozda olanlarda %43,6 iken postmenopozal olanlarda %46,7 elde edilmiştir. NPD değeri premenopozal hastalarda %87,5 iken postmenopozal hastalarda %83,5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 19. HPV testi sonucuna göre hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

		CIN 1 ve üzeri	
Menopoz	HPV	Benign	CIN 1 ve üzeri
Premenopoz	Pozitif	91 (%50,6)	89 (%49,4)
	Negatif	127 (%93,4)	9 (%6,6)
Postmenopoz	Pozitif	62 (%45,9)	73 (%54,1)
	Negatif	87 (%93,5)	6 (%6,5)

Yukarıdaki tabloda HPV sonuçlarına göre premenopozal ve postmenopozal hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları listelenmiştir ve bu sonuçlar üzerinden ise aşağıdaki tabloda hastalarda HPV testinin CIN1 ve üzeri testipitinde premenopozal ve postmenopozal olarak ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 20. HPV testinin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

	Premenopoz	Postmenopoz
Duyarlılık	%90,8	%92,4
Özgüllük	%58,3	%58,4
PPD	%49,4	%54,1
NPD	%93,4	%93,6

HPV testine göre premenopozal hastalarda duyarlılık %90,8 iken postmenopozal hastalarda %92,4 olarak elde edilmiştir. Özgüllük değeri her iki menopozal duruma göre de %58 olarak elde edilmiştir. PPD değeri premenopozal olanlarda %49,4 iken postmenopozal olanlarda %54,1 elde edilmiştir. NPD değeri premenopozda %93,4 iken postmenopozda %93,6 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak tüm değerlerde postmenopozal ve premenopozal olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 20).

HPV testinin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri smear testine göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir.

Çalışmamızda sonrasında co-test sonucuna göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplanmıştır.

Tablo 21. Co-test sonucuna göre hastaların biyopsi sonuçları

		CIN 1 ve üzeri	
Menopoz	HPV	Benign	CIN 1 ve üzeri
Premenopoz	Negatif	174 (%88,3)	23 (%11,7)
	Pozitif	44 (%37)	75 (%63)
Postmenopoz	Negatif	121 (%85,2)	21 (%14,8)
	Pozitif	28 (%32,6)	58 (%67,4)

Yukarıdaki tabloda smear ve HPV sonuçlarına göre premenopozal ve postmenopozal hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları listelenmiştir ve bu sonuçlar üzerinden ise aşağıdaki tabloda hastaların smear ve HPV sonuçlarına göre premenopozal ve postmenopozal olarak ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler hesaplanmıştır.

Tablo 22. Cotestin CIN1 ve üzeri lezyon tespitinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplanması

	Premenopoz	Postmenopoz
Duyarlılık	%97,9	%100
Özgüllük	%28,8	%28,2
PPD	%38,6	%42,5
NPD	%97,0	%100

Premenopozal hastalarda duyarlılık %97,9 iken postmenopozal hastalarda %100 olarak elde edilmiştir. Özgüllük değeri premenopozal %28,8 iken postmenopozal %28,2

olarak elde edilmiştir. PPD değeri premenopozal olanlarda %38,6 iken postmenopozal olanlarda %42,5 elde edilmiştir. NPD değeri premenopozda %97,0 iken postmenopozda %100'dir. Yine aynı şekilde premenopozal ve postmenopozal hastalarda her iki test birlikte kullanıldığında değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Co-test kullanıldığında HPV testine göre co-test duyarlılığı daha yüksek izlenmesine rağmen özgüllüğü anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 23. Primer Hpv testi, smear ve co-test duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD sonuçları

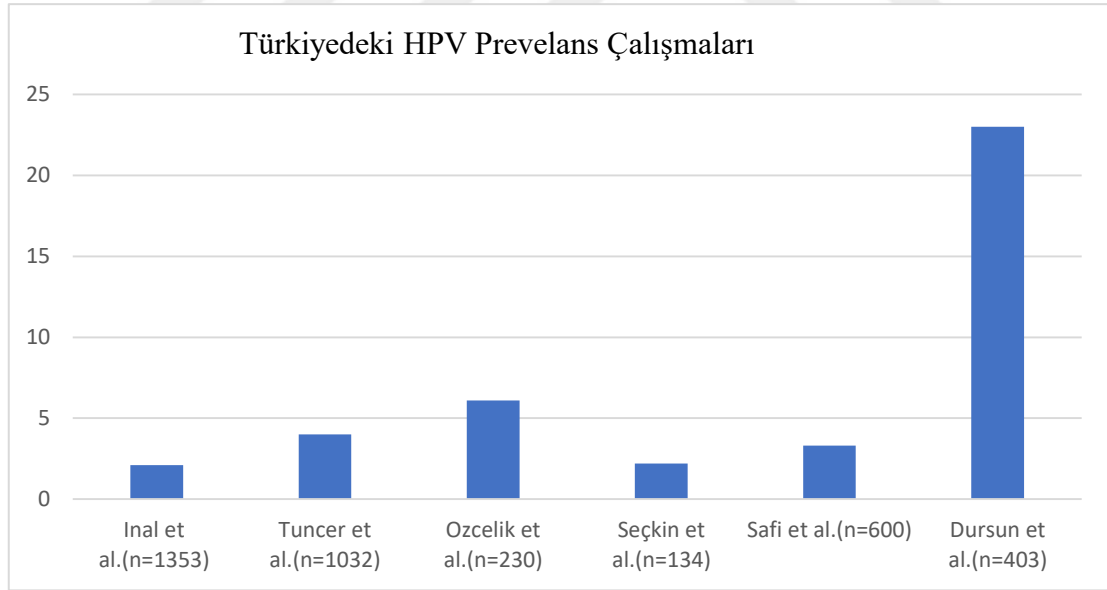
	Primer HPV testi		Smear		Co-test	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Duyarlılık	%90,8	%92,4	%74,8	%81	%97,9	%100
Özgüllük	%58,3	%58,3	%51,4	%51	%28,8	%28,2
PPD	%49,4	%54,1	%43,6	%46,7	%38,6	%42,5
NPD	%93,4	%93,6	%87,5	%83,5	%97	%100

CIN1 ve üzeri lezyonların tespitinde primer HPV testi duyarlılık ve özgüllüğü smear testine göre daha yüksek bulunmuştur. Coteste göre ise primer HPV testi duyarlılığı daha düşük ancak özgüllüğü anlamlı derecede yüksektir.

5. TARTIŞMA

Yüksek riskli veya onkogenik HPV tipleri, kadınlarda ve erkeklerde anogenital ve orofarengeal kanserlere neden olan ajanlardır ve HPV 'nin dünya genelindeki kanserlerin %5,2 sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. HPV ilişkili kanserler arasında HPV DNA sının PCR ile tespit edilmeye başlanmasından sonra serviks kanseri olan hastaların tümünde HPV DNA tespit edilmiştir ve bu durum şu anlama gelmektedir; tüm vakalar persistan HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (109).

Seçilmiş bir popülasyonun HPV ve tiplerinin prevalansının bilinmesi aşılama ve tedavi stratejilerinin planlanması açısından önemlidir. Bölgemizde daha öncesinde HPV prevalans çalışması yapılmamıştır. Türkiye genelinde yapılan HPV prevalans çalışmaları değişkenlik göstermektedir. Dursun ve arkadaşlarının 2006 ve 2010 yılları arasında 12 ayrı merkeze başvuran smear ve HPV analizi yapılan toplam 6388 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada HPV prevalansı %25 olarak hesaplanmıştır (110). Yine aşağıdaki şekilde Türkiye genelinde yapılan HPV prevalans çalışmaları izlenmektedir.



Şekil 23.Türkiye geneli HPV prevalansları

İnal ve arkadaşlarının 2007 yılında 1353 hastada yaptıkları çalışmada HPV prevalansı %2,1 olarak tespit edilmiştir. Tuncer ve arkadaşları %4 (n=1032), Özçelik ve arkadaşları %6,1 (n=230), Seçkin ve arkadaşları %2,2 (n=134), Safi ve arkadaşları %3,3

(n=600), Dursun ve arkadaşları %23 (n=403) olarak HPV prevalansını raporlamıştır (111). Çalışmamızda ise HPV prevalansı %10,9 olarak bulunmuştur. Yüce ve arkadaşlarının 2011 yılında 890 hasta ile yaptıkları çalışmada HPV prevalansı %25,7 olarak bildirilmiştir (109).

Bu farklılık, hasta tespitlerinin bölgesel olarak hastane bazında gerçekleştirilmesi yanı sıra, araştırmaya dahil edilen hasta sayısı, eğitim seviyeleri ve hastaların HPV ve serviks kanseri hakkında farkındalığı ile açıklanabilir (110). Yapılan çalışmalarda HPV prevalans farklılıklarının bir diğer nedeni kullanılan HPV tarama yöntemi ile alakalı olabilir. Bao ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir meta-analizde (112), HPV tarama yöntemlerinin teknolojik olarak iyileştirilmesi nedeniyle çalışma yayınlanma tarihlerine göre HPV prevalansının arttığı bildirilmiştir. HPV saptama yöntemleri, HPV kültürü mümkün olmadığından virüslü dokuda viral nükleik asitlerin saptanmasına dayanmaktadır (113). DNA testleri arasında, Hybrid Capture-II en yaygın kullanılan tarama yöntemidir. Hybrid Capture-II'nin analitik duyarlılığı PCR'dan düşüktür ve ana sorun, çapraz reaktivitedir ve yanlış negatif ve yanlış-pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Günümüzde PCR en duyarlı tarama yöntemi olarak bilinmektedir (114). Merkezimizde PCR cihazı olan BD Viper™ LT system kullanılmaktadır.

Yine aynı şekilde büyük spesifik merkezlerde yapılan çalışmalarda hastaların bu merkezlere özellikle yönlendirilmiş olmaları olasıdır. Bu nedenle yüksek prevalanslar elde edilmiş olabilir. HPV prevalansı tespiti için daha geniş katımlı ve periferik alanlarda hastane tabanlı olmayan randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Batılı ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında bizim çalışmamıza ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre HPV prevalansı daha yüksek bildirilmektedir. Ülkemizde cinsel yaşamın batı ülkeleri ile kıyaslandığında daha geleneksel oluşunun yanı sıra partner sayısının daha düşük olması bizim grubumuz ile literatür arasındaki farkın nedenlerinden biri olabilir. Yine Türkiye'de erkeklerin tamamına yakınının sünnetli olmaları koruyucu bir faktör olabilir. İspanyada Castellsaque ve ark. sünnetli olmanın sadece HPV kontaminasyonunu ve transmisyonunu değil, aynı zamanda kadın partnerde serviks kanseri görülme ihtimalini de azalttığını ileri sürmüşlerdir (86). Benzer şekilde Hernandez ve arkadaşları ile Auvert ve arkadaşları sünnetsiz erkeklerde HPV prevalansının daha yüksek bulunduğunu ve bu durumun serviks kanserine karşı koruyucu olduğunu belirtmişlerdir (115, 116).

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal tespit edilen HPV tipleri HPV aşıları tarafından sağlanan potansiyel primer korunma ile ilgili bazı bilgiler vermektedir. Premenopoz hastalarda HPV16 %29,7, yüksek riskli HPV %20,3, yüksek riskli HPV ve HPV16 birlikteliği %3,8, HPV18 %3,2 şeklinde tespit edilmiştir. De Sanjose ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada dünyanın farklı bölgelerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (117). 2011 yılında Yüce ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (109). Çalışmamızda bölgemizde onkojenik HPV genotipleri araştırmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu veriler primer korumada kullanılan ve geliştirilecek olan yeni nesil aşılar için yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal hastalarda tespit edilen onkojenik HPV genotipleri prevalansları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmamızda HPV ve smear testlerinin etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için kolposkopik biyopsi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde taranan 10152 hastanın 544 tanesine kolposkopik biyopsi uygulandığı tespit edilmiştir. Bölgemizin sosyoekonomik durumunu ve birincil sağlık hizmetlerindeki servikal kanser programlarının uygulanabilirliğindeki ve takibindeki yetersizlikler nedeni ile HPV testi ve sitolojinin etkinliğini araştırmak için CIN1+ lezyonları pozitif olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızdaki 544 hasta retrospektif olarak incelendiğinde %2,9 (n=7) skuamoz hücreli karsinom, %1,5 (n=2) karsinoma insitu, %1,5 (n=4) endoservikal adenokarsinom mevcudiyeti tespit edilmiştir. Tespit edilen 7 skuamoz hücreli karsinom vakasının altı tanesinde HPV16 pozitifliği, bir tanesinde yüksek riskli HPV pozitifliği tespit edilmiştir. Yine tespit edilen 2 karsinoma in situ vakasında HPV16 pozitif tespit edilmiştir. Endoservikal adenokarsinom tespit edilen dört vakadan bir tanesinde HPV16, bir tanesinde HPV18 ve 2 tanesinde HPV negatif olarak tespit edilmiştir.

Serviks kanser vakalarında ise HPV saptama oranı literatürde % 100'e ulaşmaktadır (118, 119). Grubumuzdaki CIN3+ ve serviks kanseri bulunan hastalarımızdaki HPV DNA pozitifliği anlamlı derecede yüksek olmasına karşın %100 değildir. Çoğunlukla batı ülkeleri kaynaklı olan literatür ile çalışmamızdaki bu fark önemlidir. Ülkemizde gerçekleştirilen diğer HPV prevalans çalışmalarında genellikle benzer şekilde serviks kanseri vakalarında HPV saptama oranı %100 den daha düşük olarak bildirilmektedir (120).

Çalışmamızda ayrı ayrı smear, HPV testi ve hem smear hem HPV testi sonuçlarına göre premenopozal ve postmenopozal hastalarda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplamaları incelendiğinde;

Smear sonuçlarına göre premenopozal hastalarda duyarlılık %74,8, özgüllük %51,4, PPD %43,6, NPD %87,5 olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda duyarlılık %81, özgüllük %51, PPD %46,7, NPD %83,5 olarak tespit edilmiştir. Her iki hasta grubundaki değerlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir.

HPV testi sonuçlarına göre premenopozal hastalarda duyarlılık %90,8, özgüllük %58,3, PPD %49,4, NPD %93,4 olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda duyarlılık %92,4, özgüllük %58,4, PPD %54,1, NPD %93, olarak tespit edilmiştir. Her iki hasta grubundaki değerlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak smear sonuçlarına göre değerler karşılaştırıldığında özellikle duyarlılık ve NPD karşılaştırıldığında HPV testinin oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Her iki testi birlikte değerlendirdiğimizde premenopozal hastalarda duyarlılık %97,9, özgüllük %28,8, PPD %38,6, NPD %97 olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal hastalarda duyarlılık %100, özgüllük %28,2, PPD %42,5, NPD %100, olarak tespit edilmiştir.

Tracht J ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan 15173 hasta üzerinde yapılan çalışmada HPV testinin duyarlılığı %78, özgüllüğü %57, PPD'si %12,3, NPD'si %97 olarak bildirildi. Co-test yapıldığında ise duyarlılığı %82, özgüllüğü %52, PPD'si %12, NPD'si %97 olarak bildirildi (121). Özgüllüğünün (%57) bir miktar yüksekliğinin dışında primer HPV testinin Co-test'e göre anlamlı bir farklılık izlenmediği bildirildi. Yine aynı çalışmada bildirilen verilere göre sitolojinin özgüllüğünün primer HPV testine göre anlamlı derecede düşük olduğu belirtildi. Bu çalışmada Hybrid Capture-II yöntemi kullanılmıştır. Bu sistem PCR yöntemine göre daha az duyarlıdır. Çalışmamızdaki oranların yüksek çıkmasının sebebi kullandığımız yöntem ve çalışmamızda CIN1+ lezyonları pozitif kabul etmemiz olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ise primer HPV testi ve co-testin tüm parametrelerinin sitolojiden daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Primer HPV testi ve co-test karşılaştırıldığında ise; co-test duyarlılığı ve NPD si anlamlı derecede primer HPV testine göre yüksek bulunmuştur. Ancak co-test özgüllüğü ve PPD si anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Athena çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde HPV DNA testinin servikal kanser taramasında primer test olarak kullanılabilirliği açısından yapılan en geniş kapsamlı prospektif çalışmadır. Bu çalışmada 25 yaş üstü kadınlarda primer HPV DNA testinin sitoloji ve Co-test ile karşılaştırıldığında CIN3+ lezyonları tespit etmekte daha fazla duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (67).

Yapılan çalışmalar primer HPV DNA testi ile taramanın servikal preinvaziv lezyonların saptanmasında sitolojiye göre duyarlılığının daha fazla olduğunu ancak özgüllüğünün daha az olduğunu göstermiştir (122). Duyarlılığının yüksek olması sitolojiye göre daha seyrek aralıklarla tarama yapılabilmesini mümkün kılsa da özgüllüğünün düşük olması fazla sayıda hastanın kolposkopiye referans edilmesine neden olmaktadır.

Primer HPV taramasında bütün pozitif sonuçların kolposkopiye referans edilmesi halinde kolposkopi oranı çok yüksek olacağı için HPV DNA testi ile kolposkopi arasında basamak görevi görecektir ek yöntem gereklidir. Bu konuda kanıtlar sınırlı olsa da günümüzde en yaygın kabul gören yönetim algoritması HPV 16, 18 için genotiplendirme yapılması şeklindedir (123). HPV genotiplendirme sonucunda tip 16 ve/veya 18 tespit edilirse hasta kolposkopiye referans edilir, diğer 12 yüksek riskli tip HPV tespit edilirse sitoloji uygulanır.

Önerilen bu algoritmanın nedeni HPV 16 ve 18 sonucunda yüksek dereceli preinvaziv lezyon gelişme olasılığının diğer 12 tip onkojenik HPV sonucuna göre yüksek olmasıdır.

HPV pozitifliği durumunda uygulanan sitolojik değerlendirmeye refleks sitoloji denir. Sitoloji sonucunda ASCUS veya daha ileri lezyon tespit edilenler kolposkopiye yönlendirilir.

Yapılan çalışmalarda co-test'in veya sadece HPV DNA testi uygulanmasının negatif prediktif değeri sitolojiye göre daha yüksektir ve co-testin veya HPV DNA testinin negatif izlenmesi gelecek 5 yıl içerisinde CIN 3 ve üzeri lezyon gelişme ihtimalinin güven verici derecede düşük olduğunu göstermektedir (124). Çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sitoloji, HPV DNA ve co-test premenopoz/postmenopoz negatif prediktif değerleri sırasıyla %87,5/83,5, %93,4/93,6, %97/100 olarak tespit edilmiştir.

Blatt ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında CIN 3 ve üzeri lezyonların saptanmasında, 30-65 yaş arası kadınlarda co-test ile taramanın yalnız HPV

ve yalnız sitoloji ile taramaya göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (duyarlılık sırasıyla %98,8, %94, %91,3). Pozitif sitolojinin özgüllüğü %26,3, pozitif HPV DNA'nın özgüllüğü %25,6, pozitif co-testin özgüllüğü %10,9 olarak hesaplanmıştır (124).

Çalışmamızda bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aynı yaş grubunda Co-test duyarlılığı her iki grupta HPV testi ve sitolojiye göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir (duyarlılık sırasıyla premenopoz/postmenopoz %74,8/81, %90,8/92,4, %97,9/100). Pozitif sitolojinin özgüllüğü premenopoz/postmenopoz %51,4/51, pozitif HPV DNA özgüllüğü %58,3/58,4, pozitif co-testin özgüllüğü %28,8/28,2 olarak hesaplanmıştır.

Güncel yaygın kabul gören kılavuzların önerilerinde co-testin uygulanma aralığı 5 yıl olarak belirlenerek özgüllüğünün düşük olma özelliği minimize edilmiştir, optimum fayda zarar dengesi sağlanmıştır, çünkü özgüllüğü düşük test fazla sayıda hastanın kolposkopiye refere edilmesine neden olacak ve kanser kaygısı, stres, gereksiz biyopsi gibi istenmeyen durumlara neden olacaktır.

Primer HPV taraması konusunda ilk prospektif çalışma olan ATHENA çalışmasının sonucuna göre 25 yaş üzerinde kadınlarda CIN3 ve üzeri lezyonların yakalanması açısından primer HPV taraması sadece sitoloji ile taramaya göre ve co-test (30 yaş altında sitoloji, 30 yaş üzerinde co-test) tarama uygulamasına göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.

ATHENA çalışması sonucunda HPV16/18 pozitif olan grupta CIN 3+ lezyonlar için 3 yıllık kümülatif insidans %21,1 bulunurken, aynı oran diğer 12 tip onkogenik HPV pozitifliği sonrasında %5,4 olarak bildirilmiştir (67).

Primer HPV taramasını en yüksek duyarlılık ve en düşük yanlış pozitif sonuçla maksimum verimli hale getirmek için HPV genotiplendirmesi dışında p16INK4A, E6 ve E7 ekspresyon analizi, tümör supressör genlerinin metilasyon analizi gibi pozitif HPV sonuçlarının yönetimine dair yeni triaj yöntemleri araştırılmaktadır.

Bütün bu araştırılan yöntemlerdeki amaç geçici HPV enfeksiyonlarını persistan enfeksiyonlardan ayırabilmektir. Akut HPV enfeksiyonlarının sadece %10'ının persiste ettiği ve persiste etmeyen %90'lık kısmın kanser etiolojisinde rol almadığı göz önüne alınırsa triaj amaçlı biyomarker çalışmaları çok önemlidir ve gelecekte HPV taramasını primer tarama yöntemi haline getirerek, sitolojiye çok sınırlı kullanım alanı bırakması muhtemel görünmektedir (124).

Primer HPVDNA taraması avantajları;

- Sitoloji hizmetlerinin gelişmediği ve suboptimal olduğu koşullarda, 30 yaş üzeri kadınlarda CIN2+ ve CIN3+ saptanma oranlarının artması
- Rutin tarama aralığını uzun vadede 3 yıldan, 5 veya 6 yıllık bir aralığa arttırma olasılığı
- Ekonomik kaynakların yeterli olmadığı koşullarda, kendi kendine örnekleme ile birlikte kullanımının uygunluğu
- Uzun vadede sitolojiden daha ucuz olma olasılığı
- Özgüllüğünün co-teste oranla daha yüksek olması nedeni gereksiz kolposkopileri azaltması

Biyomarker triaj yönetimlerinde çalışmalar sonucunda gelecekte HPV taramasını primer tarama yöntemi haline getirerek, sitolojiye çok sınırlı kullanım alanı bırakması muhtemeldir (124).

6. SONUÇ

Çalışmamızda HPV prevelansı %10,9 olarak bulunmuştur. Türkiyede değişik zamanlarda değişik merkezlerde yapılan HPV prevelans çalışmaları farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık, hasta tespitlerinin bölgesel olarak hastane bazında gerçekleştirilmesi yanı sıra, araştırmaya dahil edilen hasta sayısı, eğitim seviyeleri ve hastaların HPV ve serviks kanseri hakkında farkındalığı ile açıklanabilir.

Yine çalışmalarda kullanılan HPVDNA tespit yöntemi önemlidir. Türkiyede yapılan tüm çalışmalarda Batılı ülkelerde yapılan çalışmalara göre HPV prevelansı anlamlı derecede düşüktür. Bu durum ülkemizde cinsel yaşamın batı ile kıyaslandığında daha geleneksel oluşunun yanı sıra partner sayısının daha düşük olması bizim grubumuz ile literatür arasındaki farkın nedenlerinden biri olabilir. Yine Türkiye’de erkeklerin tamamına yakınının sünnetli olmaları koruyucu bir faktör olabilir.

Çalışmamızda bölgemizde onkojenik HPV genotipleri araştırmasında Türkiye’de yapılan genotip araştırmaları ve dünya genelindeki araştırma sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu veriler primer korumada kullanılan ve geliştirilecek olan yeni nesil aşilar için yol gösterici olacaktır.

Yine aynı şekilde büyük spesifik merkezlerde yapılan çalışmalarda hastaların bu merkezlere özellikle yönlendirilmiş olmaları olasıdır. Bu nedenle yüksek prevelanslar elde edilmiş olabilir. HPV prevelansı tespiti için daha geniş katılımlı ve periferik alanlarda hastane tabanlı olmayan randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında yapılan sitoloji, HPVDNA testi ve co-test etkinliklerinin ayrı ayrı değerlendirildi. Sonuç olarak HPVDNA testi ve co-test duyarlılık oranları ve negatif prediktif değerleri sitolojiye göre hem premenopozal hemde postmenopozal grupta anlamlı derecede yüksek ancak co-test özgüllüğü her iki teste göre her iki grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Co-test özgüllüğünün düşük olması fazla sayıda hastanın kolposkopiye refere edilmesine neden olmaktadır. Bu durumda kanser kaygısı, stres, gereksiz biyopsi gibi istenmeyen durumlara neden olacaktır.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında HPVDNA testinin 30 yaş üstü hastalarda servikal kanser taraması amacı ile primer tarama yöntemi olarak kullanılması uygun olarak görülmektedir. Günümüz şartlarında gereksiz kolposkopiye en aza indirmek

amacı ile HPV16/18 genotiplerinin kolposkopiye referans edilmesi, yüksek riskli HPV tespit edilen olgularda refleks sitoloji çalışılması uygun görülmektedir.

Primer HPV taramasını en yüksek duyarlılık ve en düşük yanlış pozitif sonuçla maksimum verimli hale getirmek amacı ile yapılan ve yapılacak olan biyomarker çalışmaları yol gösterici olacaktır. Gelecekte HPV taramasını primer tarama yöntemi haline getirerek, sitolojiye çok sınırlı kullanım alanı bırakması muhtemel gibi görünmektedir.



KAYNAKLAR

1. Novak E. Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Human pathology*. 2008;39(2):154-66.
3. Womack C, Warren A. Achievable laboratory standards: a review of cytology of 99 women with cervical cancer. *Cytopathology*. 1998;9(3):171-7.
4. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1941;42(2):193-206.
5. Jones HW, Rock JA. Te Linde's operative gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
6. Prof. Dr. Turgay Atasü PDSğ. Serviks anatomisi. *Türkiye2000* 2000. 689-90 p.
7. [Available from: www.pathologyresources.com. (Accessed on May 03, 2012).
8. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(6):408-18.
9. Coppleson M. The etiology of squamous carcinoma of the cervix. *LWW*; 1968.
10. Coppleson M, Reid B. Interpretation of changes on the uterin cervix. *The Lancet*. 1969;294(7613):216-7.
11. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:S11-S25.
12. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;190(3):458-67.
13. Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Research*. 2006;66(2):1218-24.
14. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England journal of medicine*. 1971;284(16):878-81.
15. Kerner H, Lichtig C. Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(5 (Pt 1)):655-9.

16. Van Renterghem N, De Paepe P, Van den Broecke R, Bourgain C, Serreyn R. Primary lymphoma of the cervix uteri: a diagnostic challenge. Report of two cases and review of the literature. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(1):36.
17. Avidime S, Ahmed SA, Oguntayo A, Abu TO, Ndako JA. Pattern of cervical dysplasia among women of reproductive age in Zaria, Northern Nigeria. *Journal of Medicine in the Tropics*. 2014;16(2):52.
18. Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, Clark C, Tickman R, Hewan-Lowe K, et al. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Human pathology*. 1991;22(9):908-13.
19. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh C-Z, Ashley RL, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(1):19-24.
20. Hausen HZ. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):690-8.
21. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *Aids*. 1994;8(3):283-96.
22. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1995;4(4):415-28.
23. Münger K, Phelps W, Bubb V, Howley P, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *Journal of virology*. 1989;63(10):4417-21.
24. Masuda H, Miller C, Koeffler H, Battifora H, Cline M. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(21):7716-9.
25. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, Hamilton SR, Preisinger AC, Nakamura Y, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science*. 1989;244(4901):207-11.
26. Puthenveetil JA, Frederickson SM, Reznikoff CA. Apoptosis in human papillomavirus16 E7-, but not E6-immortalized human uroepithelial cells. *Oncogene*. 1996;13(6):1123-31.

27. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*. 1990;248(4951):76-80.
28. Havre PA, Yuan J, Hedrick L, Cho KR, Glazer PM. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer Research*. 1995;55(19):4420-4.
29. Oda H, Kumar S, Howley PM. Regulation of the Src family tyrosine kinase Blk through E6AP-mediated ubiquitination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(17):9557-62.
30. Dupuy C, Buzoni-Gate D, Touze A, Le Cann P, Bout D, Coursaget P. Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus-like particles. *Microbial pathogenesis*. 1997;22(4):219-25.
31. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *nature*. 1985;314(6006):111-4.
32. Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(10):4382-6.
33. Antinore M, Birrer M, Patel D, Nader L, McCance D. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *The EMBO journal*. 1996;15(8):1950.
34. Massimi P, Pim D, Banks L. Human papillomavirus type 16 E7 binds to the conserved carboxy-terminal region of the TATA box binding protein and this contributes to E7 transforming activity. *Journal of general virology*. 1997;78(10):2607-13.
35. Jones DL, Alani RM, Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes & development*. 1997;11(16):2101-11.
36. Palefsky JM. Cutaneous and genital HPV-associated lesions in HIV-infected patients. *Clinics in dermatology*. 1997;15(3):439-47.
37. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):368-83.

38. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(20):1550-7.
39. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen O-E, Joura EA, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. 2016:e20154387.
40. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
41. Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging infectious diseases*. 2003;9(1):37.
42. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS one*. 2013;8(12):e83431.
43. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(10):1154-68.
44. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(4):289-96.
45. Prevention OoD, Promotion H. US Department of Health and, Human Services: Healthy people 2020. Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Department of Health and Human Services. 2011.
46. Ries A, Eisner KC, Kosary C. SEER Cancer Statics Review, 1975–2002, Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2004.
47. MacCrorry DC, Matchar DB. Evaluation of cervical cytology: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1999.

48. Wentzensen N, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz L, Lorey TS, et al. Human papillomavirus genotyping, human papillomavirus mRNA expression, and p16/Ki-67 cytology to detect anal cancer precursors in HIV-infected MSM. *AIDS* (London, England). 2012;26(17):2185.
49. Reiter PL, McRee A-L. Cervical cancer screening (Pap testing) behaviours and acceptability of human papillomavirus self-testing among lesbian and bisexual women aged 21–26 years in the USA. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014:jfprhc-2014-101004.
50. Ruff H, Mody D, Luna E, Armylagos D, Thrall MJ. Cervical Biopsy Rates Before and After the Introduction of Human Papillomavirus (HPV) Type Reporting in Cotests with Negative Cytology. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2017.
51. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;155(10):687-97.
52. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2010;11(3):249-57.
53. Group TA-LTSA. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(6):1393-400.
54. Ogilvie G, Krajden M, Van Niekerk D, Martin R, Ehlen T, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial—the HPV Focal Study. *British journal of cancer*. 2012;107(12):1917-24.
55. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH, Bonfiglio T, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *Jama*. 1994;271(23):1866-9.
56. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114-9.

57. Kurman RJ. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy: Springer Science & Business Media; 2012.
58. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(6):1465.
59. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(10):1266-97.
60. Nayar R, Wilbur DC. The pap test and bethesda 2014. *Acta cytologica*. 2015;59(2):121-32.
61. Crum CP, Huh WK, Goff B, Falk SJ. *Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report)*. Up to Date. 2016.
62. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):829-46.
63. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 0 1):S28.
64. Demirtas G, Akman L, Demirtas O, Hursitoglu B, Terek M, Zekioglu O, et al. Clinical significance of ASCUS and ASC-H cytological abnormalities: a six-year experience at a single center. *European journal of gynaecological oncology*. 2015;36(2):150-4.
65. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):176-85.
66. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *Jama*. 2002;287(18):2382-90.

67. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(1):46. e1-. e11.
68. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Archives of internal medicine*. 2008;168(17):1881-9.
69. Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *Bmj*. 2006;332(7533):79-85.
70. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *Journal of palliative medicine*. 2012;15(2):228-35.
71. Slawson DC, Bennett JH, Herman JM. Follow-up Papanicolaou smear for cervical atypia: are we missing significant disease? A HARNET Study. *Journal of family practice*. 1993;36(3):289-94.
72. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S36-42.
73. Castle PE, Fetterman B, Cox JT, Shaber R, Poitras N, Lorey T, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(1):76-84.
74. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. 1997.
75. Pisharodi LR, Jovanoska S. Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears, with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta cytologica*. 1995;39(5):905-8.
76. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1117.
77. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2002;9(3):145-84.

78. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(4):346-55.
79. Chan J, Monk B, Brewer Caa, Keefe K, Osann K, McMeekin S, et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *British journal of cancer*. 2003;89(6):1062-6.
80. Hammoud MM, Haefner HK, Michael CW, Ansbacher R. Atypical glandular cells of undetermined significance histologic findings and proposed management. *Obstetrical & gynecological survey*. 2002;57(11):740-1.
81. Schnatz PF, Guile M, O'sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):701-8.
82. Saad RS, Takei H, Liu YL, Silverman JF, Lipscomb JT, Ruiz B. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in Pap smears. *Acta cytologica*. 2006;50(1):48-54.
83. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(1):7-14.
84. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
85. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
86. Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(15):1105-12.
87. McCrory D, Matchar D, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/technology assessment No. 5. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD. 1999.
88. Fish CR, editor *Handbook of Colposcopy: Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections*. Mayo Clinic Proceedings; 1990: Elsevier.

89. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2006;118(8):2048-55.
90. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(1):18.
91. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer Cytopathology*. 2004;102(4):228-32.
92. Montz F. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(2):394-409.
93. Martin-Hirsch P, Paraskevidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;3.
94. M. Chirenje SR, V. Akino, M. Mlingo, Z. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;21(6):617-21.
95. Pearson S, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(4):486-8.
96. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
97. Pettersson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 1994;22:83-102.
98. González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;118:1481-95.
99. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(3):792-800.

100. Münger K, Scheffner M, Huibregtse J, Howley P. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. *Cancer surveys*. 1992;12:197-217.
101. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence following treatment of CIN2, CIN3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post-treatment management. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 0 1):S78.
102. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
103. Eifel P, Burke T, Morris M, Smith T. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1995;59(1):38-44.
104. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecologic oncology*. 2000;78(2):97-105.
105. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *Journal of women's health*. 2012;21(10):1031-7.
106. Pilleron J, Durand J, Hamelin J. Prognostic value of node metastasis in cancer of the uterine cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974;119(4):458-62.
107. Metcalf K, Johnson N, Calvert S, Peel K. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: is there a sentinel node? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2000;10(5):411-6.
108. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(3):688-93.
109. Yuce K, Pinar A, Salman MC, Alp A, Sayal B, Dogan S, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(1):203-8.
110. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers/Türkiye'deki HPV Tipleri: Türk Jinekolojik

Onkoloji Grubuna Üye Merkezlere Başvuran 6388 Hastanın Retrospektif Analizi. Turkish Journal of Pathology. 2013;29(3):210-6.

111. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC infectious diseases. 2009;9(1):191.

112. Bao YP, Li N, Smith J, Qiao YL. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. International Journal of Gynecological Cancer. 2008;18(1):71-9.

113. Huang S, Tang N, Mak W-B, Erickson B, Salituro J, Li Y, et al. Principles and analytical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test. Journal of Clinical Virology. 2009;45:S13-S7.

114. Lie AK, Kristensen G. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. Expert review of molecular diagnostics. 2008;8(4):405-15.

115. Ursin G, Peters R, Monroe K, Pike M, d'Ablaing G, Henderson B. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. The Lancet. 1994;344(8934):1390-4.

116. Tokmak A, Guzel AI, Ozgu E, Oz M, Akbay S, Erkaya S, et al. Clinical significance of atypical squamous cells of undetermined significance in detecting preinvasive cervical lesions in post-menopausal Turkish women. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:6639-41.

117. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. The Lancet infectious diseases. 2007;7(7):453-9.

118. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. New England Journal of Medicine. 2006;354(25):2645-54.

119. De Francesco M, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. Journal of medical virology. 2005;75(4):588-92.

120. Onan M, Taskiran C, Bozdayi G, Biri A, Erdem O, Acar A, et al. Assessment of human papilloma viral load of archival cervical intraepithelial neoplasia by real-time

polymerase chain reaction in a Turkish population. *European journal of gynaecological oncology*. 2005;26(6):632-5.

121. Tracht J, Wrenn A, Eltoum IE. Primary HPV testing verification: A retrospective ad-hoc analysis of screening algorithms on women doubly tested for cytology and HPV. *Diagnostic Cytopathology*. 2017.

122. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(23):1612-23.

123. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Elsevier; 2015.

124. Yıldırım D, Gökaslan H. Serviks kanseri taramasında HPV DNA testinin yeri the importance of HPV DNA test in the screening of cervical cancer. *DNA*. 2015;1:1-6.