

T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

VAJİNAL SMEAR İNCELEMESİNDE SKUAMÖZ
İNTRAEPİTELYAL LEZYON SAPTANAN OLGULARIN
KOLPOSKOPİK KLİNİK VE HİSTOLOJİK BULGULARININ
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Asker Zeki ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2010

**T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**VAJİNAL SMEAR İNCELEMESİNDE SKUAMÖZ
İNTRAEPİTELYAL LEZYON SAPTANAN OLGULARIN
KOLPOSKOPİK KLİNİK VE HİSTOLOJİK BULGULARININ
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Asker Zeki Özsoy

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Meral ÇETİN

**SİVAS
2010**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarih ve 84/1 numaralı kararı ile kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Meral ÇETİN'e, Bu tezin hazırlanmasının her aşamasında bana destek olan, değerli hocam Prof.Dr Ali Çetin'e, Asistanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocalarım , Yrd. Doç. Dr. Ayşe Gonca İmir Yenicesu, Yrd. Doç. Dr. Figen Köseoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah Boztosun'a , beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm hemşire, memur ve yardımcı sağlık personeline, beni sevgiyle büyütüp, hiçbir maddi ve manevi desteği esirgemeyen kıymetli aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Patolojik servikal smear sonuçlarının kolposkopi ile değerlendirilmesi ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması işlemi yapılmıştır. Çalışmanın amacı anormal Pap smear test sonucu olan hastaları (AGUS,LSIL,HSIL,CIN) kolposkopi eşliğinde değerlendirilerek gerektiğinde biopsi alınması ve sonuçlarını sitoloji bulguları ile karşılaştırmaktır. Çalışmaya 2009-2010 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğinde muayene olan ve anormal Pap smear sonucu olan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümüne kolposkopi eşliğinde biopsi yapılmıştır. Standart parametreler olarak yaş, gravida, parite, partner sayısı, koitus yaşı ve menopoz şeklinde değerlendirilirken, sigara, patolojik kolposkopi bulguları ve kontraseptif yöntemler değişken parametreler olarak değerlendirilmiştir. Hastaların % 10'luk kısmının menopozda olduğu saptandı. İlk evlilik ve ilk cinsellik yaşları aynı olarak saptanmış olup 20'li yaşların ilk yılları olarak bulunmuştur. Ortalama 20 yıllık evlilik süresi saptanmıştır. Kontraseptif yöntemler içinde en sık rahim içi araç kullanımı olduğu görülmüştür. Hastalar kliniğe en sık vajinal akıntı ve kasık ağrısı şikayeti ile başvurmuşlardır. Hastaların % 70'lik kısmında bu şikayetlerden bir veya ikisi mevcuttur. Hastaların % 7'lik kısmı kontrol amaçlı başvurmuştur. Hastaların 26 tanesinde(%63) muayenede patolojik bulgu saptanmışken, 33 hastada (%80) ultrasonografi bulguları normal olarak bulunmuştur. Smear sonuçları içinde en sık % 56,1 ile LGSIL saptanmışken, sadece 1 hasta(%2,4) AGUS olarak değerlendirilmiştir. Kolposkopik incelemede ise hastaların % 70'inde anormal kolposkopi bulgusu saptanmıştır. Anormal kolposkopi bulguları içinde en sık (%70) asetowhite epitel bulunmuş olup, ikinci olarak ise % 45 hastada punktuasyon izlenmiştir. Hastalara yapılan biopsi sonucunda 15(%36)hasta kronik servisit ve 12(%30)hasta ise LSIL raporlanmıştır. Hiçbir hastanın biopsi sonucu HSIL ve İnvaziv kanser olarak saptanmamıştır. Hastaların yaklaşık % 50'lik kısmına lokal tedavi ve takip planlanmıştır. Ayrıca % 25'lik kısmına LEEP yapılmıştır. Menoraji ve myom gibi ek şikayetleri olan 5 hastaya (%12)histerektomi yapılmıştır. Sonuç olarak değişken parametrelerin servikal neoplazi etyolojisinde ne kadar önemli olduğu ve aynı zamanda serviks kanseri tanısının daha erken ve daha güvenilir şekilde saptanabilmesi için tanı yöntemlerinin tek tek yerine kombine olarak uygulanması gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar sözcükler: Low grade skuamoz intraepitelyal lezyon, asetowhite epitel, punktuasyon, kolposkopi, serviks kanseri

SUMMARY

Colposcopic assessment of pathologic cervical smear results from cytological evaluation and comparison of histopathology results.

Aim of present study is to assess patients with abnormal PAP smear (AGUS, LSIL, HSIL, CIN); thereby, to obtain biopsy with colposcopy guidance and to compare cytological results. forty patients who have been examined in Obstetrics & Gynecology Department of Cumhuriyet University between 2009 and 2010 with abnormal PAP smear results were enrolled in the study. Colposcopy-guided biopsy was done in all patients. Age, gravida, parity, number of partners, age at first coitus, and menopause status have been considered as standard parameters, whereas smoking, pathological colposcopy findings and contraception method used as variable parameters. It was found that %10 of patients were in menopause. It was found that first marriage and coitus age were similar and both were at beginning of second decade. The average duration of marriage was 20 years. Most common contraception method was intrauterine device. Most frequent presentations were vaginal discharge and pelvic pain. Seventy % of patients have one or two of these complaints. Seven % of patients referred to clinic for follow-up visit. No pathological finding was found in 26 (63%) patients during examination and sonography was normal in 33 (80%) patients. Among smear results, most frequent lesion was LGSIL which was detected in 56.1% of patients while AGUS was seen only in one patient (2.4%). In colposcopic examination, 70% of patients had abnormal findings. Among these findings, acetowhite epithelium was the most common finding (70%), whereas the second most frequent finding was punctuation which was seen in 45% of patients. In the biopsies, 15 (36%) patients were identified as chronic cervicitis and 12 (30%) patients as LSIL. No HSIL or invaziv cancers were detected. Local treatment and follow-up have been planned in approximately 50% of patients. LEEP was performed in 25%. 5 (12%) patients with additional findings such as menorrhagia and myoma uteri underwent to hysterectomy. In conclusion, it was revealed that variable

parameters have an important role in cervical neoplasm. It was also shown that using combination of diagnostic methods instead of distinct usage is essential to detect cervical cancer in a safe and reliable manner.

Keywords: Low grade squamous intraepithelial lesion, acetoWhite epithelium, punctuation, colposcopy, cervical cancer

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACS: American Cancer Society

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AGUS: Önemi Saptanamayan Atipik Glandüler Hücreler

AGH: Atipik Glandüler Hücreler

AIS: Adenokarsinoma In Situ

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASCUS: Önemi Saptanamayan Atipik Squamöz Hücreler

ASC-H: Yüksek Grade Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Squamöz Hücreler

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasia

Cx: Serviks

CIS: Carcinoma In Situ

DNA: Deoxiribo Nükleik Asit

DES: Dietilstilbestrol

ECC: Endo Cervical Curettage

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HPV: Human Papilloma Virus

HSIL: High-Grade Squamous Intraepitelial Lesion

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

LSIL: Low-Grade Squamous Intraepitelial Lesion

NCI: National Cancer Institute

OK: Oral Kontraseptif

PAP: Papanicolaou

PCR: Polymerase Chain Reaction

RiA: Rahim çi Araç

SCJ: Squamo Columnar Junction

TZ: Transformasyon Zonu

WHO: World Health Organization

TABLÖLAR

Tablo 4.1: Hastaların sosyodemografik özellikleri.

Tablo 4.2: Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri.

Tablo 4.3: Hastaların muayene, ultrason ve smear sonuçları.

Tablo 4.4: Hastaların kolposkopik değerlendirme bulguları.

Tablo 4.5: Hastaların biyopsi bulguları.

Tablo 4.6: Hastalara uygulanan tedavi protokolleri.

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** Transformasyon zonu
- Şekil 2.2.** Çok katlı skuamoz epitel (x20)
- Şekil 2.3.** Kolumnar epitel (x40)
- Şekil 2.4.** Skuamokolumnar bileşke
- Şekil 2.5.** Servikal metaplazi
- Şekil 2.6** Ektropion
- Şekil 2.7.** Servikal intraepitelyal neoplazide kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması
- Şekil 2.8.** ASCUS tanılı hastaya yaklaşım
- Şekil 2.9** ASC-H tanılı hastaya yaklaşım
- Şekil 2.10** LGSIL tanılı hastaya yaklaşım
- Şekil 2.11** HGSIL tanılı hastaya yaklaşım
- Şekil 2.12** AGC tanılı hastaya yaklaşım
- Şekil 2.13** :Reid kolposkopik indeksi 1984
- Şekil 2.14** Asetowhite epitel(Low-grade lezyon)
- Şekil 2.15** Asetowhite epitel(Low-grade lezyon)
- Şekil 2.16** Asetowhite epitel (High-grade lezyon)
- Şekil 2.17** Asetowhite epitel(High-grade lezyon)
- Şekil 2.18** Asetowhite epitel(Kondilom)
- Şekil 2.19** Asetowhite epitel(Servikal kanser)

Şekil 2.20.Lökoplaki

Şekil 2.21.Lökoplaki

Şekil 2.22.Lökoplaki

Şekil 2.23.Lökoplaki oluşum mekanizması

Şekil 2.24.İnce punktuasyon ve CIN 1

Şekil 2.25.İnce punktuasyon

Şekil 2.26.Kaba punktuasyon, Dilate loop kapillerler

Şekil 2.27.Kaba punktuasyon

Şekil 2.28.İnce mozaik pattern (İmmatür metaplazi veya CIN 1)

İnce kalibreli, düzenli, birbirine yakın damarlar

Şekil 2.29.Kaba mozaik vasküler pattern(CIN 3). Damarlar dilate, düzensiz

İnterkapiller mesafe artmış

Şekil 2.30 Atipik damarlanma mekanizması.

Şekil 2.31. Servikal kanserde atipik kan damarları (exofitik büyüme ve doku nekrozuna bağlı ülserasyon)

Şekil 2.32.Atipik damarlar (Dilate ve anormal dallanma gösteriyor)

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi, vii, viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Serviks anatomisi	3
2.1.1. Serviks embriyolojisi ve histolojisi	4
2.1.2. Serviksin hücresel yapısı	5
2.1.3. Skuamokolumnar Bileşke	8
2.1.4. Servikal metaplazi	9
2.2. Serviks patolojileri	13
2.2.1 Serviksin benign lezyonları	13
2.2.2...Serviksin premalign lezyonları	16
2.2.3....Serviksin malign lezyonları	25
2.3 Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Tanı Yöntemleri:	29

2.4.Kolposkopi Endikasyonları	33
2.5 Kolposkopi tekniği	34
2.6.Anormal kolposkopi bulguları	37
2.7. Kolposkopide displastik olmayan bulgular	47
2.8 Servikal intraepitelial lezyonların tedavisi:	48
GEREÇ ve YÖNTEM	52
3.1. Çalışmaya alınan hastalarda aranan kriterler	52
3.2. Hastalara uygulanan işlemler	52
BULGULAR	53
TARTIŞMA	60
SONUÇ ve ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	80

GİRİŞ

Serviksin preinvaziv lezyonları çoğunlukla asemptomatik olmalarına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmekte ve uygun tedavi ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük kısmını önlemek mümkün olmaktadır.

Serviksin malign lezyonları üzerinde uzun yıllar süren yoğun araştırmalar yapılmıştır ve önemli bilgilere ulaşılmıştır. Bugünkü bilgilerimize göre, serviks kanserinin aniden ortaya çıkmadığı, preinvaziv lezyonların kişiden kişiye farklılık gösterdiği, belirli bir zaman süresi sonunda invaziv hale dönüştüğü ve hatta bu preinvaziv lezyonların belirli bir ölçüde geriledikleri kabul edilmektedir (1). Serviks kanseri erken evrede tanı konulduğunda, küratif tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. İntraepitelial hastalıklar, genellikle serviks, vajina ve vulvada oluşur. Hastalığın invaziv kansere dönüşmesini engellemek için erken tanı ve tedavi gerekmektedir. Serviks kanseri 20.yy başlarına kadar kadın genital organ kanserleri içinde ön sıralarda iken 1950 lerden sonra insidans ve serviks kanserinden ölüm %50 oranında azalmıştır. Serviks kanseri mortalitesindeki bu düşüş, servikal kanser taramasının jinekolojik muayenenin bir parçası olmasına bağlanmaktadır (2, 3).

Kolposkopi 1925 yılında Almanya'da Hans Hinselman tarafından keşfedildi. Serviksin prekanseröz lezyonlarını büyüterek erken dönemde yakalamayı, invaziv hastalık gelişmeden ve yayılmadan yeterli tedaviyi sağlamayı planladı. Ancak onun zamanında bu protokol klinik olarak pratik değildi ve serviks kanseri taraması için alternatif metodların araştırılması devam etti. 1943 yılında Papanicolaou tarafından geliştirilen sitolojik tanı metodu serviks kanserinin taramasında temel yöntem olarak kullanıma girdi. 1960'lara kadar unutulmuş kolposkop, bu tarihten sonra anormal sitolojik bulguları tamamlayıcı bir test olarak keşfedildi (4, 5). Günümüzde, kolposkop, serviks lezyonlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanısıra vulva ve vajina lezyonlarının değerlendirilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir.

Biz de hastanemiz bünyesinde, polikliniğimize 01 Ocak 2009-01 mart 2010 yılları arasında başvuran hastaların, servikovajinal smear sonuçları premalign tanısı alan olgularda klinik, kolposkopik ve histolojik ilişkilerinin incelenmesini değerlendirdik. İki yıllık bu periyotta değerlendirilen 40 olgunun sonuçlarını sunduk .

GENEL BİLGİLER

Geçen yüzyılda serviks kanseri A.B.D. ile birlikte dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olarak bilinmekteydi. Etkin tarama programlarının yaygın kullanılması ile ABD. de serviks kanseri görülmesi azalmıştır. Bununla birlikte bu ülkede yılda 15.000 yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve bunların yaklaşık 1/3 ü ise kaybedilmektedir. Ayrıca yılda 45.000 yüksek grade'li premalign lezyon tespit edilmektedir. ABD. dışında özellikle gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri hala yüksek oranlardadır. Yirminci yüzyılın sonlarında dünyada kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada serviks kanseri yer almaktadır (6, 7). Papanicolaou'nun 1943 yılında vajinal smear yöntemini bulup yaygınlaştırmasından sonra da ABD'de invaziv servix kanseri görülme oranı yaklaşık % 70 azalmıştır. ABD'de invaziv serviks kanser görülme oranı erken tanı yöntemleri sayesinde son 45 yılda 100.000'de 23'ten 100.000'de 9'a, serviks kanserine bağlı mortalitede 100.000'de 15'ten 100.000'de 3'e düşmüştür. Aynı sürede in-situ serviks kanseri oranı 100.000'de 1'lerden 100.000'de 29'a çıkmıştır (8). CIN insidansı, son 20 senedir genç kadınlarda artış göstermiştir (5). Servikal kanserin hemen hemen %80 i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmakta olup bu ülkelerde servikal kanser, kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir (9, 10). Servikal kanser birçok biyolojik özelliği düşük riskli Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonuna benzemeyen yüksek risk (onkojenik) HPV çeşitlerinin kalıcı enfeksiyonu nedeniyle oluşur (11, 12).

2.1. Serviks anatomisi

Serviks (latince; cervix, boyun) uterusun dar, silindirik bir segmentidir. Vajene ön vajinal duvardan geçerek girer ve sıklıkla vajene dik olarak yerleşmiştir. Normal kadında 2-4 cm uzunluğunda olup uterus korpusunun iç tarafı ile devamlılık gösterir. Uterus ve serviks birleşim noktası isthmus olarak bilinir; bu alanda lümen hafif daralmıştır. Önde serviks mesaneden yağ dokusu ile ayrılmıştır ve yanda Broad Ligament ve Parametrium (kan desteğini içinden geçerek sağlar) ile bağlıdır. Serviksin alt intravajinal kısmı, vajen kubbesine doğru uzanan serbest bir segment olup müköz membranla döşelidir. Serviks vajinal kaviteye external os aracılığı ile açılır. Servikal kanal anatomik external os'tan internal os'a uzanarak uterus kavitesine bağlanır. Histolojik internal os, endoservikal bezlerden endometrial bezlere değişimin olduğu yerdir (13).

Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına portio vajinalis; vajinanın üstünde kalan kısmına ise portio supravajinalis adı verilir. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal internal os ile uterusu, external os ile vajinaya açılır. Eksternal os doğurmamış kadınlarda küçük, yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür.

Serviksin kanlanması, a.hypogastrica'nın bir dalı olan, a.uterina'nın inen dallarından olur. Serviks ağrı duyusu ve parasempatik liflerini sakral plexustan alır. Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezleri ile olur. Primer grup lenf bezleri; Parametrial, Paraservikal (üretal), Obturator, Hypogastric, External iliac ve Sakral lenf bezlerinden, sekonder grup lenf bezleri ise inguinal, periaortik ve commun iliac bezlerden oluşur. Lenfatik drenajın bu özelliği serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde önemlidir (13).

2.1.1. Serviks embriyolojisi ve histolojisi

Kadında genital kanalı, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır;

- Çöломik mezodermden kaynaklanan Müller Kanalları (Paramezonefrik kanal)
- Ürogenital Sinüs

Müller kanalları orta hatta birleşerek uterovajinal taslağı meydana getirirler. Tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı bu taslaktan gelişmiştir. Serviks epiteli, uterovajinal taslağın alt kısmından oluşmuştur. Serviksin intravajinal kısmı (portio vajinalis, exocervix) çok katlı skuamöz epitelle döşeli olup temelde vajen epiteli ile özdeştir. Portio vajinalisin çok katlı skuamöz epiteli, geleneksel olarak bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyel olarak adlandırılan çeşitli katlardan oluşmuştur (13). Bazal kat tek sıralı küçük veya alçak silindirik, iri çekirdekli hücrelerden oluşup ince bir bazal membran üzerine oturur (1). Aktif mitozun olduğu kat budur. İri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşan çok sıralı parabazal hücre tabakası ve sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuolizasyon içeren, yassılaşılmaya başlamış hücre sıralarından oluşan intermediate katlar birlikte delikli hücre katını oluştururlar ki bu epiderminin aynı katıyla analogtur (13). Yassılaşılmış, bol sitoplazmalı, küçük piknotik çekirdekli, keratinizasyon gösteren hücrelerden oluşmuş süperfisyel hücre tabakasının kalınlığı östrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar ve atrofik vajinitisdeki östrojenin tedavi edici etkisinden sorumludur. Portio vajinalisin normal epitelindeki glikojenin boyanması Schiller testinin temelini oluşturur (13). Endoservikal mukoza dallanan katmanlar şeklinde düzenlenmiş olup (Plica palmatae) silindirik epitelle döşelidir. Tek sıralı olarak endoserviksi döşeyen bu epitelin ince, uzun, uniform yapıdaki hücreleri hem apokrin hem de merokrin sekresyon yaparlar. Endoservikal guddeleri döşeyen epitel yüzeyi döşeyen epitelle aynıdır ve bu nedenle endoservikal müküs yapan sistem glandüler bir yapı değil karmaşık bir şekilde kıvrılıp, katlanmış müsinoz bir

zar olarak kabul edilir (1). Silindirik hücreler arasında yer yer salgı yapmayan titretilmiş tüylü (silyalı) hücreler görülür; bunların başlıca görevi endoservikal mukusun yayılması ve mobilizasyonu olarak gözükmektedir. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli olan yarıklar metaplastik olay ile tıkanır, kör tüneller oluşturabilirler. Lokalize mukus birikimi ile epitelyal kistik bir yapı ortaya çıkar: "Naboth kisti" olarak adlandırılır (1). Serviksin stroması çok katlı kas lifleri ve elastik doku olan bağ dokusundan oluşur.

2.1.2. Serviksin hücresel yapısı

Serviks, iki tip epitelle kaplıdır. Bunlar, çok katlı squamöz epitel ve kolumnar epiteldir. Serviksin intravajinal kısmı vajen epiteli ile özdeş olan çok katlı squamöz epitelle döşelidir. Bu epitel, nonkeratinize, glikojen içeren hücrelerden oluşmuştur ve çok katlıdır. Epitel, altındaki stromadan bir bazal membranla ayrılır. Epitel sırasıyla bazal, parabazal, intermediate ve superfisial olarak adlandırılan çeşitli tabakalardan oluşur. Bazal hücre tabakası aktif mitozun olduğu kattır. Parabazal hücre tabakası iri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşur. İntermediate hücre tabakası, sitoplazmalar glikojenden zengin, vakuollü hücrelerden oluşur. Bazal tabakadan superfisial tabakaya doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artma, çekirdek büyüklüğünde, dolayısıyla protein içeriğinde azalma görülür. Superfisial hücre tabakasında hücreler geniş sitoplazmalı, küçük çekirdeklidir. Bu özellik, asetik asit uygulamasının temelini oluşturur. Asetik asit, reversibl olarak hücresel proteinleri presipite ettiğinden normal epitele asetik asit uygulandığında, superfisial hücreler düşük miktarda protein içermeleri nedeni ile renk değişimi olmayacaktır. Superfisial tabakanın kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar. Glikojenin boyanması, Schiller testinin temelini oluşturur. İntermediate ve superfisial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitelyum kahverengi veya siyah renge boyanır. Endoservikal kanal, çekirdekleri koyu boyanan, yüksek hücrelerin tek

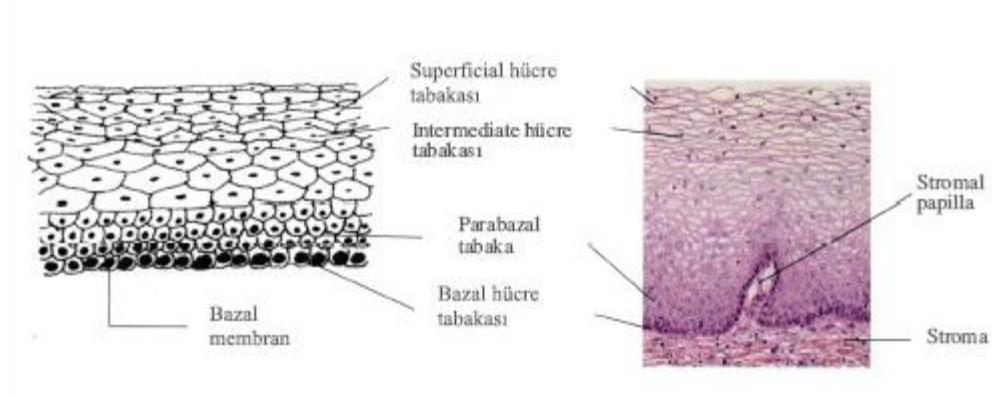
tabakasından oluşan kolumnar epitel tarafından döşenmiştir. Kolumnar hücreler, serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırında, uterusun gövdesinde endometrial epitelyum ile kaynaşrlar. Alt sınırında SCJ de skuamoz epitel ile karşılaşır. Arasıra, kolumnar epitelin polip şeklinde lokalize proliferasyonu, eksternal ostan dışarı çıkarak kırmızımsı kitle ekinde görünebilir. Kolumnar epitel glikojen üretmediğinden, lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk değıştirmez veya ince film şeklinde iyot solüsyonu ile hafifçe rengi bozulmuş kalır.

Skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, travma ve gebelik gibi çeşitli durumlara bağılı olarak değışir. Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece, serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikste kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna (dışa dönme) yol açar ve ektropiyon (ektopi) ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelik sırasında skuamokolumnar bileşke ektoservikste eksternal ostan uzakta yerleşmiştir. Dışa dönen kolumnar epitel asidik vajen ortamı ile karşılaşığıında kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tamponlayıcı etkisi asitle etkileşir. Bu durum, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından nihai olarak yerinin alınmasına yol açar. Metaplazi, bir epitelyum tipinin bir diğeri tarafından değıştirilmesi veya yerinin alınmasıdır. Bir kadın reproduktif yaşamından perimenopozal yaş grubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Bu nedenle, ektoservikste kolumnar epitelin etkilenen alanlarında yeni metaplastik skuamoz epitelin artarak oluşması sonucu eksternal ostan değışen uzaklıklarda yer alır.

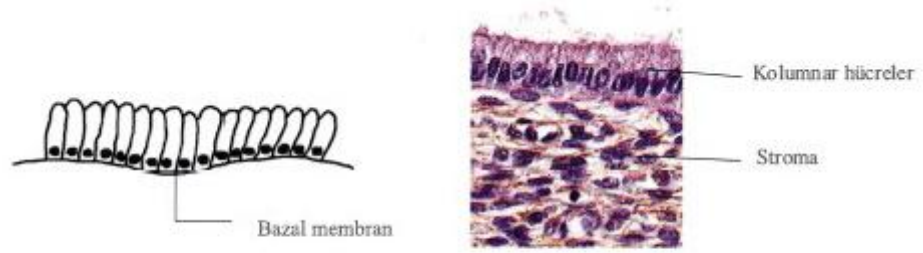


Şekil 2.1. Transformasyon Zonu

Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında, skuamokolumnar bileşke, endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve bu nedenle sıklıkla gözle muayenede görülemez (5).



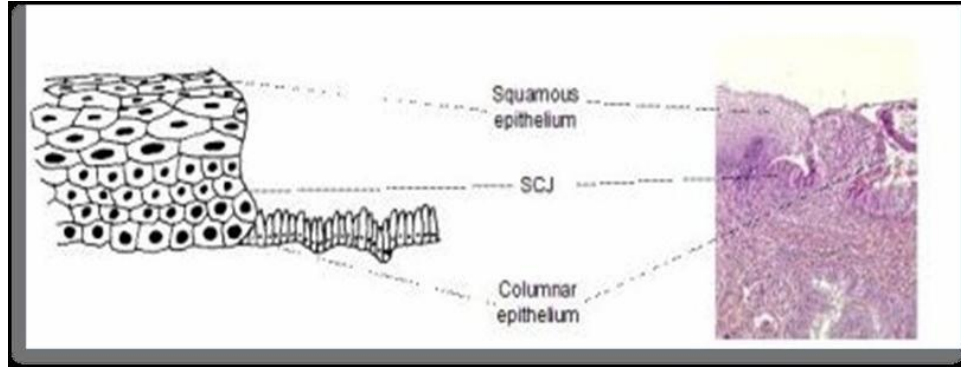
Şekil 2.2. Çok katlı skuamoz epitel (x20)



Şekil 2.3. Kolumnar epitel (x40)

2.1.3. Skuamokolumnar Bileşke

Endoservikse ait silindirik epitelin bitip ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. Hiç metaplastik değişiklik geçirmemiş yani intrauterin ve yenidoğanın serviksindeki orjinal squamöz-kolumnar epitel sınırına orjinal SCJ denir. Metaplazi, orjinal SCJ'nin iç kısımdan eksternal oşa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerlemesine neden olur. Bu yeni oluşan sınıra ise fizyolojik SCJ denir. Orjinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir. Bu bölge orijinal yassı -silindirik epitelyum sınırı ile metaplazi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni yassı -silindirik epitel sınırı arasında kalan alan şeklinde tarif edilir. Bu bölge, mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsinojenik etkilere çok hassastır (3).



Şekil 2.4. Skuamokolumnar Bileşke

2.1.4. Servikal metaplazi

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve benign bir olaydır. Servikal neoplaziyle sonuçlanan tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun almasıdır. Servikte metaplaziden söz edildiği zaman ise yassı epitel metaplazisi yani silindirik müsinöz epitelin yerini çok katlı yassı epitelin alması anlaşılır. Fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur (1).

Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspozite alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalırlar ve ince, tabaka oluşturmeyen, çok hücreli immatür skuamoz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. Matür skuamoz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen oluşturmazlar ve bu nedenle Lugol solüsyonu ile kahverengi veya siyah boyanmazlar. Aynı anda birçok immatür skuamoz metaplazi odakları ortaya çıkabilir. Yeni oluşan immatür metaplastik epitelin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir. Kadınların büyük çoğunluğunda; matür, sıralı, glikojen oluşturan, pratik olarak her bakımdan ektoservikte bulunan skuamoz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. Bu nedenle, Lugol

solüsyonu uygulanması sonrası kahverengi veya siyaha boyanır. Nabothi kistleri adı verilen birçok kist, matür metaplastik skuamoz epitelde gözlenebilir. Bunlar, üstlerini örten metaplastik skuamoz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriplerin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya devam edebilir, sonuçta kistleri büyütebilir. Kadınların çok küçük bir azınlığında, immatür skuamoz metaplazi, bazı human Papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik bir epitele (prekanseroz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir (5).

Metaplaziyi başlatan olayların temelinde endoserviks epitelinin eversiyonu yatar. Burada hormonal veya çeşitli fiziksel etkenlerle normalde endoservikal kanalda yer alması gereken silindirik epitelin ektoservikte bulunması ve yassı-silindirik epitel sınırının dışa kayması temel rol oynar. Sözü edilen olayın başlıca özelliği makroskopik olarak çıplak gözle ektoservikse bakıldığında dış orifisin etrafını çevreleyen kırmızı bir plak halinde gözükmesidir. Bu kırmızı görünümün nedeni ektoserviks epiteline göre çok daha ince ve şeffaf olan tek sıralı endoservikal epitel ile döşeli bir bölge olması ve epitelin hemen altında damardan oldukça zengin serviks stromasının bulunmasıdır. Bu, normal bir fizyolojik bulgudur ve patolojik bir sapma olarak ele alınmamalıdır (1).

Kesin ortaya konmamakla beraber metaplaziyi kadının belli çağlarında (puberte, gebelik v.b) artan östrojen ve progesteron hormonu veya ona bağlı olarak azalan vajina pH'sı aktive eder. Bu aşamaların herbirinin süresi ve şekli o sırada kişinin içinde bulunduğu koşullara bağlı olarak değişken olabilir.

Metaplazi: silindirik müköz epitel =====> çok katlı yassı epitel

1)Kronik irritasyon (fiziksel, kimyasal, enflamatuvar)

2)Vajenin asit pH'sı

3)Hormonlar

Metaplazi sürecinde, virus gibi bir mutajenik etkenle karşılaşıldığında, premalign değişiklikler ortaya çıkabilir. Viral DNA host DNA sına entegre olduğunda hücreyi ölümsüzleştirir ve yüksek onkojenik HPV tipleri ile oluşan bu tabloda oluşan premalign lezyonlar progresyon göstererek serviks kanseri gelişimine neden olurlar.

Metaplazide evreler aşağıdaki gibidir:

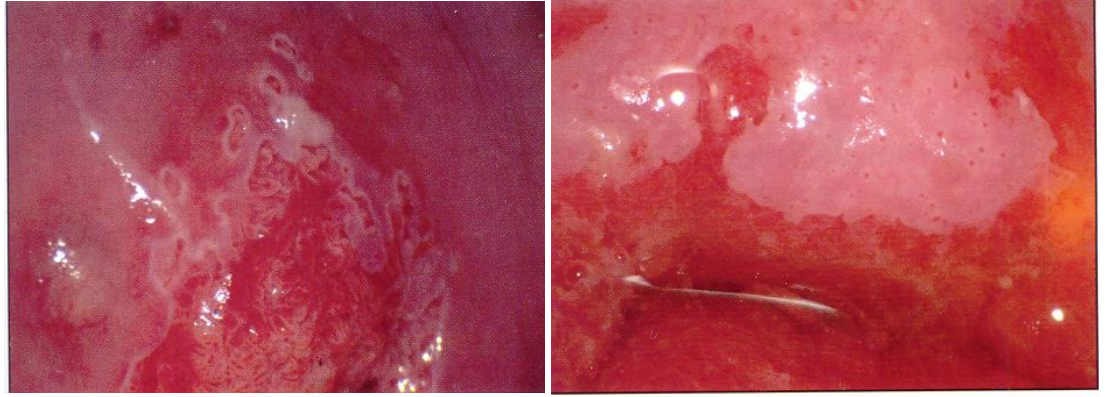
Evre I: Silindirik hücreler müköz kılıflarını kaybeder, yükseklikleri azalır, genişlikleri artar. Subepitelyal alanda yer alan stromal hücrelerin aktiviteleri artmıştır.

Evre II: Subsilindirik hücreler proliferer olur ve silindirik epitel altında çok sıralı bir primitif hücre tabakası oluştururlar. Bunlar iri çekirdekli uniform, yuvarlak, oval veya böbrek şeklinde kromatin yapısı ince granüllü, sitoplazması az bazen ince vakuollü, sınırları belirgin olmayan hücrelerdir.

Evre III: Tek sıralı bazal hücre tabakası belirginleşir; bunun üstünde çok sıralı, uniform, sitoplazmaları daha eozinofil, hücre sınırları daha belirgin immatür yassı epitel hücreleri ortaya çıkar. Orijinal yassı epitelin tipik katmanları henüz seçilemez; bütün epitel sıralarında hücre tipi aynı olup parabazal hücrelere benzer. Yüzeyde endoservikal epitel kalıntıları bazen korunmuş olarak görülebilir. Silindirik ve metaplastik elemanların bir karışımı şeklinde gözüken bu evre immatür skuamöz metaplazi evresi olarak adlandırılır.

Evre IV: Farklılaşma ve matürasyon olayı ilerledikçe, orijinal yerli yassı epitele daha çok benzeyen bir yassı epitel ortaya çıkar: "Matür Skuamöz Metaplazi".

Sonuç olarak, serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, iyi huyludur, klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez; sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar (14).



Şekil 2.5.Servikal metaplazi

Servikal Metaplazinin Önemi

Servikte metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve tamamen selim bir olaydır. Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Yassı epitel metaplazisinin daha başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır.

Şu halde yassı epitelyum metaplazisinin erken dönemler, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vajinada bir mutajen (viral partiküller gibi) bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu, yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; atipik metaplazi olarak da adlandırılmaktadır (1). Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel differansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan (yani normal metaplaziden) ayrılır (1).

2.2. Serviks patolojileri

2.2.1 Serviksin benign lezyonları

A-Servikal enfeksiyonlar

Akut ve kronik servikal enfeksiyonlar erişkin yaştaki kadınların %50' den daha fazlasını etkileyen en yaygın jinekolojik hastalıktır(6). Akut servisit, gonokoklar, çeşitli piyojenik organizmalar, birçok aerob ve anaerob organizmalar tarafından oluşturulur. Son yıllarda klamidya enfeksiyonu üzerinde de önemle durulmaktadır. Histolojik olarak stromada yaygın ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve sıklıkla odaklar halinde mukoza kayıpları görülür(15). Kronik servisit genellikle bir histolojik tanı olup, hemen bütün multiparlarda ve birçok nulliparda görülür. Mikroskopik olarak, dokuda plazmositler ve mononükleer hücrelerin yanı sıra, seyrek polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu yaygın bir subepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu görülür(15). Servikal enfeksiyonların tanısında pürülan, kokulu akıntı, kırmızı, ödemli serviks, ağrılı servikal hareketler, disparoni, kontakt kanama, serviks kültür örnekleri, servikal smear bulguları ve kolposkopi önemlidir.

Servikal enflamasyon çoğunlukla enfeksiyon (genellikle polimikrobiyal) ve daha az sıklıkla, yabancı cisimler, travma, jeller ve kremler gibi kimyasal iritanlar tarafından oluşturulur. Servikste inflamasyon oluşturan enfeksiyon etkenleri şunlardır:

Trichomonas vaginalis, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *G. mobilluncus*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, streptococci, staphylococci, peptostreptococcuslar gibi bakteri enfeksiyonlar, ve HSV gibi viral enfeksiyonlar. Kolumnar epitel enfeksiyonlara skuamoz epitelten daha duyarlıdır.

B Servikal polipler ve kistler

Endoservikal polipler serviksin en sık rastlanan tümoral gelişmeleridir. Gerçek neoplazmlardan çok endoservikal mukozanın epitel ve substantia propriası ile birlikte fokal hiperplastik proliferasyonları olarak kabul edilirler. Gebelikte polip stroması desidual değişme gösterebilir. Endoservikal poliplerin genellikle çok ince pedikülü vardır, bu pedikülü döndürmek suretiyle kolaylıkla çıkartılabilir(15). Malign değişiklik insidansı %1'den daha az olup en sık skuamöz karsinom, daha az sıklıkta da adenokarsinom gelişir(6). Servikal kistlerden en sık görüleni Naboth kistleridir. Bu kistler, servikal kripta ağızlarının travma, fibrozis ve dökülmüş bir epitel kümesi ile tıkanmasıyla ortaya çıkan küçük retansiyon kistleridir. Multiparların çoğunda görülür. Silindirik epitelle döşeli olup, müküs içerirler (15). Serviksin diğer kistleri arasında embriyolojik kalıntı kistleri (mesonefrik kanal) ve endometriotik kistler sayılabilir(15).

C Servikal leiomyomlar:

Uterusun bütün myomlarının yaklaşık %8'i servikal kaynaklıdır. Makroskopik ve mikroskopik olarak korpustakilere benzerler. Serviksin tek taraflı büyümesine neden olur veya kanaldan dışarı uzanırlar (vajene doğmuş myom). Komşu organlara bası yaparak kabızlık, idrar sıklığı ve retansiyon gibi semptomlara neden olurlar, gebelikte distosi nedenidir.

D Servikal Papillomlar

Serviksin portio vajinalisinde bulunan lezyonlar olup, iki tipi vardır. Bunlardan birincisi, tipik olarak ektoservikste tabandan yüksek skuamöz epitelle çevrili olan gerçek bir neoplazmdır ve nedeni bilinmez. Papillomların ikinci tipi ise, ektoservikste hafifçe yükseklik yapan "condylomata acuminata" olup, etyolojisinde Human Papilloma Virüs (HPV) rol oynar ve insidansı %1-2' dir. Papillomların tanısı, rutin pelvik muayene, servikal smear, kolposkopi ve en önemlisi virüsün izolasyonu ile konur. Servikal smearda büyük ve hiperkromatik çekirdeğe sahip skuamöz hücrelerin çevresinde parlak bir halonun bulunması HPV enfeksiyonu için

tipiktir. Bu tipik hücelere "Koilosit" adı verilir. Servikte Condylomata acuminata'nın bulunması, serviksin skuamöz hücreli kanser riskini önemli ölçüde arttırır(6,15,16).

E Parakeratoz-Hiperkeratoz

Keratoza bağlı olarak servikte (asetik asit uygulanmasından önce) bulunan, çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz alanlardır. Genellikle idiopatikdir, ancak kronik yabancı cisim irritasyonu, HPV enfeksiyonu veya skuamöz neoplazi tarafından da oluşturulabilir(10). Servikte kronik irritasyon veya mekanik tahrip nedeniyle çok katlı yassı epitelde lokal veya yaygın parakeratoz veya hiperkeratoz görülebilir.

F Erozyon (Eritroplaki,Kırmızı Plak)

Bu tanım, çoğu zaman yanlışlıkla collum inspeksiyonu sırasında çok katlı yassı epitelin yerini almış kırmızı görünüm veren silendirik epitel için kullanılmaktadır. Gerçekte adlandırmanın çağrıştırdığı gibi epitel dökülmesi (çok yanlış deyimle yara) (şekil 5) söz konusu değildir, sadece silendirik epitelin normalde bulunmaması gereken yerde bulunması söz konusudur (ektopi). Günümüzde eritroplaki ya da ektopi deyimleri daha kabul görmektedir. Silendirik epitelin mikroorganizmalara çok katlı yassı epitelyumden daha dayanıksız olması nedeniyle sekonder enfeksiyonlar görülebilir.



Normal portio



Ektropion

Şekil 2.6: Ektropion

2.2.2 Serviksin premalign lezyonları

İlk olarak 1949 yılında Papanicolaou tarafından invaziv kansere progresyon gösterecek lezyonları belirlemek için "displazi" terimi tanımlanmıştır. İnvaziv kansere dönüşme potansiyeli olmayan lezyonlar; bazal hücre hiperplazisi, rezerv hücre hiperplazisi, immatür skuamöz metaplazi ve matür skuamöz metaplazi gibi benign fizyolojik durumlardan oluşur. Malign

potansiyel taşıyan grupta displazi ve karsinoma in situ yer alır. Displazi hafif, orta ve ağır derecelere ayrılır. Daha sonra, 1968 yılında Richart ve Barron tarafından displazi sınıflaması modifiye edilerek, invaziv karsinom ile ilişkili lezyonların hepsi ‘‘Servikal İntraepitelyal Neoplazi’’ (CIN) olarak tek ortak kategoriye alındı. (1)

-CIN I Hafif displazi

-CIN II Orta displazi

-CIN III Ağır displazi ve karsinoma insitu’ya eşdeğer kabul edildi.

Böylece CIN hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. WHO, displaziyi ‘‘epitelin kalınlığının değişen oranlarında atipi gösteren hücrelerle yer değiştirdiği bir lezyon’’ olarak tanımlar.

Yapılan moleküler çalışmalarda, displastik hücrelerin CIS’teki hücrelerle gerçekte aynı yapıda olduğu ve benzer derecede kromozomal anormallikler gösterdiği belirtilmiştir. Dolayısıyla displazi zararsız görülüp bırakılmamalıdır. Displazik lezyonlar CIS’e dönüşmedende invaziv karsinom geliştirebilir. (17,18)

CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade’leme, progresyon riski ile ilişkilidir.

A Servikal intraepitelyal neoplazi histolojisi

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade’leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir(18).

1. Diferansiyasyon (Matürasyon, Stratifikasyon): Varlığı veya yokluğu, diferansiyasyon gösteren epitelin oranı

2. Nükleer anormallikler: Nükleus/sitoplazma oranı, hiperkromazi, nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

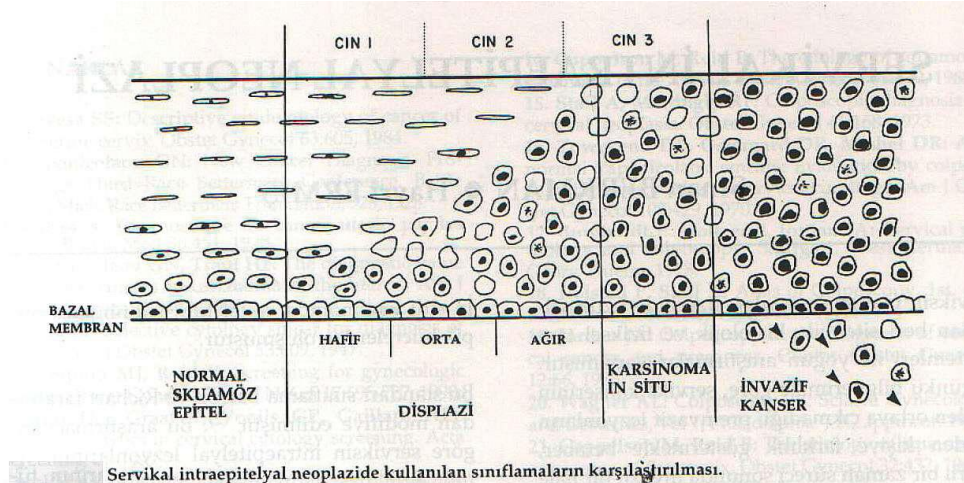
3. Mitotik aktivite: Mitoz sayısı, epiteldeki düzeyi, anormal konfigürasyon

CIN I : Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir. (1)

CIN II: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 ' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir(1).

CIN III: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır.Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır(1).

CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması



Şekil 2.7. Servikal intraepitelyal neoplazide kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması

İnvaziv servikal kanserler genellikle uzun bir preinvaziv hastalık evresini izlerler. Mikroskopik olarak, invaziv karsinomlara ilerlemeden önce hücresel atipiden, değişen derecelerde servikal intraepitelyal neoplazilere (CIN) ilerleyen prekürsor lezyonlar spektrumu ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bu risk faktörleri; bazı human Papilloma virus (HPV) tipleri ile enfeksiyon, erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel eş , multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı , düşük sosyoekonomik durum, Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, yetersiz beslenme, sebze ve meyveden yoksun diyet olarak sıralanabilir. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 tipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile süregelen enfeksiyon servikal neoplaziye neden olur. Onkojenik HPV tiplerinden bir veya daha fazlası ile enfeksiyon, viral genomun konakçı hücre genomuna bağlanması ve buna bağlı servikal neoplastik hücrelerin oluşumu ile sonuçlanır.

Bu hücrelerin çoğalması, değişen derecelerde CIN (I, II, III) ve invaziv servikal kanser oluşumuna yol açar(12).

B.Bethesda Sistemi

1988 yılında Bethesda Maryland’da yapılan bir Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemin’in geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. (22) 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın bir şekilde kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır. (19,20,21) Bethesda Sistemi’nde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır.

Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H) düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL). Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde; Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom,

endometriyal adenokarsinom, extrauterin adenokarsinom ve orijini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır. (1) ASCUS: Düşük veya yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt veremeyen anormal hücrelere ASCUS denir. Daha önceleri "atipik" olarak adlandırılan küçük anormalilerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Daha önce Papanicolaou sınıflandırmasının II. kısmında yer alan ve şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositotik atipi, ASCUS kategorisinde yer almaz. ASCUS kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sistemi'nde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif ve düzeltici değişiklikler ASCUS kategorisine dahil değildir. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, bir ASCUS tanısı Pap bulgularının %5'inden fazla olmamalıdır(13,23).

ASC-H (Ekarte edilemeyen HSIL): Smear sonuçlu hastalarda fazla miktarda orta/ağır displazi ve daha ağır lezyon olasılığı vardır. ASCUS a göre daha ciddidir.

LSIL (Low Grade SIL): CIN I (hafif displazi) ve koilositotik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis ve CIN) , LSIL kategorisi altında birleşmektedir. Çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları, çeşitli HPV tiplerinin dağılım ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli izleme çalışmalar göstermiştir ki; koilositosis olarak sınıflandırılan lezyonlar, vakaların %14 ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların % 16 sında ağır displazi / CIS e dönüşmektedir(23).

HSIL (High Grade SIL): Nükleer büyüklükte belirgin farklılık, hücre çoğalması ve kaba nükleer kromatin varlığı, nükleer kontürlerde düzensizlik, özellikle üst tabakalarda atipik mitotik figürler ve sık mitozla karakterizedir. CIN II ve CIN III ise (orta displazi, ağır displazi ve karsinoma in situ) yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar arasında yer almaktadır.

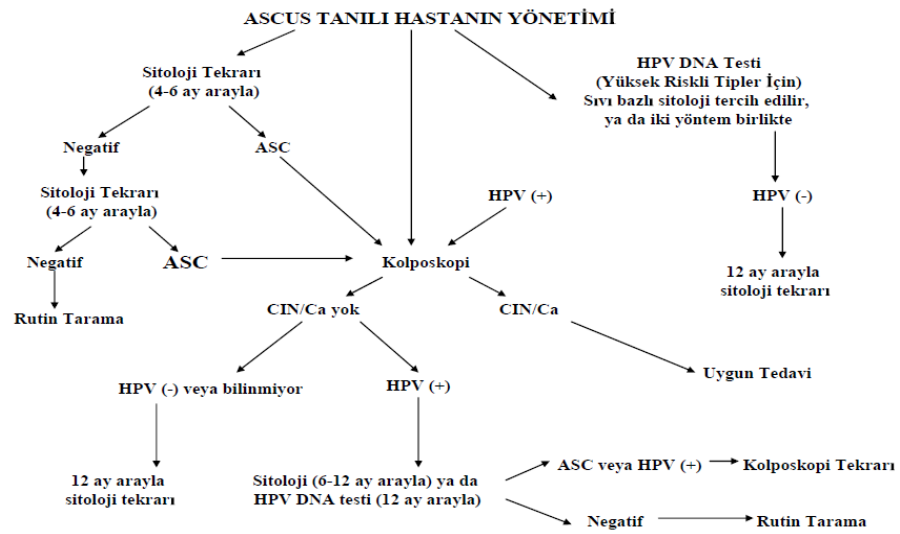
Kansere progresyon ASCUS 'ta %0.25, LSIL'de %0.15 ve HSIL'de %1.44 oranında görülmektedir. Normale gerileme ASCUS'ta %68, LSIL 'de %47 ve HSIL 'de %35 oranında görülmektedir(13).

AGUS: Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. İsim ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smearından 68'inde (%18) serviksin premalign yada malign lezyonu olduğu ortaya konmuştur(13). Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip Pap smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örneklemede yapılmalıdır.

ASC Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi

ASCUS Yönetimi:

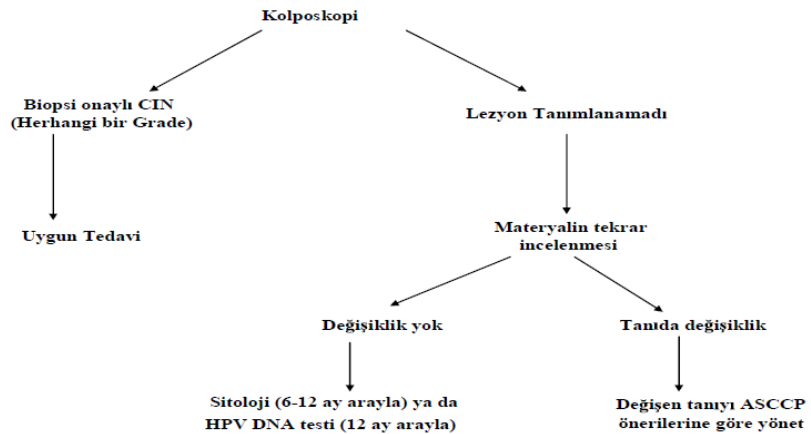
Monsenogo ve ark.nın çalışmasında ASCUS lu olguların %80 inde normal bulgu ile birlikte yüksek oranda HSIL olgusu da saptanmıştır. Pap-smear ile 6 ay aralarla yapılan takipte, birlikte bulunan HSIL in %25-40 tanı alamadığı bildirilmiştir(14). Sensitivitesindeki bu düşüklük nedeniyle izlemde smear'in limitasyonu söz konusudur. Bu durumda yapılan kolposkopi, optimal sensitivite, ancak yüksek olmayan spesifisite değeri sağlar. HPV tarama ve tiplemesi yönünden yapılan Hybrid Capture(HC) testinin %100 e yaklaşan negatif prediktif değeri, ASCUS bulunan ve sürekli smear kontrolü, kolposkopi ve biopsi yaptıran hastaların bu durumdan güvenle kurtulmalarını sağlar. HC tekniğiyle saptanan onkojenik HPV pozitifliği, prekanseröz lezyon olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Referans smear, likit bazlı olursa HC testi, suspansiyondaki rezidü hücrelerle yapılabilen, böylece hastanın yeniden görülmesine yeniden örnek alınmasına gerek kalmamaktadır(14).



Şekil 2.8. ASCUS tanılı hastaya yaklaşım

ASC-H Yönetimi: Mutlaka hemen kolposkopi uygulanmalıdır(24). Biopsi sonucu CIN-2, 3 gelirse uygun tedavi yapılmalıdır. Lezyon tanımlanamazsa veya CIN-1 gelirse örnek tekrar incelenmeli, sonuca göre hareket edilmelidir(24).

ASC-H TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



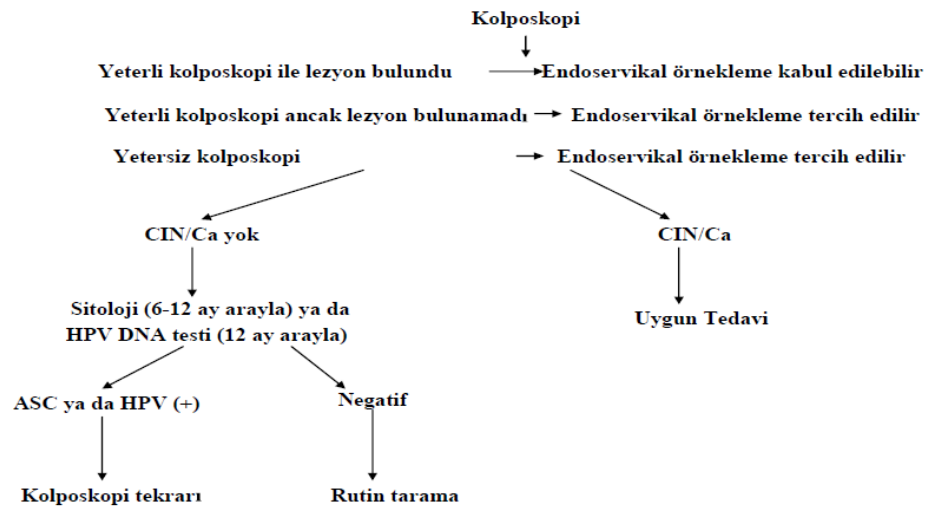
Şekil 2.9 ASC-H tanılı hastaya yaklaşım

LSIL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi:

Tedavi edilmediğinde, spontan düzelebilir, ancak %1 invaziv kansere ilerleme riski vardır(25). Kolposkopi uygulanır ve biyopsi alınırsa %15-30 oranında CIN varlığı saptanır(24). Minimal sitolojik anomaliler tespit

edilirse, HPV DNA araştırılması imkanı varsa mutlaka yapılmalıdır. HPV DNA negatif ise olgu 6-12 ay aralıklarla rutin kontrole çağrılarak takip önerilir. HPV DNA pozitif ise kolposkopiye yönlendirilir. HPV DNA test olanağı yoksa kolposkopik muayene yapılır; normal ise 6 ay ara ile Pap-smear normale dönünceye kadar periodik olarak kontrol edilir. Kolposkopide anormal lezyon varlığında ise hemen tedavi şarttır(25)

LSİL TANILI HASTANIN YÖNETİMİ

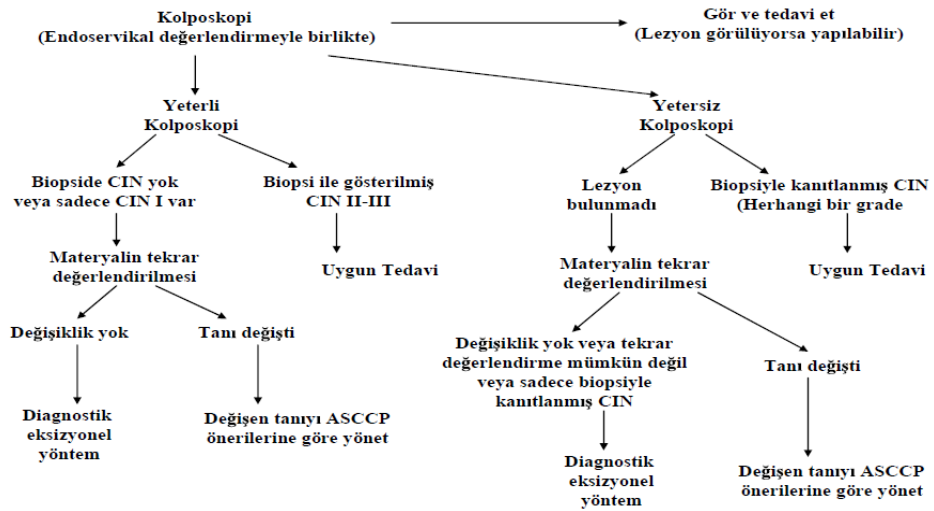


Şekil 2.10 LGSİL tanılı hastaya yaklaşım

HSİL Tedavi Seçenekleri ve Yönetimi:

Yüzde 70-75 CIN 2-3,%1-2 invaziv kanser görülür(24). Kolposkopi ve biyopsi endikedir(24,25). Başarı oranları birbirine yakın olan Laser veya Loop kullanılabilir. Soğuk konizasyon tercih edilebilecek yöntemlerden birisidir. Endoservikal incelemede önem kazanmaktadır. Takipte HPV testi yardımcı olabilir. Anormal kolposkopik bulguların varlığında biopsi gerekir ve lezyonun tedavisi ona göre şekillenir.

HSİL TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



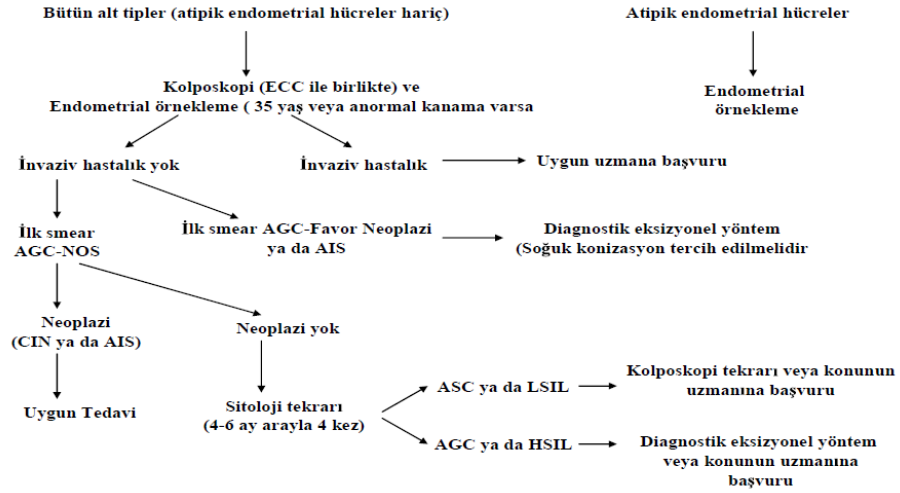
Şekil 2.11 HGSİL tanılı hastaya yaklaşım

Atipik Glandüler Hücre (AGC) Yönetimi:

Atipik endometrial hücrelerin bulunduğu alt tip hariç, tüm alt tiplerde ECC ile birlikte kolposkopi yapılmalıdır. AGUS da minimal anormal sitolojik bulgu olmasına rağmen ASCUS'dan çok daha önemlidir. Çünkü bu sitolojiye sahip kadınların önemli bir kısmı (%3-10 u) invaziv kanser geliştirecektir(12). Bu nedenle bu kadınların hepsine özel dikkat gerekir ve sitolojide glandüler lezyondan şüphelenilmişse tedavi edilmelidir. AGUS erken yaşlarda ve gebelikte, sıklıkla HPV enfeksiyonu ile birliktelik gösterir. Eğer hasta < 35 yaş ya da gebe ise HSİL i ekarte etmek için genellikle kolposkopi yapılır ve 4 ay sonra sitoloji tekrarı ile izlenir. Eğer hasta >35 yaş, gebe değilse veya kolposkopi yetersizse endometrial biopsi ve konizasyon yapılması gerekir.

Uterus, tuba ve over kanserleri, sitolojide AGUS sonucu gelmesinin nedeni olabildiğinden, bu olgularda pelvik ultrasonografi yapılmasında fayda vardır. Mide, kolon, pankreas ve safra kesesi kanserleri bile AGUS un nadir sebeplerindedir. AGUS görüldüğünde, sitopatolog sıklıkla bu hücrelerin kaynağını belirleyebilir(23).

AGC TANILI HASTANIN YÖNETİMİ



Şekil 2.12 AGC tanılı hastaya yaklaşım

2.2.3 Serviksin malign lezyonları

A.İnvaziv serviks kanseri

Serviks kanseri görülme yaşı genel olarak 20-80 gibi geniş bir yelpazeye yayılmıştır. En sık 50-59 yaşlar arasında görülür. Ülkemizde invaziv serviks kanserlerinin %65 i 40-60 yaş grubunda görülmektedir. İnvaziv serviks kanserinin sıklıkla, servikal epitelde metaplastik olayların anormal gelişimi ile başlayan, servikal intraepitelial neoplazi (CIN I, II, III) ve mikroinvaziv kanser ile devam eden bir sürecin sonunda meydana geldiği çalışmalarla gösterilmiştir. İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilir(23). Tüm dünyada en sık görülen kadın genital kanseridir. Her yıl 300.000 in üzerinde serviks kanserine bağlı ölüm görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %10 u serviks kanseridir.

Epidemiyolojik dağılım ve risk faktörleri olarak cinsel yolla bulaşan bir hastalık paterni gösterir. Bu nedenle çeşitli coğrafik bölgelerde 20 kat fark

edebilen değişik sıklıklar bildirilmiştir. Erken serviks kanserinin olası ilk semptomu, sıklıkla hasta tarafından farkına varılmayan ince, su gibi, kanla bulaşık vajinal akıntıdır. Klasik semptomu, en sık rastlanan belirti olmamasına rağmen ara ara olan, ağrısız metroraji veya postkoital lekelenmelerdir. Geç semptomlar veya daha fazla ilerlemiş hastalık belirtileri, sekonder olarak üreterler, pelvik duvar veya siyatik sinirlerin tutulumuna bağlı yana veya bacağına vuran ağrı gelişmesidir. Hastaların çoğu, dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyondan şikayetçidir. Terminal dönemde ise üremi gelişimi söz konusudur(13).

Serviks karsinomasının görüntüsü oldukça değişkendir. Makroskopik olarak, en yaygın görülen serviks kanseri tipi "Ekzofitik" olup, "infiltratif" ve "ülseratif" tiplerine de rastlanır. Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamöz hücrelidir ve kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamöz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognoza sahip olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir(13).

B.Servikal displazi ve kanserdeki risk faktörleri

Literatürdeki birçok epidemiyolojik çalışmada serviks kanseri ile multipl bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir(13). Siyahlarda ve Meksika Amerikalısı olanlarda serviks kanseri insidansının daha yüksek olması şüphesiz ki sosyoekonomik statülerinin daha düşük olmasıyla ilgilidir.

Bir kadının seksüel aktivitesi onun CIN riskini etkileyebilir. Gittikçe artan veriler göstermektedir ki bir kadın erken ilişki ve multipl partner şartlarına uymasa da partneri tarafından artmış risk grubuna dahil edilebilir. Eşin seksüel partner sayısı 20'den fazlaysa eşinin servikal kanser riski 5 kat artmaktadır(13).

Sigara içimi, serviks kanseri için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bu gözlem diğer sigarayla ilişkili kanserlerin dağılımıyla koreledir. Sigara içenlerde preinvaziv ve invaziv hastalık riski artmıştır, özellikle şu anda sigara kullanan, uzun süredir sigara kullanan, yoğun sigara

içen ve filtresiz sigara içenlerde bu risk fazladır. Seksüel faktörler sabit tutulsa bile sigara içimi bağımsız bir risk faktörüdür.

Sigara ile olan ilişki yassı hücreli kanserler için söz konusudur, adeno kanserler için söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda, sigaranın servikal epitelde DNA modifikasyonu yapıp yapmadığı değerlendirilmiş ve bunun sigara içenlerde daha fazla olduğu değerlendirilmiştir. Anormal Pap-smear sonucuna sahip olan hastalarda normal hastalara kıyasla DNA modifikasyon sayısının fazla olduğu bulunmuştur. Bu modifikasyonun söz konusu olduğu kadınlarda serviks kanseri riski artmıştır. Bu da sigaranın serviks kanserindeki biyokimyasal rolünü göstermektedir. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adeno kanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir(1). Gestagenden zengin olan kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin adenomatöz hiperplaziye uğradığı ve bu değişikliğin aynı endometrial hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık oral kontraseptiflerin koruyucu olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır(13).

Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir(13). Vitamin eksikliğinin servikal kanseri de içine alan bazı malignitelerde rolü olduğu düşünülmektedir. Vitamin A bazı kanserleri önleyebilir. Vitamin A deriveleri, özellikle de retinoidler in vitro ve in vivo olarak normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, bunu yaparken de proliferasyonu önleyip hücrelerin diferansiyasyon ve matürasyonunu sağlarlar.

Epidemiyolojik çalışmalarda, servikal neoplazinin başlangıcı ve promosyonuyla ilişkili olan ve cinsel yolla bulaşan ajan yıllar boyu araştırılmıştır.1970'li yıllarda HSV-II yoğun şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu vaka kontrollü çalışmalardır ve kanserli hastalarda kontrol grubuna göre HSV-II prevalansı daha yüksek bulunmuştur ancak çoğu araştırmacı bugün HSV-II'yi servikal neoplazide ciddi bir etyolojik ajan olarak görmemektedir fakat bazıları bir şekilde kofaktör olarak rol aldığını düşünmektedir(13).

1970'li yılların ortalarında Zur Hausen HPV'nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu ileri sürmüştür(13). HPV, sebep olduğu uzun süredir bilinen tipik karnabahar görünümlü kondilomların yanı sıra, servikal neoplazinin öncüsü olduğu düşünülen ve kolposkopide saptanabilen düz beyaz lezyonlara da sebep olur. İmmünoperoksidaz teknikleriyle HPV'nin saptanması bu gözlemi doğrulamaktadır. Ayrıca genital lezyonlarda yapılan hibridizasyon çalışmasıyla da HPV DNA saptanmıştır. Günümüze dek 70'den fazla HPV tipi bulunmuştur. Düşük riskli tipler (6, 11, 42, 43, 44) nadiren maligniteye ilerleyen kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58) intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanmıştır. Servikal kanserlerin %85'ten fazlası yüksek riskli HPV sekanslarını içermektedir. HPV 6 ve 11 genital kondülom ve hafif CIN olgularıyla ilişkilirken, HPV 16 ve 18 servikal kanser ve ciddi CIN olgularıyla ilişkilidir. HPV'nin malign ve selim tipleri arasındaki bu ayırım sonucunda servikal neoplazisi olmayan bir hastada malign tiplerin (özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tipler hafif CIN olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır(13).

Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk hiç Pap-smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kanser ve ondan ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde aktif bir tarama programı mevcuttur(13)

2.3 Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Tanı Yöntemleri:

- 1-Sitoloji
- 2-Servikografi
- 3-Kolposkopi
- 4-ECC
- 5-Yönlendirilmi serviks punch biyopsi
- 6-HPV tarama ve tiplleme
- 7-Konizasyon

2.3.1 Servikovajinal sitoloji (Pap smear)

Dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Serviks uterinin diagnostik sitolojisi bugün en iyi bilinen sitolojik yöntem olarak, tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlk defa 1942 yılında Papanicolaou vajinal smearden servikal kanseri teşhis etmede yararlanılabileceğini göstermiştir(1). Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği almak açısından elverişlidir. Sitolojinin görevi diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Sitolojik incelemenin yanlış negatif oranları ilk yayınlarda %40 olarak bildirilmiştir. 1947 yılında Dr.Ayre'nin sayesinde (Ayre Spatülü) yanlış negatiflik %20'lere düşmüştür (%10-35). Yanlış pozitiflik ise % 5'tir(1).

Yalancı (-) Pap Smear Sonuçlarının Nedenleri:

1. Smear alınımında anormal hücreler içeren alanların atlanması ve bu nedenle anormal hücrelerin camda görülmemesi,
2. Anormal hücre alınmasına rağmen cam hazırlama aşamasında anormal hücrelerin smear çubuğundan cama aktarılamaması ,
3. Patoloğun anormal hücreleri camda görememesi veya görse bile normal değerlendirmesi,

4. Lezyonun servikal kanalın iç kısmına doğru yerleşmesi,
5. İnflamasyon varlığı(26).

Gay ve ark. yaptıkları bir çalışmada, örnekleme hatalarının en sık görülen (%70) yalancı negatif smear sonucuna neden olduğunu göstermişlerdir (27). Servikal smear'in yanlış negatif oranını azaltmak için dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdaki gibi sıralanabilir(28).

- Hastanın kanaması olmamalıdır. Hasta proliferatif fazda iken yapılmalıdır..
- Vajinal spekulum kuru ve steril olmalı, lubrikan kullanılmamalıdır.
- Postmenopozal hastalarda endoservikal fırça kullanılmalıdır.
- Smeari fikse etmek için %95 'lik alkol spreye tercih edilmelidir.
- Smear alınmadan 48 saat önce koit, vajinal duş yapılmamalı, 7 gün önce de vajinal ovüller bırakılmamalıdır.
- Serviks kanseri tanısı için sitolojik örnekler vajinal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınırken, hormonal değerlendirme için örnek vajen yan duvarlarından alınmalıdır. Servikal smearde yetersiz sonuç, endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır. Yapılan smearlerin %10-20 kadarının yetersiz olduğu gösterilmiştir(29-31).

KİMLER TARANMALIDIR?

Amerikan Kanser Derneği'nin (American Cancer Society) taramaya başlama yaşı ve sıklığı ile ilgili önerisi şudur: "Halen veya geçmişte cinsel olarak aktif olan veya 18 yaşına gelen tüm kadınlar, yıllık Pap test ve pelvik muayeneden geçmelidirler. Bir kadında üç veya daha fazla sayıda birbirini izleyen normal yıllık muayene bulgusu saptanmışsa, Pap test daha seyrek olarak ve hekimin yönlendirdiği doğrultuda tekrarlanabilir."

Amerikan Kanser Derneği, düşük ve yüksek riskli gruplarda tarama sıklığını da farklı önermekte, yüksek riskli grupta ilk smear negatif bile olsa, yılda bir taramanın devamını uygun görmektedir(1).

Sitolojik sınıflama

CIN Sınıflaması :

CIN 1: Epitelin alt 1/3 üne sınırlı displastik değişiklikler; hafif displazi.

CIN 2: Displastik değişiklikler epitelin 2/3 ünü içine alıyorsa; orta dereceli displazi.

CIN 3: Displastik değişiklikler epitelin tamamına yakını tutmuşsa; ağır displazi.

CIS: Displastik değişiklikler epitelin tümünü içeriyorsa; karsinoma insitu olarak adlandırılır.

Bütün lezyonlarda bazal membran sağlamdır.

Papanicolaou Sınıflaması:

Class I: Normal

Class II: Atipik inflamasyon veya uterin hücreler

Class III: Displastik hücreler (hafif, orta, ağır)

Class IV: Karsinoma insitu

Class V: Malign hücreler invaziv kanseri destekler (squamöz ya da adeno kanser)

BETHESDA SINIFLAMASI

Klinisyen ile sitoloğun anlaşmasında ve histolojik terminoloji ile uyum sağlamada Papanicolaou ve CIN sınıflamasının yetersiz kalmaya başladığı farkedildikten sonra geliştirilen bir diğer sistemde Bethesda Sistemidir. On iki Aralık 1988’ de ABD’nde Bethesda’ da National Canser İnstitute’nün önderliği altında bir komite toplanarak yeni ve deskriptif bir rapor sistemi hazırlamışlardır(1). 1991 yılında Bethesda II sistemi olarak yeniden düzenlenmiştir. İki bin bir yılına kadar yaygın olarak kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır.

Bethesda Sistemi, gönderilen materyali başlıca 3 özelliği ile ele almaktadır:

- 1)Materyalin yeterlilik durumu
- 2)Tanı ile ilgili genel bir kategorizasyon (normal sınırlar içinde veya değil)
- 3)Deskriptif tanı

Bu sisteme göre, HPV ile CIN I düşük grade lezyonlar (LSIL) , CIN II ve CIN III yüksek grade lezyonlar (HSIL) içinde yer almıştır. Sitolojisi, serviksin neoplastik lezyonları yönünden kuşkulu, normalden sapmalar gösteren her kadın, kolposkopik incelemeye alınmalı ve anormal alanlardan biyopsi planlanmalıdır.

Anormal olarak bildirilen Pap-smear sonuçlarının %30'unda servikal displazi olduğu gözlenmiştir(31,32). Anormal Pap-smear'in nedenleri arasında, servikal displaziden başka, atrofik değişiklikler, enfeksiyon, servikal yaralanmalardan sonra iyileşme süreçleri, vajinal kanser, vulva kanseri, daha önceden yapılan radyasyon tedavisi sayılabilir(1).

2.3.2 Servikografi:

Serviksin seyreltilmiş asetik asit uygulandıktan sonra, özel bir kamera (servikoskop) aracılığı ile görüntülenmesidir. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88 dir (33). Düşük dereceli lezyonlar için daha duyarlıdır. Bu yöntemin başlıca dezavantajı; ileri teknoloji gerektirmesi, pahalı olması ve hastaları geri çağırma gereksinimi olup primer tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği araştırmalarla sınırlıdır.

2.3.3. Kolposkopi :

Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır (colpo ve scope) Kolposkop , Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. Altmışlı yılların sonu ve 1970'lerin başlarında özellikle çeşitli yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve nomenklatürü genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vajina, vulva, perine hatta penis ve scrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir(1) Bu gecikmede muhtemelen sitolojide daha erken gelişmelerin olmasının da yeri vardır. Ancak sitoloji ve kolposkopi birbirine rakip değil, tam tersine birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi ise pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invaziv serviks kanserinin dışlanması olmalıdır.

Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal

kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal Pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir(1,13).

2.4.Kolposkopi Endikasyonları

- İnvaziv kanser şüphesi olan smearler
- Altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif diskaryoz/sınırdaki değişikliklerin olduğu smear
- HSIL, orta veya şiddetli diskaryoz
- Sürekli yetersiz smear
- Smearde glandüler lezyonların varlığı özellikle şiddetli glandüler atipi/adenocarcinoma in situ
- Menstrüasyon arası ve cinsel ilişki sırasında olan kanamalar
- Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi
- Fetal hayatta DES'e maruz kalma
- Kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer cerrahisi gibi yöntemlere yardımcı olmak amaçlı
- Servikal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertilite tanısında
- Himenin adli nedenlerle incelenmesi amaçlı
- Sitolojik değerlendirme imkanı olmayan merkezlerde tanı koymak amaçlı

2.5 Kolposkopi tekniği

Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamiyle ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlemlendikten sonra gerekiyorsa Pap smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir.

1)Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

2)Tuzlu su (salin) tekniği

Klasik teknik: Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra %3-5 lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir ve ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir.

Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ki, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki 30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir.

Klasik teknikte, bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokular koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu anormal epitelyum hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak isimlendirilirken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

Tuzlu Su Tekniği: Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve Schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir. Kolposkopi terminolojisi günümüzde de halen tartışmalıdır. Ama genel olarak kolposkopik görünüm normal, anormal, başarısız olarak değerlendirilmektedir. Normal kolposkopik bulgular;

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe renkli görülür. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal Papillalar ve derin yarıklar görülmektedir. Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır.

Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir. Transformasyon zonu damar

bakımından oldukça zengindir ve damarlar regüler seyredeler. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür. Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağızları, Naboth kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir(23).

Kolposkopik Endeks

Şekil 2.13 Reid kolposkopik indeksi 1984

Kolposkopik belirtiler	0 puan	1 puan	2 puan
Sınır yapısı	Kondülomatöz yada mikroPapiller yüzey Kenarları keskin olmayan bulut kümeleri Açılı, düzensiz geometrik lezyonlar Transformasyon zonuyla ilgisi olmayan uydu lezyonlar ve beyaz epitel	Kenarları düzgün, keskin hatlı lezyonlar	Kenarları yuvarlanmış soyulan lezyonlar (farklılık gösteren alanlar arasında keskin sınırlar vardır
Renk	Parlak kar beyazı (parlak gri) Belli belirsiz beyaz epitelyum	Gölgeli ara lezyonlar (istiridye beyazı)	Donuk
Damar yapısı	İnce şekillenmemiş yapılar Kondülomatöz ya da mikroPapiller lezyonlar	Damar görüntüsü yok	Noktalama
İyot etkisi	Tam boyanma Önemsiz lezyonların boya tutmaması	Tam olmayan tutulum	Önemli lezyonlarda boya tutmaması

Kolposkopik puanlama:

0-2 :Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I

3-5 : CIN I-II

6-8 :CIN II-III

Bu endekste yarı geçirgen beyaz epitel ve parlak kar beyazı epitel, düşük dereceli lezyonların göstergesidir .Ara lezyonlarda ortaya çıkan gri-beyaz renk farkı, üst tabakalardaki olgun hücrelerin keratin formasyonuna bağlı yansımaları ile atipik nükleusun ışık emilimine bağlı olabilir. Pratikte çoğu lezyonlar bu grupta yer almaktadır. İstiridye beyazı (ki yoğun nükleer kromatinin ışığı emmesine ve üst tabakadaki hücrelerin sitoplazmasının azalmasına bağlı olarak geçirgenliğinin kaybolması ile ilgilidir) yüksek dereceli lezyonun varlığına işaret eder.

İyot boyasına bağlı reaksiyonlarda pozitif iyot tutulum sonucu kahve-maun rengi bir renk oluşur. Negatif iyot tutulumunda ortaya çıkan sarı renk beraberindeki diğer kriterlerle ele alınır. İlk üç kriter nedeniyle 3 puandan aşağı olan lezyonlarda bu ihmal edilebilen bir belirtidir. Tam olmayan, farklı derecelerdeki iyot tutulum sonucu ortaya çıkan görüntüye ‘‘ kaplumbağa kabuğu (tortoise-shell)’’ manzarası adı verilir. Yani iyot boyası hem önemli hem de önemsiz lezyonlarda sarı renk alır. Bu durumda diğer kolposkopik özellikler ile beraber değerlendirilmelidir.

2.6.Anormal kolposkopi bulguları;

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaisizm
- Atipik damarlanma şeklinde sıralanabilir

2.6.1.Asetik Asit Beyazı: Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerinde %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür. Olay daha önce izah edildiği gibi tamamen nükleer dansite ile ilgilidir.



Şekil 2.14 Asetowhite epitel(Low-grade lezyon)



Şekil 2.15 Asetowhite epitel(Low-grade lezyon)



Şekil 2.16 Asetowhite epitel (High-grade lezyon)



Şekil 2.17 Asetowhite epitel(High-grade lezyon)



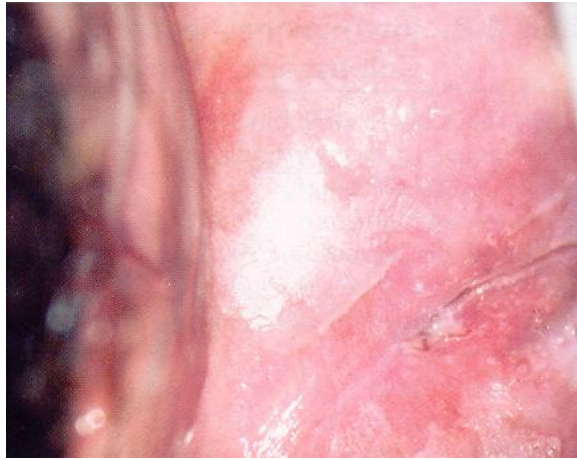
Şekil 2.18 Asetowhite epitel(Kondilom)



Şekil 2.19 Asetowhite epitel(Servikal kanser)

2.6.2.Lökoplaki (hiperkeratoz): Kelime anlamıyla beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre ise, bu plak, asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vajina ve servikste normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovajinal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN 'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir.

Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla tamamen temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır(23).



Şekil 2.20.Lökoplaki



Şekil 2.21.Lökoplaki



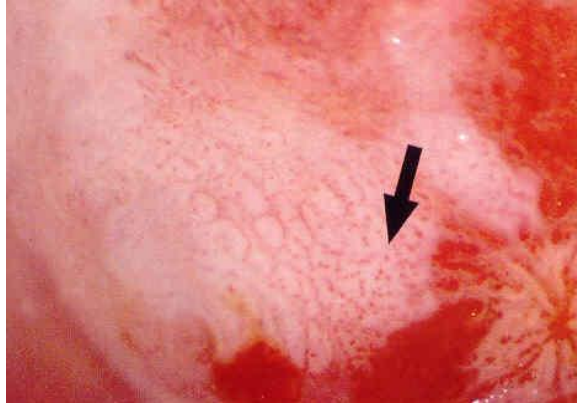
Şekil 2.22.Lökoplaki



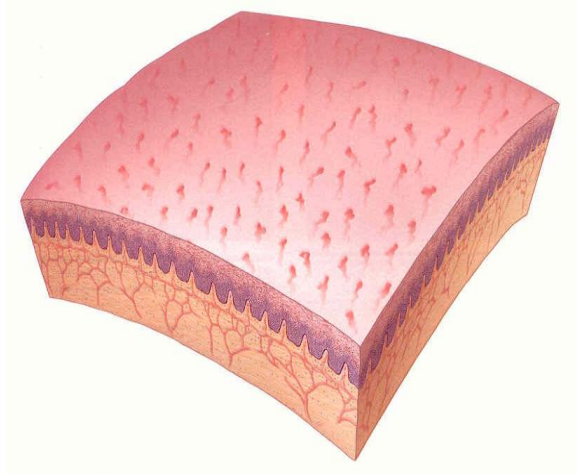
Şekil 2.23.Lökoplaki oluşum mekanizması

2.6.3.Punktasyon: Vasküler görünüm şüphesiz en önemli özellik olup patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna punktasyon adı verilir.

Vertikal tek loop kapillerler- kolposkopide asetowhite epitelde kırmızı noktalar şeklinde görülür, ince veya kaba olabilir.



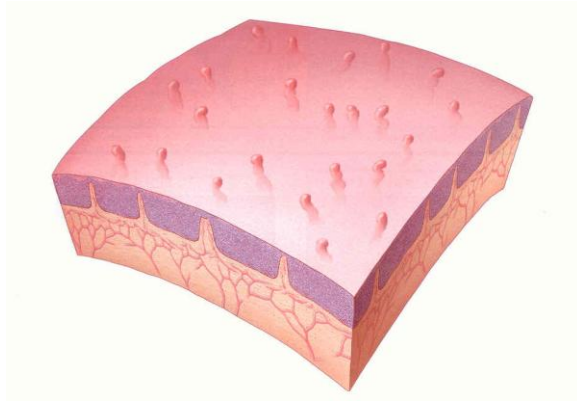
Şekil 2.24.İnce Punktasyon ve CIN 1



Şekil 2.25.İnce puktasyon

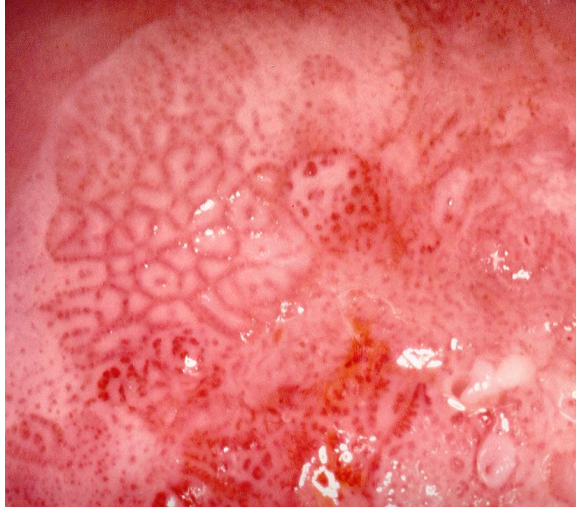


Şekil 2.26.Kaba Punktasyon, Dilate loop kapillerler



Şekil 2.27.Kaba punktasyon

2.6.4.Mozaisizm: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir; çünkü bunların görünüşleri mozaiğe benzemektedir. Anormal epitel blokları etrafında bir ‘ağ’ oluşturan bu damarlar, birçok punktasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (23).

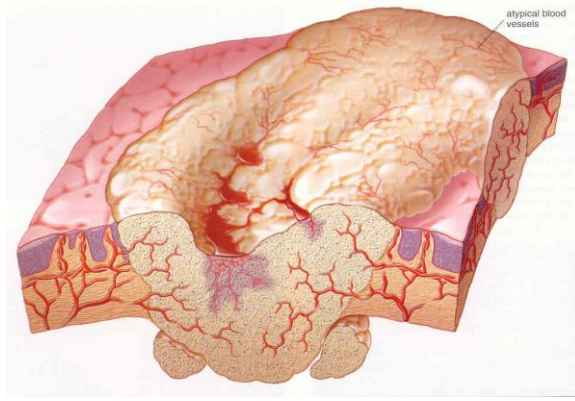


Şekil 2.28.İnce mozaik pattern (İmmatür metaplazi veya CIN 1)
İnce kalibreli, düzenli, birbirine yakın damarlar

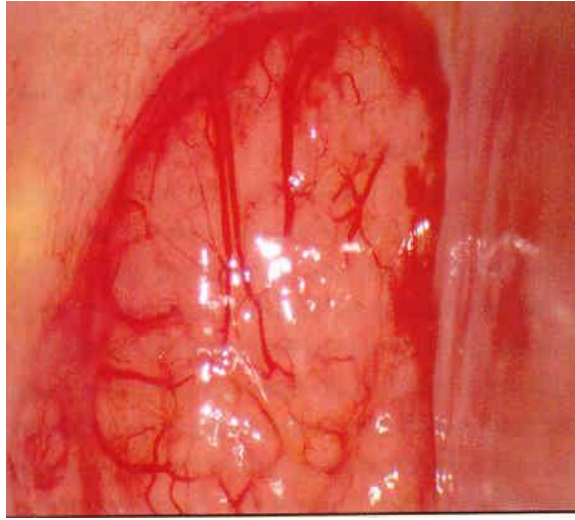


Şekil 2.29.Kaba mozaik vasküler pattern(CIN 3). Damarlar dilate, düzensiz
İnterkapiller mesafe artmış

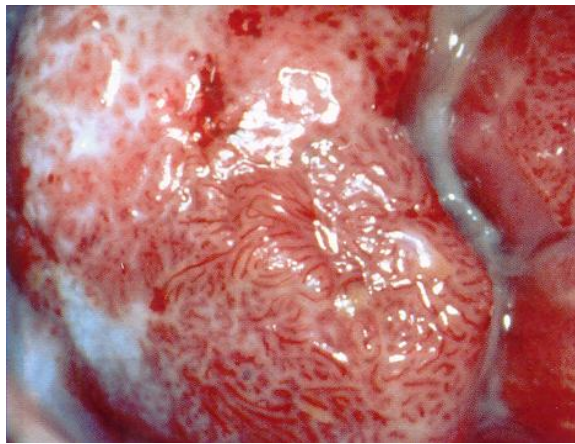
2.6.5.Atipik Damarlanma: Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrilerini kaybetmişlerdir. Kapiller damarlar çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktuasyon ve mozaicism ile birlikte bulunabilir.



Şekil 2.30 Atipik damarlanma mekanizması.



Şekil 2.31.Atipik kan damarları(servikal kanser). (eksofitik büyüme ve doku nekrozuna bağlı ülserasyon)



Şekil 2.32.Atipik damarlar (Dilate ve anormal dallanma gösteriyor)

Başarısız kolposkopi; Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için ‘‘kogan’’ ‘‘kurihasa’’ gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalı, gene de zon görülemiyorsa kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır(34).

Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu veya kolposkopik muayenede pozitif sitolojiyi izah edecek bir bulgu saptanmayan olgularda ECC uygulanmaktadır. ECC ile servikal kanal içerisinde bir lezyon saptanması özellikle perimenopoz ve postmenopozdaki hastalarda daha sıktır. Gebelikte ECC kontrendikedir.

Kolposkopi ve sitolojinin birbirlerine göre üstün tarafları ve dezavantajlarının olduğu unutulmamalıdır. Sitoloji kitle taramalar için çok uygundur. Fakat lezyonu lokalize edemez. Ekonomiktir ve uygulama herhangi bir sağlık personeli tarafından yapılabilir. Kolposkopi lezyonun yeri saptanabilir ama bu yöntem eğitilmiş hekim ve özel aletler gerektirdiğinden pahalıya mal olmaktadır. Kolposkopinin spesifitesi tarama için çok kötü, %30 un altındadır, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Sensitivite nisbeten iyidir, ama endoservikal kanal her zaman görülemediği içinde yanlış negatif oran artabilir. Sitolojide yanlış negatiflik oran % 20 (%10-35) kadardır. İki yöntem birlikte kullanılacak olursa doğruluk oran % 98.8’e çıkacaktır(34).

2.7.Kolposkopide displastik olmayan bulgular

2.7.1 İnflamasyon epitelde anlamlı değişikliklere neden olur. Epitel tabakası içindeki, stromaya ait Papilla yüzeye doğru uzanır ve damarlar her zamankinden daha belirgin hale gelir. Stroma Papillaları içindeki basit kapiller yumaklar genellikle iki veya daha fazla ‘‘taç’’ oluşturarak kolposkopik olarak çatala benzer bir görünüm ortaya çıkmasına yol açarlar. Bu ise punktuasyonu taklit edebilir, ancak gerçek punktuasyonda olay fokal olup sınırlar keskindir. İnflamatuvar değişiklikte ise sınırlar keskin olmayıp yaygın olma eğilimindedir(1).

2.7.2.Atrofik epitelyum menopozda epitel ince olup transparandır. Böylece kapillerler daha belirgin olarak görülür. Aynı zamanda damarlar yüzeye daha yakın olduğundan epitel travmaya ve dolayısıyla kanamaya daha yatkındır. Bu kapiller şebeke punktuasyon görünümü oluşturmada da çok değişik formlar gösterip anormal damar yapısıyla karıştırılabilir(1).

2.7.3.Granülasyon dokusunda benzer şekilde kan damarlarının yoğunluğunda ve neovaskülarizasyon sahalarının sayısında artış vardır, ancak burada dokunun asetik asite cevabı daha az yoğun olup sınırları daha az belirgindir. Tüm bu farklılıklara rağmen displastik değişikliklerle granülasyon bazen yalnızca, alınacak bir biyopsi ile ayırt edilir(1).

2.7.4.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 vajina ve serviksi içine alacak tarzdadır(1).

2.7.5.Kondilomatöz değişiklikler kolposkopi yardımıyla kolaylıkla görülebilir ki bunlar çoğunlukla displastik değişikliklerle ilişkili değildir. Kondilomatöz değişiklikler, damarsal değişikliklerin olmayışı ve lezyonların yukarı doğru çıkıntı yapmasıyla displazilerden ayrılırlar(1).

Kolposkopi en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi değildir. Yukarıda bahsedilen anormal bulgular sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Yoksa onkoloji biliminde tek kesin tanı yolu histopatolojidir(34).

Kolposkopide görülen bir lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Eğer ortada gözle görülen lezyon yoksa ve sitoloji pozitif ise kolposkopi altında şüpheli bölgeye biyopsi yapılır. Biyopside, alttaki stromadan 3-4 mm ve serviks epitelinden 5mm uzunluğunda doku bulunması gerekir.

2.3.6.HPV Testi

Yirmi ile 65 yaş arası kadın popülasyonunun %10 unda onkojenik HPV bulunmaktadır. Toplumda, latent HPV enfeksiyon prevalansı %8-15 tir. Genç kadınlarda HPV enfeksiyonu sıklıkla geçicidir (regresyon). Persistan HPV DNA pozitifliği serviks kanseri için risk faktörüdür(35).

Anormal servikal sitolojiye sahip HPV (+) hastaya yaklaşım, HPV (-) hastaya yaklaşımdan farklıdır. Pap-smear sonucu ASCUS olan hastada HPV (-) ise kolposkopi ve biyopsi gerekli olmadığı halde, HPV(+) ise kolposkopik inceleme gerekir. Birlikte prediktif değer > %90 dir(12).

Geniş serili bir çalışmada, sitolojik tarama yapılan 46009 olgunun 995 inde ASCUS saptanmış, ASCUS saptanan olguların yüksek onkojenik HPV DNA (+) olanlarının %90 ında tekrarlanan sitolojide HSIL saptanmıştır. Bunların takip Smearlarında %76 olguda epitelial hücre anormalliği sebat etmiş , %14 ünde anormalliğe rastlanmamıştır(13).

Başka bir çalışmada, 389 HPV(+) LSIL olgusunda, LEEP sonrası, olguların Yüzde 50- 63 ünde CIN II-III ve invaziv Ca rapor edilmiştir(36).

HPV testi, smearle birlikte kullanıldığında maksimum sensitiviteye sahiptir. HPV tarama ve tiplemesinde en sık kullanılan yöntemler PCR ve HC II dir.

2.8.Servikal intraepitelial lezyonların tedavisi:

Servikal lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra, histolojik tanıya göre uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilitate isteği, lezyonun histolojisi tedavi seçimini belirler. Pek çok tedavi seçeneği vardır. Bu seçeneklerin çoğu ayaktan tedavi doğrultusundadır. Servikal intraepitelial neoplazilerde şu tedavi seçenekleri kullanılır:

- Gözlem
- Lokal eksizyon
- Ablatif tedaviler
- Soğuk konizasyon
- Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)
- Histerektomi

Ablatif tedavi için gerekli şartlar:

1. Sitoloji, kolposkopi, endoservikal küretaj ve biyopside mikroinvaziv kanser belirtileri görülmemelidir.
2. Lezyon ektoservikte yerleşmiş olmalı ve bütün sınırları izlenmelidir.
3. Kolposkopi ve endoservikal küretaj ile endoservikal bağlantı olmadığı belirlenmelidir(37.)

Servikal intraepitelyal neoplazilerde tedavi seçeneği, hastanın isteği ve klinisyenin tecrubesini de içeren pek çok faktöre bağlıdır. Hiçbir tedavi %100 etkili değildir. Hastaya fayda-risk oranı anlatılmalı ve tedavisi hakkında doğru karar verebilmesi sağlanmalıdır. ASCUS, LSIL ve hafif displazi olgularında lezyon küçükse gözlem seçilebilir(38). Ancak hafif displazi olgularında yapılan LEEP sonrası %31'e varan oranlarda orta ve ağır displazi saptadıklarını, bu nedenle tanısal işlemin mutlaka konizasyon ile gerçekleştirilmesi gerektiğini söyleyenler de vardır.

HPV tiplemesinin yaygın olarak yapıldığı yerlerde hafif displazide düşük riskli HPV saptandığında da takip edilmesi, orta ve yüksek riskli HPV saptandığında tedavi yapılabileceği söylenmektedir. Fakat tipine veya enfeksiyon şekline bakılmaksızın HPV enfeksiyonunda displazi saptanmadıkça tedavi yapılmaz. Orta, ağır displazilerde ve karsinoma in situ da tedavi önerilmektedir. Ayrıca bütün derecelerdeki lezyonlarda geçerli olmak üzere eğer lezyon endoservikal yerleşimli ise veya lezyon üst sınır izlenemiyorsa tedavi edilmelidir. Bu gibi durumlarda tedavide ablatif yöntemler tercih edilmemeli ve materyalin patolojik incelemesi yapılmamalıdır. Bütün tedavi seçeneklerinin başarı oranları ve nüks oranları karşılaştırılabilir düzeydedir. Kriyoterapinin çok az komplikasyonu vardır. Servikal stenoz ve kanama çok az görülür. Sadece ekto servikse yerleşmiş, endoservikal bağlantısı olmayan CIN 1,2 lezyonlarında kullanılabilir. CIN 3 lezyonlarında da nüks oranları daha yüksektir. Dört farklı çalışmanın birlikte değerlendirilmesi ile nüks oranları, CIN 1'de % 5.6, CIN 2'de % 5.6, CIN 3'te % 9.9 olarak bulunmuştur(37). Bu nedenle CIN 3 olgularında kriyoterapi kullanılmaz. İnvaziv kanser görülen, tüm lezyonun görülebildiği ve endoservikal küretaj sonuçlarının negatif olduğu hastalar için laser tedavisi kullanılabilir. Laserli vaporizasyonun en büyük avantajı, kolposkopi yoluyla yıkımın derinlik ve genişliğinin tamamiyle kontrol edilebilmesidir. CO2 laser CIN tedavisi için mükemmel bir araçtır. Başarı oranı ortalama CIN 1'de % 93.5, CIN 2'de % 92.9, CIN 3'te % 93.4 olarak bildirilmiştir. Soğuk konizasyonla karşılaştırıldığında daha az komplikasyona neden olur ve başarı oranları biraz daha iyidir. LEEP, CIN

teşhis ve tedavisi için çok değerlidir. İki işlemin aynı anda yapılması gibi bir avantajı vardır. LEEP sonrası kanama ve servikal stenoz görülebilir, ancak komplikasyonlar oldukça düşüktür. Birleştirilmiş serilerde nüks oranı ortalama % 4 olarak verilmektedir. Ağrı ve operasyon süresi açısından laser tedavisinden daha üstündür.

2.3.7.Serviksin konizasyonu

CIN tedavisinde büyük rol oynar. Hem tanısal hem de terapötik işlem olan konizasyon, histolojik değerlendirmeye doku sağlamada ablatif terapilere göre daha avantajlıdır.

Konizasyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- 1.Lezyonun sınırları kolposkopi ile gözlenemiyor ise
- 2.Kolposkopide yassı silindirik epitel sınırının görülmemesi
- 3.CIN 3 için endoservikal küretaj histolojik bulgularının pozitif olması
- 4.Sitoloji, biyopsi, kolposkopi sonuçları arasında korelasyon eksikliğinin olması
- 5.Mikroinvazyon şüphesi varsa
- 6.Kolposkopist invaziv kanseri ekarte edemiyorsa

Endoservikal salgı bezi bağlantısı nüks sıklığını arttırır. Konizasyon sonrası pozitif smearli olgularda ortalama %31.9 nüks görülürken negatif smearli olgularda %4.9 oramnda nüks görülmektedir. CIN tedavisinde histerektominin oldukça radikal olduğu düşünülmektedir.

Ancak şu şartlarda histerektomi uygulanabilir:

- 1.Mikroinvazyon
- 2.Konizasyon piyesi sınırında servikal intraepitelyal neoplazi saptanması
- 3.Hasta takibinde zorluk , -
- 4.Histerektomi gerektiren diğer jinekolojik patolojilerin bulunması
- 5.Kanser korkusu

Operasyon sonrası vajina kubbesinde intraepitelyal veya invaziv kanser görülme riski çok azdır(%0,4)(37,39). İster ablatif ister eksizyonel tedavi yapılsın, invaziv olmayan epitelyal hücre anormalliklerinin tedavisinden sonra, hastaların 2 yıl boyunca her 4-6 ayda bir Pap smear ile takip edilmesi önerilmektedir. Hastanın histolojik özelliğine, risk faktörlerine ve takibe

uyumuna göre takipte değişiklikler yapılabilir. 2 yıldan sonra yıllık takiplere dönülebilir. Tekrarlayan Pap smearde anormallik saptanırsa tekrar değerlendirilmelidir. Hastalara rekürrens olasılığından dolayı takip etmenin önemi anlatılmalıdır(40,41).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 1 Eylül 2008 ve 1 Mart 2010 tarihleri arasında şikayetle veya şikayetsiz kontrol amacıyla gelen hastalara yapılan Pap-smear sonuçları arasında patolojik olguları değerlendirildi. Kırk olgu patolojik kabul edilerek çalışma grubuna alındı. LSIL, HSIL, ASC-H ve AGUS Pap-smear sonuçları patolojik olarak kabul edildi. Olguların hepsine kolposkopi yapıldı ve gerek görülen hastalara kolposkopi altında biyopsi işlemi uygulandı.

3.2. Hastalara uygulanan işlemler Kolposkopi altında biyopsi sonuçları patolojik değerlendirilen olgulara LEEP, konizasyon, histerektomi seçeneklerinden birisi tek başına ya da ikisi birarada uygulandı. Kolposkopi altında biyopsi sonuçları negatif olan hastalar belli aralıklarla smear takibine alındı. Takip kararı verilen düşük derecede displazi grubunda bulunan hastalar takip sırasında persiste ediyor veya ilerliyorsa bunlara da tedavi uygulandı.

Tüm olgularda önce spekulum muayenesi yapıldı. Spekulum muayenesinde tüm vajen, forniksler ve serviks detaylı olarak incelendi. Daha sonra sitoloji için cytobrush ile servikal smear alınarak lam üzerine ince bir şekilde yayıldı ve hemen alkol ile fiske edildi ve incelenmek üzere hastanemiz patoloji uzmanları tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi.

Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman doktor ve bir asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu. Serviks, 10 cc serum fizyolojik ile ıslatılıp subepitelyal vasküler yapılar incelendi. Daha sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3'lük asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 40-60 saniye beklendi ve

ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin lokalizasyonları tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandı ve boyanma sonrası iyot tutmayan alanlar saptandı. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, atipik damarlanma, erozyon, lökoplaki, ve iyot tutmayan alanlardan Kevorkiyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde laboratuvara gönderildi. Biyopsi sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi.

Smear, kolposkopi ve histopatolojik inceleme sonuçları arasındaki korelasyon araştırıldı .

BULGULAR

Tablo 4.1’de araştırma kapsamına alınan vakaların sosyodemografik özellikleri sunuldu. Yaş, ilk evlilik ve ilk cinsellik yaşı gibi parametreler ortalama olarak, Gravida, parite, evlilik sayısı, cinsel partner sayısı gibi parametreler ortanca olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 40’lı yaşlarda olduğu saptandı. Ortalama gebelik sayıları 4 olarak bulundu. Hastaların % 12’lik bir kısmının menopozda olduğu saptandı. İlk evlilik yaşı ve ilk cinsellik yaşı aynı idi ve 20’li yaşların başı olarak bulundu. Seksüel partner sayısı tüm hastalarda 1 olarak saptandı. Tüm hastalarımızın evlilik sayısı 1 idi. Hastaların ortalama evlilik süreleri 21 yıl olarak değerlendirildi. Hastaların yaklaşık % 15 lik kısmı sigara içmektedir. Hastalarımız kontraseptif yöntemler içinde en çok RİA kullanmakta idiler ve bunu takiben koitus interruptus yer almaktadır. Kontraseptif yöntemler içinde en az ise tüp ligasyonu işlemi yer almaktadır.

Tablo 4.1: Hastaların sosyodemografik özellikleri.

Demografik veri	Veri, \pm SS,ortanca ve yüzde
Yaş	42, \pm 6,8
Gravida	4 (0-12)
Parite	3 (0-8)
Düşük	0 (0-3)
İstemli gebelik sonlandırılması	0 (0-6)
Menopoz	% 12,2
İlk evlilik yaşı	20,3 \pm 3,0
İlk cinsellik yaşı	20,3 \pm 3,0
Sexüel partner sayısı	1 (1-1)
Evlilik sayısı	1 (1-1)
Evlilik süresi	21,8 \pm 7,0
Sigara	% 14,6
Kontrasepsiyon	
Koitus İnterruptus	9 (%22)
BTL	1 (%2,4)
OKS	3 (%7,3)
RİA	10 (%24,4)
Kondom	8 (%19,5)
Kullanmıyor	10 (%24,4)

Tablo 4. 2’de hastalarımızın kliniğimize başvuru şikayetleri yer almaktadır. Hastaların kliniğe en sık olarak vajinal akıntı ve kasık ağrısı şikayeti ile başvurduğu saptanmıştır. Hastalar yaklaşık % 70 oranında bu iki şikayetten birine sahiptir. Hastaların yaklaşık % 50 ‘lik bir kısmı anormal Pap test ile başvurmuştur. Hastalardan bir tanesinde vulvada lezyon saptanmıştır. Hastaların çok az bir kısmı(%7) kontrol amaçlı başvurmuştur.

Tablo 4.2: Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri.

Hastanın başvuru şikayetleri	Oran(%)
Vajinal yanma	7 (%17,1)
Vajinal akıntı	28 (%68,3)
Vajinal kaşıntı	10 (%24,4)
Postkoital kanama	15 (%36,6)
Anormal Pap test	22 (%53,7)
Anormal serviks	8 (%20)
Menstrüel düzensizlik	15 (%36,6)
Kasık ağrısı	27 (%65,9)
Vulvaperineal lezyon	1 (%2,4)
Disparoni	17 (%41,5)
Kontrol	3 (%7,3)
Diğer	0

Tablo.4.3’de hastalarımızın muayene, ultrason ve smear bulguları değerlendirilmiştir. Hastalara yapılan muayene bulguları sonucunda 15 hasta(% 37) normal olarak değerlendirilmiş olup 26 hastada(% 63) muayene sonucunda anormal bulgular saptanmıştır. Hastalara yapılan ultrason inceleme sonucunda 8 hastada(%19.5) patolojik bulgu saptanmış olup 33 hasta(% 80.5) normal bulgulara sahip bulunmuştur. Smear sonuçları içinde ise en sık LGSİL(% 56.1) saptanmış olup 1 hastada AGUS saptanmıştır. Ayrıca 9 hastada(% 22) ASC-H ve 4’ er hastada ise HGSİL ve CIN saptanmıştır.

Tablo 4.3: Hastaların muayene, ultrason ve smear sonuçları.

Muayene bulguları	Oran(%)
Normal	15 (%36,6)
Anormal	26 (%63,4)
USG bulguları	
Normal	33 (%80,5)
Anormal	8 (%19,5)
Smear bulguları	
ASCUS	0
AGUS	1 (%2,4)
LGSİL	23 (%56,1)
HGSİL	4 (%9,8)
ASC-H	9 (%22)
CIN	4 (%9,8)

Tablo 4 4'te yapılan kolposkopik inceleme sonuçları sunulmuştur. Tüm hastalara kolposkopi yapılmıştır ve hastaların 12 tanesinde(% 29) herhangi bir anormal kolposkopi bulgusu tespit edilememiştir. Yirmi dokuz hastada ise bir veya birden çok anormal kolposkopi bulgusu saptanmıştır. Anormal kolposkopi bulgusu olarak hastaların 28 tanesinde(yaklaşık % 70'lik kısmında) asetowhite epitel saptanmıştır. 19 hastada (%46) punktuasyon saptanmıştır. Onbeş hastada(% 36,6) kronik servisit hali izlenmiş ve ayrıca 15 hastada (%36,6) Schiller testi patolojik olarak yorumlanmıştır. 13 hastada (%31,7) anormal damarlanma alanları izlenmiştir. Dokuz hastada (%22) kolposkopide mosaisizm görüntüsü izlenmiştir. Hiçbir hastada ileri evre servikal tümör görüntüsü izlenmemiştir.

Tablo 4.4: Hastaların kolposkopik değerlendirme bulguları.

Kolposkopi bulguları	Oran(%)
Normal	12 (%29,3)
Anormal	29 (%70,7)
Ektropion	6 (%14,6)
Kronik servisit	15 (%36,6)
İleri evre servikal tümör	0
Atipik damarlanma	13 (%31,7)
Asetowhite epitel	28 (%68,3)
Mosaizim	9 (%22)
Punktüasyon	19 (%46,3)
Schiller testi	15 (%36,6)

Tablo 4.5'te hastalara yapılan biopsi sonucunda saptanan sonuçlar sunulmuştur. Tüm hastalara biopsi işlemi yapılmış olup 15 hastada (% 36,6) kronik servisit saptanmıştır. Oniki hastada ise patoloji sonucu (% 29,3) LGSİL olarak raporlandırılmıştır. 8 hastada (% 19,5) sonuç skuamoz metaplazi olarak değerlendirilmiştir. 3'er hastada ise (%7,3) sonuçlar koilositik değişiklik ve normal patolojik bulgular olarak sonuçlanmıştır. Hiçbir hastamızda patoloji sonucu HGSİL ve invaziv tümör olarak sonuçlanmamıştır. Yetersiz materyal rapor edilmemiştir.

Tablo 4.5: Hastaların biyopsi bulguları.

Biopsi bulguları	Oran(%)
Kronik servisit	15 (%36,6)
LGSIL	12 (%29,3)
HGSIL	0
İnvaziv ca	0
Normal	3 (%7,3)
Yetersiz	0
Koilositik değişiklik	3 (%7,3)
Skuamoz metaplazi	8 (%19,5)

Tablo 4.6'da hastalara uygulanan tedavi sonuçları sunulmuştur. Hastaya yapılan bütün değerlendirmelerin sonucu olarak tedavi protokolleri belirlenmiştir. Hastanın ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesinin ardından 20 hastaya (%48,8) lokal tedavi ve belli aralıklarla takip uygulanmasına karar verilmiştir. Bu hastaların tedavisinde bazı hastalarda antibiyotik tedavi ,bazı hastalarda ise östrojenli krem uygulamaları planlanmıştır.Onbir hastada (% 26,8) LEEP ve ECC işlemleri yapılmıştır. Beş hastada konizasyon ve fraksiyone küretaj işlemleri yapılmıştır. Tedaviye dirençli menstrüel düzensizlikleri olan , ultrason incelemede myom saptanan ve kolposkopi sonucunda anormal bulgular saptanan ve gebelik planı olmayan 5 hastaya histerektomi yapılmıştır.

Tablo 4.6: Hastalara uygulanan tedavi protokolleri.

Tedavi uygulaması	Oran(%)
Lokal tedavi ve takip	20 (%48,8)
LEEP + ECC	11 (%26,8)
Konizasyon ve FC	5 (%12,2)
Punch biopsi ve polipektomi	0
Histerektomi	5 (%12,2)
Kabul etmeyen	0

TARTIŞMA

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile bu lezyonları saptayabilmek mümkün olabilmektedir. Uygun bir takip ve tedavi neticesinde serviks kanserine bağlı ölümlerin önemli bir kısmını önlemek mümkün olmaktadır. Servikal neoplazi için görüntüleme metodu olan servikovajinal sitoloji'yi örnekleme ve kategorize etmenin farklı metodları vardır. Dahası, Pap testinin inandırıcılığı örnekleme metodları ve kalitesiyle, inceleyen ve tüm laboratuvarın yıllık olarak incelediği Pap-smear sayısına dayanan tecrübesinden etkilenebilir(42,43).

Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invaziv kanser ise 55-60 yaşlarında görülür. Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler(44).

Papanicolaou (Pap) smear taramasının yaygın olarak kullanılması, invaziv serviks kanserinin görülme oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla beraber servikal intraepitelyal lezyonların teşhisinde bir artış olmuştur. Pap smear maliyeti diğer yöntemlere nazaran daha ucuz bir yöntemdir. Ancak smear sonuçları patolojik olarak değerlendirilen hastalara kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulması gerekir. Pap smear ile taramada yanlış pozitiflik sıklığıdır. Tarama testlerinin pozitif prediktif değerlerinin düşüklüğü gereksiz müdahalelere neden olmakta ve yalancı negatifliklerinin yüksekliği güvenilirliklerini sınırlamaktadır. Bu yüzden yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi çabaları sürmekte ve pozitif smear sonuçlu hastalara yaklaşım tarzı, daima yeniliklere açık ve tartışılan güncel bir durum olma özelliğini korumaktadır. Yalancı negatif sonuçların pek çok nedeni vardır. Smear alma tekniğinde, fiksasyonda hata, smear'in aşırı kalın ya da ince alınması, çok

sayıda eritrosit bulunması, boyama hatası ve sitoloğun değerlendirme hatası olabilir. Yalancı negatif smearlerin %62'sinin klinisyenin örnekleme hatasından, %22'sinin patoloğun değerlendirme hatasından ve %16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından kaynaklandığı bulunmuştur(45). Smearde yalancı negatiflik için de literatürde birbiriyle çelişebilen çok farklı oranlar verilmektedir. Richart ve Vaillant invaziv ca'larda %6, CIN'lerde %28 (46), Coppleson ve Brown invaziv ca'larda %24, in situ ca'larda %20-45 CIN'lerde %40 (47), Sedlis ve ark. ise in situ ca'larda %33 CIN'lerde ise %50 oranını gözlemişlerdir(48). Bunların yanında invaziv ca'larda %50'ye varan yalancı negatiflik görülebilmektedir(49). Yalancı negatifliği azaltmak için hücrelerin kan, mukus ya da inflamatuvar oluşumlardan temizlenerek, lam üzerinde ince bir tabaka halinde ve uniform şekilde dağıldığı, sıvı içinde ince yayma preparatları (thin prep) geliştirilmiştir. dağıldığı, sıvı içinde ince yayma preparatları (thin prep) geliştirilmiştir. Pap-smearlerde yanlış negatiflik oranının en az %20 olduğu düşünülürse, servikal lezyonlarda biyopsinin zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak yine de seri Pap smear taraması yanlış negatiflik oranını azaltır. Smear tekrarı ile yanlış negatiflik oranı (0,2) olarak hesaplanır. Üç ardışık smearden sonra bu oran; $0,2 \times 0,2 \times 0,2 = 0,008$ (%0,8)'e düşer(50). Bizim çalışmamızda yalnızca patolojik smearler ele alındığı için (negatif smearler değerlendirilmediği için) yalancı negatiflik oranından bahsedemeyeceğiz. Klinik pratikte smear sonucuna göre konizasyon, hatta histerektomi kararı verilmemelidir. Yalancı pozitiflik oranı böyleyken bu gruba yapılacak konizasyon veya histerektomi morbidite ve mortaliteyi artıracaktır.

Gonzalez ve arkadaşları HPV ile infekte CIN tanısı almış 118 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada Bethesda sistemi ile kolposkopik punch biyopsi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. LSIL'li 82 olguda (%98.5); HPV için uyum %100, CINI için uyum %97 tespit edilmiştir. HSIL'li 36 olguda (%92); CIN II için uyum %84, CIN III için uyum %100 tespit edilmiştir. İlişkinin hassasiyeti %93, PPD %96 ve NPD %98 olarak bulunmuştur(51).

Fallani ve arkadaşları ASCUS ve SIL sitolojik tanı olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. Beşyüz seksen dört kadının 358'i ASCUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İn situ Ca, 1 olguda İnvazif Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların % 67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İn situ Ca, 2 olguda da İnvazif Ca tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanı hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir(52.)

ALTS grup çalışmasında 3488 ASCUS tanısı almış hasta 3 farklı tanı koluna randomize edilmiştir, bunlardan ilkinde hastaların tamamına kolposkopi yapılmış, ikincisinde HPV pozitifliği veya sitolojide HSİL saptanan hastalara kolposkopi yapılmış, üçüncü gruba konservatif davranılarak sitolojinin HSİL gelmesi halinde kolposkopi planlanmıştır. Tüm kollardaki hastalar 6 aylık aralıklarla takip edilmiş ve çalışma sonunda tüm hastalara kolposkopi yapılmıştır. İki yıllık takip sonunda tüm kollarda % 8-9 oranında grade 3 CIN saptanmıştır. Kolposkopi kolunda CIN tanısı için sensitivite %53, HPVkolunda sensitivite %72, konservatif grupta ise %54 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak HPV testi CIN tanısı koymada en az kolposkopi kolu kadar sensitivdir ve kadınların % 50'sini kolposkopiye refere etmektedir. Sitoloji tekrarı ise cut off olarak ASCUS alındığında sensitivdir ancak hastanın iki kez daha kontrole gelmesi ve HPV koluna göre daha fazla kolposkopi ihtiyacı olduğu görülmüştür.

Literatürde serviko-vajinal smearin sensitivitesi ve spesifisitesi ile ilgili olarak birbirinden değişik oranlar verilmektedir(53). Bunun en önemli nedeni smeari doğrulayacak yöntemlerdeki farklılıktır. Klasik yöntem, thin prep yöntemi ile karşılaştırılmakta ve smearier kolposkopi, histoloji veya bilgisayar tarama programları ile tekrar değerlendirilmektedir. Konizasyon ve histerektomi materyallerinin histolojisi gold standarttır. Ancak bütün hastalara uygulama olanağı olmadığı gibi etik de değildir. 62 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde Pap smearin sensitivitesi %20-35 olarak

bulunmuştur. Bu meta-analizde değerlendirilen çalışmalarda smear sensitivitesi %11' den %99'a kadar değişmektedir(54).

Smear sonuçları ASCUS bulunan olgularda normal serviks, ağır displazi ve kanser prevalansı sırasıyla %58, %7 ve %0.5'tir. LSIL için aynı oranlar %34, %27, % 0.2'dir. Sitolojik olarak izlendiğinde minör anormalliklerin %28-69'u geriler, %6- 9'unda ağır displaziye ve en sonunda %0.3-% 1.2'sinde kanser gelişir. Kanser genellikle geçici olarak izlemenden uzaklaşan hastalarda ve minör anormallikleri normale dönen hastalarda görülür. Bu yüzden minör anormallikler saptanmış hastaların, bu anormallikleri, zaman içerisinde normale dönmüş bile olsa sıkı takibi gereklidir (55).

Araştırmacılara göre, negatif servikal smeardan sonra bir yıl içinde kanser görülme oranı sıfırdır. Taramadan sonra geçen zamanın uzunluğu ile kanser görülme oranı artar ve 5 yıl sonra taranmayanlarla eşitlenir. İki ve 4 negatif smeari olan kadınlarda, son negatif smeardan sonraki 2 yıl içinde kanser görülme şansı yok denecek kadar azdır. Beş veya daha fazla negatif smeari olan 7716 kadında hiç servikal kanser görülmemiştir.(56)

Nash ve arkadaşları, histolojik olarak doğrulanmış HPV infeksiyonu olan 45 hastayı prospektif olarak tekrar smeari, kolposkopi, endoservikal küretaj ve gerektiği durumda kolposkopik biyopsi ile 3-6 ay aralıklarla takip etmişlerdir. Hastaların %40'ında ortalama 13.7 ayda lezyon spontan olarak gerilerken, %33'ü ortalama 10.9 ayda servikal intraepitelyal lezyona ilerlemiş ve ortalama 21 aylık takipte %15.6'sı aynı kalmıştır(57).

Pap smear taraması sadece genç kadınlarla sınırlandırılmamalıdır. Bir raporda servikal kanserin %25'i ve servikal kansere bağlı ölümlerin %41'i 65 yaşın üstündeki kadınlarda görülmektedir. Bu yüzden bazı yazarlar taramanın ömür boyu sürmesini önermektedir. Hiç smear alınmamış 65 yaş üstü kadınlardan da smear alınmalıdır(58).

Şüpheli smear sonucu ile gelen hastalara lezyonun ağırlığı düşük de olsa, gereken önem verilmelidir. ASCUS smear sonuçlu hastalarda % 15-25 oranında displazi saptanmaktadır(50).

Journal of Lower Genital Tract Disease 'de 2002'de bildirilen sonuçlara göre atipik skuamöz hücre anomalisi ABD'deki en yaygın servikal sitoloji anomalisi olarak tespit edilmiştir. ASCUS tanımlanmış sitolojilerin %55'i gerçekten ASCUS olarak bulunmuştur. ASCUS sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %5-17, invaziv kanser bulunma riski %0.1-0.2 olarak bulunmuştur. ASC-H sitolojik tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN II-III bulunma riski %24-94 olarak bulunmuştur.

Naisell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada bütün hastalar ilk başvuruda kolposkopik olarak incelenmiş ve 3-12 ay ara ile smear tekrarı yapılmıştır, %62'sinde ortalama 39 aylık takipten sonra lezyon gerilemiş, %22'sinde aynı kalmış ve %16'sında ilerleme görülmüştür(59)

Montz ve arkadaşları ASCUS ya da LSIL smear sonucu olan 632 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalar her 3 ayda bir kolposkopi ve smear tekrarı ile en az 9 ay takip edilmişler ve hastaların %19'unda ilk kolposkopide orta ve ağır displazi ile karşılaşmıştır. ASCUS grubunda %46.2'si aynı kalırken, %53.8'i normale dönmüş ve hiç ilerleme görülmemiştir. LSIL grubunda ise %18.2'si aynı kalırken, %78.3'ü normale dönmüş ve % 3.4'ü ilerlemiştir(57).

High- grade sitolojik lezyonu olan, low grade lezyon tekrarı ya da eş zamanlı bir sitoloji sonucu olan ve pozitif HPV testi olan kadınlar kolposkopiye sevkedilmelidir Kolposkopi yapan kişinin rolü anormal hücrelerin kaynağını belirlemek ve tedaviye gerek olup olmadığı konusunda bilgi vermektir Eğer bir hasta tedaviye ihtiyaç duyarsa kolposkopist her bir kadın için en uygun tedavi methoduna karar verir(60).

Servikal epitelin sitoloji sonrası yenilenmek için zamana ihtiyacı vardır. Tekrar sitoloji önceki bir testten <3 ay önce yapılmamalıdır. Antibiyotik tedavi tekrar örnekleme öncesinde herhangi bir enfeksiyon şüphesi varsa yapılmalıdır. Benzer olarak, eğer birinci smear atrofikse ikinci smear topikal östrojen tedavisinden sonra önerilir.

Anormal bir smear i olan kadınlarda, kolposkopinin amaçları 1. TZ un tam olarak coğrafi/anatomik yerine karar vermek. 2.CIN in sitolojik şüphesini doğrulamak ya da olmadığını göstermek. 3.İnvaziv kanseri belirlemek ya da ekarte etmek. 4.Glandüler hastalığı belirlemek ya da ekarte etmek 5.Tedaviyi ve CIN'nin progresyon ya da regresyonunun takibini kolaylaştırmak şeklinde sıralanabilir(60).

Mitchell tarafından yapılan bir meta analizde, dokuz çalışmaya dayalı, kolposkopinin CIN2 yi saptamadaki sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla % 96 ve %48 olduğu tahmin edilmiştir(61)

Xanxi tarafından, Çinde, yapılan bir özel çalışmada, kolposkopinin doğruluğu daha tarafsız gösterildi. Biyopsi örnekleri sadece kolposkopik olarak şüphelenilen alanlardan değil ayrıca kolposkopik olarak negatif vakalarda TZ' unun dört kadranından da alındı. Ayrıca, her kadına endoservikal küretaj yapıldı. Bu çalışmada, kolposkopi eşliğinde biyopsinin sensitivitesi CIN 2+ liği için %57 idi.(%95 güven aralığı)(62).

Melnikow ve ark.1970 ve 1996 yılları arasında yayınlanmış yayınları incelemiş ve regresyon ve progresyon oranlarını toplamıştır, metaanalitik metodları kullanarak ASCUS un 6 ayda invaziv hastalığa ve 24 ayda HSILe ilerleme olasılığı sırasıyla %0.06 ve % 0.25 idi(63).

Atipik squamoz hücreli kadınlarda HSIL varlığından şüphelenildiğinde (ASC-H), kolposkopiye sevkedilmelidir. Kolposkopi negatifse ve ASCUS un tanısı sitoloji, kolposkopi ve histoloji ile uyumlu ise 6-12 ayda smear tekrarı ya da 12. ayda hrHPV DNA testi önerilir(63).

Melnikow'un meta-analizi low grade lezyonların progresyonunun takibin uzunluğuyla belirgin olarak arttığını göstermiştir. HSIL için kümülatif progresyon oranı 6 ay için % 6.6 (95% CI 1.1, 12.1) ve 24 ay için % 20.8 (95% CI 6.1, 35.6) idi(63)

Muhtemelen, servikal displaziyle ilgili yapılmış en iyi belgelenmiş yayın Holowaty ve ark. nın, Ontario kanser arşivlerinde bağlantı yeri Toronto

sitolojik arşivleri olan kohort gruplarını incelediği çalışmadır. Bu çalışmada hafif displazinin % 44.3(95% CI 43.0, 45.5) ünün 24 ay içinde normale gerilediği; % 0.6' sının (95% CI 0.5, 0.7) CIN3 e ve % 0.1' inin (95% CI 0.0, 0.1) kansere ilerlediği tahmin edilirken, 10 yıldan sonra, hafif displazi gösteren kadınların % 87.7 si(95% CI 86.0, 89.5) normale döndü, % 2.8'i(95% CI 2.5, 3.1) CIN 3 e ve %0.4 (95% CI 0.3,0.5) ü invaziv kansere ilerledi(64).

ASCUS'lu kadınların yüksek riskli HPV türleri için refleks testi pozitifse kolposkopiye sevkedilmeleri birinci yaklaşımdır. Tekrar sitoloji ikinci bir olanaktır. Low grade SIL in takibi daha güçtür çünkü günümüzde herhangi bir yaklaşımın daha ideal olduğunu destekleyen kanıt yoktur; tekrar sitoloji ve kolposkopi seçenektir fakat HPV testi yaşlı kadınlar dışında yeterince selektif değildir. HSIL olan ya da atipik squamoz hücresi olup HSIL ekarte edilemeyen kadınlar bekletilmeden sevk edilmelidir. Glanduler lezyonu olan kadınlar özel dikkat gerektirir(60).

LSIL'li kadın için iki yönetim seçeneği önerilebilir: sitolojinin tekrarı ve kolposkopiye sevk. Çoğu durumda, hrHPV testi başlangıç yönetim seçeneği olarak yeterince selektif değildir. Pap smear tekrarı kabul edilebilir bir stratejidir. Gözlem tedavisi özellikle genç nullipar kadınlarda tercih edilen yönetim olmaya adaydır. Ardarda iki negatif smear elde edilene kadar 6 aylık aralıklarla smear alınabilir ve eğer smear'lerden biri ASCUS ya da daha şiddetli lezyon gösterirse kolposkopi önerilir. LSIL halinde daha yüksek verilen CIN prevalansı ASCUS'a kıyasla, kolposkopiye sevk tercih edilen seçenek olmalıdır. Kolposkopi yeterliyse(tatmin edici ise) ve lezyon göstermezse, smear ya da hrHPV test tekrarınının 12 ay sonra yapılması yararlıdır(60).

Sitoloji testi HSIL'i gösterdiğinde kolposkopi ve biyopsiye sevk kuraldır. Sitoloji tekrarını ya da HPV saptamayı kullanan triyaj endike değildir. Eğer kolposkopi tatmin edici ise ve kolposkopi ve biyopsi yüksek grade CIN i ekarte ederse, sitoloji ve histolojinin tekrar gözden geçirilmesi (incelenmesi)önerilir. Yaklaşım gözdten geçirilen tanıya göre karar

verilmelidir. Eğer HSIL in sitolojik yorumu desteklenirse, kadının gebe olmaması koşuluyla TZ' unun eksizyonu önerilir. Eğer kolposkopi tatmin edici değilse, endoservikal yerleşimli bir lezyonun varlığı ekarte edilmelidir. Bu nedenle TZ'un tanısal eksizyonu ya da konizasyon yapılmalıdır. HSIL li kadınlarda tedavi seçimi düşünölen tanıya, TZun büyüklüğüne ve tipine, takipteki başarısızlık riskine, yaşa ve fertilitte isteğine dayanır(60).

Glandular lezyonların endometriyal olduğu anlaşılırsa ve eğer kadın > 35 yaş ya da daha fazla ise ya da kadın < 35 yaş ama açıklanamayan vajinal kanaması varsa endometriyal kanseri ekarte etmek için kolposkopiye ek olarak endometriyal örnekleme endikedir(60).

Servikal sitoloji ile yaygın tarama yapılması sayesinde servikal kanser insidansı son 30 sene süresinde %50' den fazla azalmıştır. Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında ABD'de oran 14.8/100.000 kadın iken 2006 yılı itibariyle 100.000'de 6.5'e kadar inmiştir. Hastalık mortalitesi benzer bir azalma göstermiştir(64).

Amerikan kanser cemiyeti ABD'de 2009 yılında 11270 yeni servikal kanser vakası ve 4070 hastalık kaynaklı ölüm sayısı tahmin etmektedir(65).

Dünya genelindeki son tahminler yıllık yaklaşık 500.000 yeni vaka ve 240.000 hastalık kaynaklı ölüm şeklindedir(66).

Topluma servikal kanser taraması yapılmaya başlandığında, servikal kanser insidansında belirgin azalmanın takip ettiği görölecektir(67-69).

Servikal kanser taramasındaki yeni teknoloji uygulamaları hızla değişmektedir. Aynı zamanda sınıflandırma ve sonuçların yorumlanmasında aynı değişim yaşanmaktadır.

Servikal kanser taramasının başarısı gösterilmiş olmasına rağmen, her yıl için servikal kanser tanısı alan kadınların %50'sinin servikal sitoloji testi yaptırmadığı tahmin edilmektedir. Diğer %10'u da tanıdan önceki 5 yıl içinde tarama yaptırmamıştır(70).

Servikal kanser insidansı ve mortalitesinin azaltılmasındaki uygulamalardan biri henüz tarama yapılmamış veya uygun aralıklarla tarama yaptırmamış kadınlardaki tarama oranlarını arttırmak olmalıdır. ABD’de doğan kadınlarda servikal kanser oranları azalmakta olmasına rağmen, ABD’ye servikal sitoloji taraması yapılamayan ülkelerden göç etmiş kadınlar yüksek riskli gruptadır(71).

Bazı vakalarda örnekleme, değerlendirme veya takip hatalarından dolayı mevcut tarama testlerine rağmen servikal kanser tespit edilememektedir. Örnekleme hatası servikal displastik hücrelerin yaymalara taşınmamasından, değerlendirme hataları anormal hücrelerin taşınmasındaki eksikliklerden kaynaklanabilir. Bu iki sebepten dolayı oluşan yanlış negatif test sonuçları her yıl yeni servikal kanser vakalarının %30’u ile ilişkilidir(70,72).

Değerlendirme hatasından kaynaklanan problem sitologların uyuşmaması nedeniyle karmaşıktır. Tek tabakalı sitoloji preparatları kalite kontrol patolojistleri tarafından derlendiğinde negatif ve LSIL şeklindeki sonuçların %50’sinden fazlasıyla uyumludur. Revize edilen birçok sonuç daha az derecelere düşürülerek tanı almıştır. ASCUS şeklinde rapor edilen vakaların %39’u negatif sonuca indirgenmiştir. HSIL olarak belirtilen sonuçların %53’ü LSIL, ASCUS ya da negatif olarak değerlendirilmiştir(73).

HPV ile enfeksiyon skuamoz servikal neoplazi gelişiminde zorunlu faktördür. Buna rağmen HPV ile enfekte çoğu kadın belirgin servikal anomali geliştirmemektedir(74-78).

İnfeksiyon cinsel ilişki ile kolaylıkla geçmektedir. Çoğu kadın, özellikle genç kadınlar, etkin immün cevap geliştirdikten 8-24 ay içinde enfeksiyonu temizleyebilmek veya viral yükü tespit edilemeyecek seviyelere indirebilmektedir.(75,79,80,81,82,83,84,85)

HPV enfeksiyonunun skuamoz intraepitelyal lezyon geliştirmesini etkileyen faktörler yeterince tanımlanamamıştır. HPV tipi ve HPV enfeksiyonunun sürekliliği progresyondaki en önemli etkenler olabilirler(75).

Sigara içimi kofaktör olabilir ve uygun bağımlılık sisteminin bazı kadınlarda rol oynadığı görülebilir(75).

Onlarca yıllık çalışmalara rağmen, servikal intraepitelyal lezyonların doğal öyküsü hala tam olarak anlaşılammıştır. Onkojenik ajan, tip 15-18 yüksek riskli HPV tipleri iyi tanımlanmıştır(86).

Yaygın olarak kabul edilen görüş, low grade lezyonların high grade lezyonlar ve takip eden invaziv kanserler için prekürsör olduğu yönündedir(74, 75, 78 ,87).

HPV enfeksiyonu en sık gençlerde ve erken 20’li yaşlarda olan bayanlarda görülmekle birlikte yaş arttıkça prevalansı azalmaktadır(88-91).

Adölesanlarda ve genç kadınlarda HPV enfeksiyonu ve displazisi kendiliğinden yok olmaya meyillidir.(79,80,82,92,93,94) Bu bulgu yaşlı bayanlarda tespit edilen HPV enfeksiyonunun önceden kazanılmış ve persistan enfeksiyon olduğunu düşündürür ve yaşla birlikte HSIL insidansının artmasıyla da koreledir.

Yeni tanıtımı yapılan, en sık kansere yol açan HPV tipleri olan HPV 16 ve HPV 18’i hedef alan aşı, servikal kansere karşı primer koruma avantajı sağlamaktadır. HPV 16 ve 18 dışı HPV tipleriyle oluşan, yaklaşık %30’unu oluşturan servikal kansere karşı kadınları koruyamamaktadır. Ayrıca HPV 16 ve 18 ile karşılaşmış kadınlarda koruma seviyesi, HPV 16 ve 18 ile karşılaşmamış ve %100 koruma sağlanan kadınlara göre düşüktür(95,96).

Bağışıklama uygun olarak kullanıldığında, servikal kanserdeki azalmanın 15-20 yıl sonra başlayacağına inanılmaktadır(97).

Bu süre zarfında HPV DNA testi ile birlikte yapılan ya da yapılmayan servikal sitoloji tarama testleri servikal kanserden korunmak için en iyi uygulama olarak görünmektedir. HPV 16 ve 18’e karşı immünize olan kadınlar, immünize olmamış kadınlar gibi, aynı rejim ile taranmaktadır. HPV enfeksiyonunun doğal öyküsünü anlamak kanseri önleyecek en uygun

testi bulmak için önemlidir. Bunu yaparken gereksiz aşırı test yapmayı, artan maliyeti ve morbiditeyi dışlamak gerekir.

Sıvı bazlı ve konvansiyonel metod tarama için kabul edilebilir. ABD’de servikal sitoloji taraması çoğunlukla sıvı bazlı teknikle yapılmaktadır. İki bin üçte yapılan çalışmaya göre yaklaşık % 90 kadın doğumcu sıvı bazlı sitolojiyi kullanmaktadır(98).

Dökülmüş hücreler transformasyon zonundan alınmakta, sıvı koruyucu içinde lama yayılmak üzere laboratuvara ulaştırılmakta ya da doğrudan lama yayılıp fikse edilmek suretiyle yapılmaktadır.

Konvansiyonel servikal sitolojinin performansı kontamine kan, akıntı veya kayganlaştırıcı olup olmamasına bağlıdır. Sıvı bazlı teknoloji kontamine kan, inflamatuvar hücre ve debrisleri filtrelemektedir. Spekulum muayenesi için kullanılan kayganlaştırıcı vajinal duvarda kalabilmekte ve servikse ulaşırken kontamine olabilmektedir. Serviksin kendisindeki kayganlaştırıcı hücre transferini engelleyebilmektedir. Sıvı bazlı teknikte bile ağır menstruasyonel kan yeterli skuamoz hücre alınmasını sınırlayabilmektedir. Hücrelerin hızla sıvı içine alınması, hava artefaktını engellemekte bu da konvansiyonel servikal sitolojinin değerlendirilmesindeki kısıtlılıkları kaldırmaktadır.

Sıvı bazlı sitoloji kullanımının konvansiyonel sitolojiye göre avantajları ve dezavantajları vardır. Esas dezavantajı yüksek maliyeti ve azalan spesifitesidir. Avantajları HPV, gonore ve klamidyanın değerlendirilebilmesidir. Ek olarak sitoteknolojistler sıvı bazlı testlerin okunmasını daha kolay bulmuşlardır. Bazı çalışmalarda tatminkar olmayan sonuçların daha az olduğu bulunmuştur(99).

Sıvı bazlı sitolojinin sensitiv veya spesifik olması belirsizdir. Sekiz çalışmayı içeren bir metaanalizde iki yöntem arasında CIN-2 ya da LSIL-HSIL tanısında sensitivite ve spesifite arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Kolposkopi eşiği ASCUS’a indirildiğinde sıvı bazlı sitolojinin belirgin düşük spesifitesi olduğu görülür(100).

Servikal sitoloji sonuçlarının raporlandırılması orijinal Papanicolau sisteminin kullanımından bu zamana birçok değişiklik göstermiştir. Bethesda sistemi ABD’de en çok kullanılan sistemdir. İlk olarak 1988 yılında uygulanmıştır, 1991 ve son olarak 2001 yılında revize edilmiştir(101-103).

Spesimen yeterliliği:

Preparatlar değerlendirme için yeterli ya da yetersiz şeklinde bildirilir. Endoservikal veya transformasyon zon komponenti varlığı veya yokluğu laboratuvar formunda bildirilir. Diğer kalite bildircileri olarak kan veya inflamasyon bulguları varlığı bildirilir. Preparat yetersiz şeklinde rapor edilirse nedeni belirtilmelidir. Anormallikler diğer açıdan yetersiz preparatta bulunursa değerlendirme için yeterli şeklinde belirtilmelidir.

İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif:

Bu tanımlama preparatta neoplazi için sitolojik kanıt bulunmadığında kullanılmalıdır. T.vajinalis, candida türleri, bakteriyel vajinozis türleri gibi spesifik organizmalar tanımlanır ve intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif şeklinde rapor edilirler. Diğer nonneoplazik bulgular, inflamasyona, radyasyona, RİA’ya bağlı hücresel değişiklikler, aynı zamanda posthisterektomi veya atrofiye bağlı glandüler değişiklikler bu kategoride değerlendirilirler. Kırk yaşında veya daha yaşlı bayanların yaymalarında tespit edilen endometrial hücreler bu kategoride listelenir. Kırk yaşın altındaki bayanlarda endometrial hücre bulunması rutin olarak belirtilmez. Asemptomatik premenopozal bir kadında endometrial hücrelerin bulunması nadiren belirgin bir patoloji ile ilişkilidir(104).

Atipik skuamoz hücreler (ASC):

Nükleer atipi derecesi skuamoz intraepitelyal lezyonu garanti edebilecek yeterlilikte değilse ASC tanısı alır. Önemi belirlenemeyen ASC (ASCUS) ve HSIL dışlanamayan ASC(ASC-H) şeklinde iki alt gruba ayrılır. ASC-H HSIL düşündürülen sitolojik değişikliklere sahiptir ama tanımlayıcı

değerlendirme için yeterli değildir. Literatürde ASC-H tüm ASC'lerin % 5-15'lik kısmını oluşturmasına rağmen CIN2 ve CIN3 tanısı konmasında ASCUS'tan daha önemlidir(105,106).

Atipik glandüler hücreler:

Atipi gösteren glandüler hücrelere işaret eder ki önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler adını alırlar. Sitolojide atipik glandüler hücre bulunması ASCUS'a göre hem skuamoz hem de glandüler anomalilerle daha fazla ilişkilidir. Çalışmalarda atipik glandüler hücrelerin daha agresif olduğu gösterilmiştir(107,108).

İkibin bir terminolojisi atipik glandüler hücreleri atipik endoservikal hücreler, atipik endometrial hücreler ve başka türlü sınıflandırılmayan hücreler olarak alt gruplara ayırmıştır.

Neoplaziyi destekleyen alt grubu 2001 raporlandırma sisteminde de varlığını devam ettirmektedir. Mevcut sitolojik kriterlerin endoservikal adenokarsinom ve adenokarsinoma in situ'yu adlandıramamasından dolayı bu iki bulgu tanımlandığı zaman belirtilmelidir. Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon: orijinal terminolojide olduğu gibi 2001 sınıflandırması da CIN1'in hafif displastik sitolojik bulgularını ve bu bulguların HPV ile birlikteliğini LSIL kategorisine almaktadır.

Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon:

CIN2 ve CIN3 kombinasyonudur (orta ve şiddetli displazi ve karsinoma in situ).

Skuamoz hücreli karsinom

Endoservikal hücreler ya da transformasyon bölgesi komponentlerinin olmaması transformasyon bölgesinin iyi örneklenemediğini yansıtır. Bu bulgu transformasyon bölgesinin geriye çekildiği hamile ve postmenopozal kadınlarda sıklıkla görülür. Bu hücrelerin olmamasının skuamoz

intraepitelyal lezyonlardaki artışla ilişkisi konusundaki veriler bağdaşmamaktadır. Bu bulgulara sahip, önceki servikal sitolojisi ASCUS veya daha kötü olan bulguların görülmediği normal olan kadınlar 1 yıl sonra tekrar taranabilir.

Diğerleri: anormal test sonucu olan, serviksin tam net değerlendirilemediği, immün yetmezlik durumları,yetersiz önceki taramalar durumunda 6 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Endoservikal hücrelerin transformasyon bölgesine gerilemediği hamile kadınlarda servikal tarama postpartum yapılmalıdır(108,109).

Servikal kanser taramasına ACOG 2009 kılavuzuna göre 21 yaşında başlanılmalıdır. Servikal neoplazi yüksek riskli HPV çeşitleri ile enfekte olan duyarlı kadınlarda oluşur(75,76,77,83,84). HPV serviksin transformasyon zonunda kanser oluşumuna neden olur(75).

Skuamoz metaplazi adölesan ve erken erişkin dönemlerdeki servikte oluşur. HPV enfeksiyonları sıklıkla genç kadınlarda vajinal ilişkinin başlangıcından kısa süre sonra oluşur(79-83). Fakat çoğunda bir iki yıl içinde neoplastik değişiklikler olmadan immün sistem tarafından temizlenir(75, 79, 80, 85).

Neoplastik dönüşüm riski enfeksiyonun dirençli olduğu hastalarda artar (75, 110, 111).

Oniki onsekiz yaş arası kadınlarda yapılan çalışmada, 10.090 Pap test raporunda, bunlardan 422 tanesi(%5,7)LSIL ve sadece 55 tanesi (%0,7)HSIL olarak raporlandırılmıştır. Ayrıca adölesandaki çoğu displazi spontan regrese olur(112).

Onsekiz yirmi iki yaş arasında Pap test raporlarının tamamı LSIL olarak raporlandırılan 187 kadında yapılan çalışmada, bu kadınların % 61'i 1 yıl sonra, %91'i ise 3 yıl sonra negatif olarak raporlandırılmıştır. Bu kadınların sadece % 3'ü CIN3'e ilerlemiştir(92).

Biopsi sonuçları CIN2 olan adölesanlarda yapılan daha küçük iki çalışmada % 65'inde 18 ay sonra, %75'inde de 3 yıl sonra tarama sonucunun negatif döndüğü gösterilmiştir(93,94).

Cinsel olarak aktif kadınlardaki yüksek oranda HPV enfeksiyonunun aksine invaziv kanser21 yaşından küçük kadınlarda çok nadirdir. Servikal kanser vakalarının sadece %0,1'i 21 yaşın altındadır(113).

Amerikada 1998'den 2003'e kadar olan ulusal verilerin yapılan analizinde, hastalık kontrol ve önleme merkezi araştırmacıları, 15-19 yaşları arasındaki kadınlarda her yıl 14 invaziv kanser vakası belirlemişlerdir. Onbeş yaşından genç vakalarda kanser vakaları çok az bulunmuştur. Bu rapora ve SEER'e dayanarak 15-19 yaşlarındaki kadınlarda 1 milyonda bir ile iki arasında insidans raporlanmıştır(64, 113). ACOG, Amerikan kolposkopi ve servikal patoloji birliği 2006 yılı raporlarında anormal sitoloji ve servikal biopsi sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili önerilerde bulunmuştur. Adölesanlardan anormal sitoloji ya da anormal servikal biopsi sonuçları olanlara yaklaşım ile ilgili önerilerde bulunmuştur(114). Yirmi bir yaşın altındaki sitoloji sonuçları LSIL ya da ASCUS olan ve histolojik bulguları CIN3'den daha az olan kadınlarda konservatif yaklaşımı ön plana çıkarmıştır.

Pratikte 21 yaşına kadar tarama işleminin geciktirilmesi mantıklı bir yaklaşımdır. Taramanın daha erken başlanması anksiyete, morbidite, ve takip işlemlerinin abartılı kullanılması gibi sonuçlara neden olabilir. Adölesanlarda invaziv kanser nadir görülmesine rağmen displazi sık görülebilir. Bir anormal servikal sitoloji tarama testi, CIN2 ya da daha kötü bir bulgu için ardışık fazladan testler yapılmasına sebep olabilir. Fakat yapılan son çalışmalarda displazi için eksizyonel işlemlerle tedavi edilmiş kadınlarda prematür doğumların belirgin olarak arttığı gösterilmiştir(115). İlerleyen dönemlerde çocuk sahibi olmayı planlayan hastalarda gereksiz eksizyondan ve ablasyondan kaçınılması önemlidir.

Servikal sitoloji taraması 21-29 yaşları arasındaki kadınlarda her iki yılda bir önerilir. Bu tarama konvansiyonel ya da sıvı bazlı sitoloji ile olabilir. Otuz yaş ve üzeri ardışık 3 servikal sitoloji testi negatif olan kadınlar her 3 yılda bir tarama işlemine alınmalıdırlar.

Gözlemsel çalışmalarda CIN'lerle ilişkili kesin risk faktörleri:

Aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisine sahip kadınlar daha sık servikal sitoloji taramasına gerek duyabilirler;

- 1)HIV enfekte kadınlar
- 2)İmmün süprese kadınlar
- 3)İntrauterin dietilstilbestrol maruziyeti olan kadınlar
- 4)Önceden CIN2,CIN3 ya da kanser için tedavi alan kadınlar

HIV enfekte kadınlara tanı aldığı ilk yıl iki kez, sonraki yıllarda yılda bir kez tarama yapılmalıdır(68). Geçmişte CIN2, CIN3 ya da kanser için tedavi alan kadınlarda tedavi sonrası en az 20 yıl kalıcı, inatçı ya da tekrarlayıcı hastalık riski devam eder ve en az 20 yıl bu hastalara yıllık tarama devam etmelidir(116-120).Yanlış negatif sonuç oranını minimuma indirmek için gerekli olan optimum negatif servikal sitoloji test sonucunun sayısı belirlenememiştir(121,122). Ardışık smearlar sonucunda negatif oranı arttıkça displazi oranının azaldığı gösterilmiştir(123).

Yakın zamanda yapılmış servikal kanser taraması ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki yıllık sitoloji incelemesinin 2 ya da 3 yıllık aralıklarla yapılan taramaya çok az bir üstünlüğü vardır(124-127). Ulusal meme ve servikal kanser erken saptama programında 30-64 yaş arası değerlendirilen, ki bu kadınların tamamının 3 ya da daha çok Pap test sonucu negatif olarak raporlanmıştır, 31728 kadında CIN2 sıklığı %0,028 ve CIN3 sıklığı %0,019 bulunmuştur. 3 ya da daha fazla Pap test sonucu negatif olan bu grupta hiçbir invaziv kanser vakası saptanmamıştır. Bilgisayar modeli ile bu kadınların invaziv kanser geliştirme riski hesaplanmış ve yüz binde 4

kadında, 3 yılda bir yapılacak Pap testlerde kanser oluşacağı tahmin edilmiştir(123).

SONUÇ ve ÖNERİLER

1: Servikal kanser taraması 21 yaşında başlamalıdır. Yirmi bir yaşından önce taramadan sakınılmalıdır, çünkü gereksiz ve zararlı değerlendirmeye ve çok düşük riskli kadınlarda tedaviye sebep olabileceği için sakınılmalıdır.

2: Yirmibir yirmi dokuz yaşlarındaki kadınlara her iki yılda bir servikal sitoloji taraması önerilir.

3: Otuz yaş ve üzeri ardışık üç servikal sitoloji raporu negatif olarak raporlandırılan ve CIN2 ya da CIN3 hikayesi olmayan, HIV enfeksiyonu geçirmemiş, immün sistemi baskılanmamış olan ve intrauterin diethylstilbestrol maruziyeti olmayan kadınlarda servikal sitoloji incelemelerinin aralığı her 3 yılda bir olacak şekilde uzatılabilir.

4:Sıvı bazlı ve konvansiyonel servikal sitoloji tarama metodlarının her ikisi de tarama için kabul edilebilir.

5: Benign nedenlerle total histerektomi yapılmış ve daha önce HSIL hikayesi olmayan kadınlarda rutin sitoloji tarama testlerine ara verilebilir.

6: Otuz yaşından büyük kadınlarda servikal sitoloji taraması ve HPV DNA testinin kombinasyonu uygun görülen tarama testidir.

7: Otuz yaş ve üstündeki düşük riskli kadınlarda (hem servikal sitoloji taraması hem de HPV DNA testlerinde negatif tanıları alan kadınlarda) 3 yıldan daha az olmayacak bir sürede tarama işlemi yapılmalıdır.

8: Cinsel aktif erişkinlerde bilgilendirme yapılmalı, cinsel geçişli hastalıklar için testler yapılmalı ve güvenli seks hakkında bilgi verilmelidir. Servikal sitoloji sonucu negatif ve semptomu olmayan hastalarda spekulum uygulaması yapılmadan bilgilendirme yapılabilir.

9: Servikal kanser yavaşça ilerlediğinden ve risk faktörleri yaşla birlikte azaldığından servikal kanser taraması 65-70 yaşındaki kadınlarda bırakılabilir.(Bu kadınların 3 ya da 4 tane ardışık negatif sitoloji raporları olmalı, son 10 yılda anormal Pap test sonucu olmamalıdır.)

10:Geçmişinde CIN2 ya da CIN3 tedavisi alan ya da tedavi sonrası en az 20 yıl kalıcı ve tekrarlayıcı hastalık için risk taşıyan kadınlarda en az 20 yıl boyunca yıllık taramaya devam edilmelidir.

11:CIN2 veya CIN3 hikayesi olup serviksi de içeren histerektomi yapılan ve negatif smear raporu olmayan hastalarda tarama devam ettirilmelidir. Bunun yanında tarama aralıkları açılabilir. Tarama testlerinin devamı veya bırakılması yönünde bilgiler yeterli değildir.

12: Servikal sitoloji tarama sıklığından bağımsız olarak doktorlar, hastalarını her geldikleri muayenede servikal sitoloji alınmasa dahi, yıllık muayene için bilgilendirmeleri uygun olabilir.

13:HPV 16 ve 18 'e karşı immünize olmuş kadınlarda tarama, nonimmünize kadınlarla aynı yöntemlerle ve aynı şekilde yapılmalıdır.

14. High- grade sitolojik lezyonu olan, low grade lezyon tekrarı yada eş zamanlı bir sitoloji sonucu olan ve pozitif HPV testi olan kadınlar kolposkopiye sevkedilmelidir Kolposkopi yapan kişinin rolü anormal hücrelerin kaynağını belirlemek ve tedaviye gerek olup olmadığı konusunda bilgi vermektir. Eğer bir hasta tedaviye ihtiyaç duyarsa kolposkopist her bir kadın için en uygun tedavi methoduna karar verir(60).

15. Anormal bir smear'ı olan kadınlarda, kolposkopinin amaçları 1. TZ un tam olarak coğrafi/anatomik yerine karar vermek. 2.CIN'nin sitolojik şüphesini doğrulamak ya da olmadığını göstermek. 3.İnvaziv kanseri belirlemek ya da ekarte etmek. 4.Glandüler hastalığı belirlemek ya da ekarte etmek 5.Tedaviyi ve CIN'in progresyon ya da regresyonunun takibini kolaylaştırmak şeklinde sıralanabilir(60).

16. Atipik squamoz hücreli kadınlarda HSIL varlığından şüphelenildiğinde (ASC-H), kolposkopiye sevk edilmelidir. Kolposkopi negatifse ve ASCUS'un tanısı sitoloji, kolposkopi ve histoloji ile uyumlu ise 6-12 ayda smear tekrarı ya da 12. ayda her HPV DNA testi önerilir.

17. ASCUS'lu kadınların yüksek riskli HPV türleri için refleks testi pozitifse kolposkopiye sevk edilmeleri birinci yaklaşımdır. Tekrar sitoloji ikinci bir olanaktır. LSIL'in takibi daha güçtür çünkü günümüzde herhangi bir yaklaşımın daha ideal olduğunu destekleyen kanıt yoktur; tekrar sitoloji ve kolposkopi seçenektir fakat HPV testi yaşlı kadınlar dışında yeterince selektif değildir. HSIL olan ya da atipik squamoz hücresi olup HSIL ekarte edilemeyen kadınlar bekletilmeden kolposkopi için sevk edilmelidir. Glandüler lezyonu olan kadınlar özel dikkat gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Atasü T, Aydınlı K; Jinekolojik Onkoloji; 2.baskı,Logos yayıncılık, istanbul
1999; ikinci baskı (sayfa:178-259)
2. Thompson JD, Rock JA, Cervical Cancer. Te Linde's operative gynecology,
Eight edition, Lippincot-Raven Publishers-Philadelphia NewYork, 1997
Chapter 49, P:1385 412.
3. Servikal Kanser, Kişnişçi H. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi
Güneş kitabevi Ankara 1996: 933 42.
4. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi.
Jinekolojik Onkoloji, Logos yayıncılık, İstanbul 1996 12: 182
5. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi.
Jinekolojik Onkoloji, Logos yayıncılık, İstanbul 1996 13: 211.
6. Hill E.C, PernollM.L. Benign disorders of the uterine cervix.in: Current
Obstetric &Gynecologic Diagnosis & Treatment.Eds.Decherney
A.H.,Pernoll M.L. Connecticut, Appelton &Lange,8th edit.1994,731-43
7. Atypical cervical cytology colposcopic follow up using the Bethesda
system. JRM 1993,38:6.
8. Disaia P, Creasman W. Clinical gynecologic Oncology. Mosby year
book, ST Louis, Baltimore, 1993. fourth edition P:82
9. Miller A, Nazeer S, Foon S, Brundup-Lukanow A, et al. Report on
consensus conference on cervical cancer screening and management. Int
Cancer 2000; 86: 440 7.
10. WHO: Cytological screening in the control of cervical cancer: Technical
guideline. Geneva, WHO,1998.

- 11.** Walboomers Jm, Jacobs Mv, Manos Mm Hpv s A Nessesary Cause Of invaziv Cervical Cancer J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.
- 12.** Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal intraepitelial neoplazi. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
- 13.** Dısaia J.Philip, Creasman T. William; Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı (sayfa; 3-61, 633)
- 14.** Monsonego J. Diagnostic triage of ASCUS and AGUS Pap Smears. EUROGIN 2000 Congress, April 2000, Paris France.
- 15.** Atasü T, Şahmay S; Jinekoloji; Nobel Tıp Kitabevi ikinci baskı 2001 (sayfa; 249-254)
- 16.** Burke L, Antonioli DA, Ducatman BS. Colposcopy and Pregnancy&Colposcopy and HPV.in:Colposcopy Text and Atlas.Eds, Burke L,Antonioli D.A,Ducatman B.S. California, Appletion&Lange,1991,153-75
- 17.** Schiffmon MH, Bover HM, Heover RN, Glass AG, Codell DM: Epidemiologic evidence showing that human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. Articles Journal of the National Cancer İnstitute 1993; 85: 958-964
- 18.** Buckley CH, Butler EB, Fox H: Cervical intraepithelial neoplasia. Review article, J.clin Pathol 1982 April; 35(4):478
- 19.** APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-565.
- 20.** Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Clinical perception of disease probability associated with Bethesda system diagnoses. Medscape General Medicine (serial online) 2001; 1(1): [11 screens]. Available from: URL: [http:// www.medscape. com/viewarticle/406859](http://www.medscape.com/viewarticle/406859)

- 21.** Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. *Medscape General Medicine* (serial online) 2002 June; 1(1): [5screens]. Available from:URL:<http://www.medscape.com/viewarticle / 434334>
- 22.** Cheng X, Bian X, Lang J,Gai M, Liu X , et al. Papanicolaou test in pregnancy ;*Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2000 Apr; 22 (2)174-6.
- 23.** Berek S.J, Adashi E.Y, Hillard A.P.; *Novak Jinekoloji; Nobel Tıp kitabevi birinci baskı 1998 (sayfa ; 435, 458_1111)*
- 24.** Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS,Twiggs LB,Wilkinson EJ.2001 consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities.*JAMA* 2002; 287:2120-9.
- 25.** Preinvasive disease of the cervix. *Clinical Gynecologic Oncology Ed.* Disaia AJ, Creasman WT. Mosby inc.2002; 6.th edition 1 33.
- 26.** Sherman ME, Schifman M, Herrero R. Performance of a semiautomated Pap smear screening system: results of a population based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer* 1998;84: 273 80.
- 27.** Gay JD, Donaldson LD; Goellner JR. False negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043 6.
- 28.** *Cancer and Pregnancy*, Creasman W.T, *Ann NY Acad Sci*;2001 Sep;943:281-6
- 29.** Bibbo M,Wied G.L,Keebler C.M;Evaluation of the endocrinologic condition of the female genital tract by exfoliative cytology.in:*Compendium on Diagnostic Cytology*.Eds.Wied G.L.,Keebler C.M.,Koss L.G.,Patent S.F., Rosenthal D.L. Chicago, International Academy of Cytology (TOC).1992, 7th edit 44-51
- 30.** Koss LG, The Papanicolaou test for cervical cancer detection, *JAMA*.1989.261:737-743,

- 31.** Savrano E.C. Papanicolaou smear& cervical intraepithelial neoplasia.in: Handbook of Gynecology& Obstetrics, Eds, Brown J.S.Crombleholme W.R. Connecticut, Appleton & Lange,.1992, 1 st edit 36-46
- 32.** Schindler EM, Brielmaier M, Schindler AE. Atypische zytologische befunde in der schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1993 53: 483-487
- 33.** Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Gynecol Obstet 2001;72: 151 7.
- 34.** Kışnişçi H,Gökşin E.,Durukan T.;Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; Güneş kitabevi Ankara 1996; birinci baskı(sayfa; 885-887).
- 35.** Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet 2004;84: 101 8.
- 36.** Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.baskı. Ankara 2006; sy 863.
- 37.** Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of the cervix, vajina and vulva. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, editors. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996. p. 447-486.
- 38.** Reid R. Preinvaziv disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201-241.
- 39.** Berkman S, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi. Atasü T, Aydınlı K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2. baskı. İstanbul: Logos, 1999. s. 239-260.
- 40.** Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. Serviksin preinvaziv hastalığı. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik jinekolojik onkoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003. 6th ed. p. 1-30

- 41.** Nyirjesy I. Conization of cervix, *emedicine* (serial online) 2002 June; 1:[15screens]. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3338.htm>
- 42.** Sopracordevole F, Cadorin L, Muffato G, De Benetti L, Pari A: Papanicolaou smear chances to be diagnostic for cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) with or without detectable HPV DNA at in situ hybridization analysis". *Eur. J. Gynaecol. Oncol*, 1993, 14, 336
- 43.** Greening S. E.: "Errors in cervical smears: minimizing the risk of medicolegal consequences". *Monogr. Pathol*, 1997, 39, 16
- 44.** Gonzalez Sanchez JL, Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J, Rios Montiel FA. Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy. *Ginecol Obstet Mex*. 1998 Aug; 66: 330-4. Spanish. PMID: 9745194 (PubMed indexed for Medline)
- 45.** McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. *Medscape General Medicine* (serial online) 1997 Feb; 1 (2) : (13 screens). Available from: URL: <http://www.Medscape.Com/viewarticle/408875>
- 46.** Richart RM, Vaillant HW. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. *Cancer* 1965. 18: 1474-1478
- 47.** Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1974. 119: 953-958
- 48.** Sedlis A, Walters AT, Balin, Hontz A, Sciuto LL. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears: A comparison study. *Acta Cytol* 1974. 18: 291-296
- 49.** DiSaia P, Creasman W. Preinvasive disease of the cervix. *Clinical Gynecologic Oncology*. 1993 Fourth Ed. 1: 10-11.

- 50.** Korn AP. Management of abnormal cervical/vajinal Pap smears. Medscape General Medicine (serial online) 1996 March; 1(1) :[12 screens]. Available from: URL:<http://www.medscape.com/viewarticle/408796>
- 51.** Gonzalez Sanchez JL, Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J, Rios Montiel FA.(Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy) Ginecol Obstet Mex. 1998 Aug; 66: 330-4.spanish.PMID: 9745194(Pubmedindexed for MEDLINE).
- 52.** Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. (Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management) Minerva Ginecol. 2002; 54(3) : 263-9.
- 53.** Nanda K, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000; 132(10): 810-9.
- 54.** Fahey MT, Irwing L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995; 141(7): 680-9.
- 55.** Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risk of cytologic surveillance of women with a typical cells or low grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;76(2): 193-9.
- 56.** Lynge E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. A cohort study from Maribo Country, Denmark. Am J Epidemiol 1986; 124(3): 345- 52.
- 57.** Nash JD, Burke TW, Hoskins WJ. Biologic course of cervical human Papillomavirus infection. Obstet Gynecol 1987; 69(2): 160-2.
- 58.** Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. İnvaziv serviks kanseri.In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6 baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003. p. 53-111.

- 59.** Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during longterm follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67(5):665-9.
- 60.** European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, September 2008 part 1 10
- 61.** Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91: 626–31.
- 62.** Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430–4.
- 63.** Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92: 727–35.
- 64.** Ries LA, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009.
- 65.** American Cancer Society. Cancer facts and figures 2009. Atlanta (GA):ACS; 2009. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>. Retrieved July 20, 2009
- 66.** Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S3/11–25
- 67.** Herrero R. Epidemiology of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;(21):1–6.
- 68.** Eddy DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:214–26.

- 69.** van der Graaf Y, Klinkhamer PJ, Vooijs GP. Effect of population screening for cancer of the uterine cervix in Nijmegen, The Netherlands. *Prev Med* 1986;15: 582–90.
- 70.** National Institutes of Health. Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996;14(1):1-38. Available at: http://consensus.nih.gov/1996/1996CervicalCancer102P_DF.pdf. Retrieved July 20, 2009.
- 71.** Health care for undocumented immigrants. ACOG Committee Opinion No. 425. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113: 251–4.
- 72.** Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin* 1995;45: 305–20.
- 73.** Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. *JAMA* 2001;285:1500–5.
- 74.** Schiffman M. Integration of human Papillomavirus vaccination, cytology, and human Papillomavirus testing. *Cancer* 2007;111:145–53.
- 75.** Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (suppl 3):S3/42–51.
- 76.** Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human Papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55: 244–65.
- 77.** Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189: 12–9.

- 78.** Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099–104.
- 79.** Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
- 80.** Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, et al. The natural history of human Papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132: 277–84.
- 81.** Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, et al. Natural history of cervical human Papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831–6.
- 82.** Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human Papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191:182–92.
- 83.** Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, et al. Genital human Papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students [published erratum appears in *Am J Epidemiol* 2003;157:858]. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.
- 84.** Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, et al. Development and duration of human Papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731–8.
- 85.** Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human Papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 709–15.
- 86.** Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human Papillomavirus types associated with cervical cancer. International Agency for Research on

Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003;348:518–27. (Meta-analysis)

87. Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, et al. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple Papillomaviruses? *Gynecol Oncol* 1998;70: 386–91.

88. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813–9.

89. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, et al. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84: 1616–23.

90. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, et al. Evaluation of human Papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749–57.

91. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, et al. Five-year experience of human Papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol* 2009;113:595–600.

92. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364:1678–83.

93. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:

94. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20: 269–74.

- 95.** Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. *N Engl J Med* 2007; 356:1928–43.
- 96.** Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. FUTURE II Study Group. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
- 97.** Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. Chapter 14: HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S3/122–31.
- 98.** Noller KL, Bettes B, Zinberg S, Schulkin J. Cervical cytology screening practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;102:259–65.
- 99.** Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122–32.
- 100.** Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167–77.
- 101.** The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vajinal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262:931–4.
- 102.** Broder S. From the National Institutes of Health. *JAMA* 1992;267:1892.
- 103.** Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. *JAMA* 2002;287: 2114–9.

- 104.** Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG Practice Bulletin No. 99. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1419–44.
- 105.** Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, Kurman RJ, Glass AG, et al. “ASCUS, rule out HSIL”: cytologic features, histologic correlates, and human Papillomavirus detection. *Mod Pathol* 1999;12:335–42.
- 106.** Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. ASCUS LSIL Triage Study Group. *Am J Clin Pathol* 2001;116:386–94.
- 107.** Veljovich DS, Stoler MH, Andersen WA, Covell JL, Rice LW. Atypical glandular cells of undetermined significance: a five-year retrospective histopathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:382–90.
- 108.** Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346–55.
- 109.** Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck HW, Cox JT, Darragh TM, et al. ASCCP patient management guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:195–9.
- 110.** Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human Papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 1365–71.
- 111.** Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, et al. Persistent human Papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106–14.

- 112.** Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, et al. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;106:115–20.
- 113.** Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113(suppl):2855–64.
- 114.** Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 436. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:1422–5.
- 115.** Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–98.
- 116.** Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Cuenin C, Tissier I, et al. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol* 1998;92:124–30.)
- 117.** Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:340–5.
- 118.** Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, et al. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:718–22.
- 119.** Pettersson F, Maler B. Invasive carcinoma of the uterine cervix following diagnosis and treatment of in situ carcinoma. Record linkage study within a National Cancer Registry. *Radiother Oncol* 1989;16:115–20.

- 120.** Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118: 2048–55.
- 121.** Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2001;344:1603–7.
- 122.** Agency for Health Care Policy and Research. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report/Technology Assessment 1999.No. 5. AHCPR Publication No. 99-E010. Rockville (MD): AHCPR;
- 123.** Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003;349:1501-9.
- 124.** Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J* 1986;293:659–64.
- 125.** Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 219–23.
- 126.** Eddy DM. The frequency of cervical cancer screening. Comparison of a mathematical model with empirical data. *Cancer* 1987;60: 1117–22.
- 127.** Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003;89: 88–93.