



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

POSTMENOPOZAL HASTALARDA KLİNİK ŞÜPHELİ SERVİKSİN PREMALİGN / MALİGN LEZYONLARI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Tuğba ÖZCAN AYDIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

POSTMENOPOZAL HASTALARDA KLİNİK ŞÜPHELİ SERVİKSİN PREMALİGN / MALİGN LEZYONLARI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Tuğba ÖZCAN AYDIN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan GÜRASLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..... III

KISALTMALAR IV

TABLO LİSTESİ V

ŞEKİL LİSTESİ VI

ÖZET/ ABSTRACT ..... VII-X

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1-2

2.GENEL BİLGİLER 2-42

2.1. SERVİKSİN EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ …..... 2-7

2.1.1. Serviksin Embriyolojisi

2.1.2. Serviksin Anatomisi

2.1.3. Serviksin Fizyolojisi

2.1.4. Serviksin Histolojisi

2.2. SERVİKSİN BENİGN PATOLOJİLERİ ……...…… 8-11

2.2.1. Serviksin İnflamatuar Hastalıkları

2.2.2. Servikal Polip ve Kistler

2.2.3. Servikal Leimyom

2.2.4. Servikal Kondilom

2.2.5. Servikal Ektropion/Erozyon

2.3. HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS (HPV) ……..……..... 11-17
2.3.1. HPV Tanımı, Genetik yapısı ve Proteinleri
2.3.2. HPV Tiplendirmesi
2.3.3. HPV Epidemiyolojisi, Bulaş ve Risk faktörleri
2.3.4. HPV İmmün yanıt ve Enfeksiyon süreci
2.3.5. HPV Tanısında kullanılan yöntemler
2.3.6. HPV Aşıları

2.4. SERVİKSİN PREİNVAZİV LEZYONLARI VE SERVİKS KANSERİ ……..….... 17-28
2.4.1. Preinvaziv lezyonların sınıflandırma sistemleri (Bethesda / LAST)
2.4.2. Anormal servikal sitolojinin değerlendirilmesi ve yönetimi
2.4.3. Preinvaziv lezyonlarının risk bazlı yönetim algoritmasına göre yönetimi (ASCCP 2019)
2.4.4. Preinvaziv lezyonların ve serviks kanserinin risk faktörleri
2.4.5. Serviks kanserinin epidemiyolojisi ve histopatolojik sınıflandırması
2.4.6. Serviks kanseri FIGO evrelemesi

2.5. SERVİKAL LEZYONLARDA TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ ……..… 28-32

2.6. KOLPOSKOPİ ……...… 32-39

2.7. TARAMA ÖNERİLER ……..…….. 39-42

3. GEREÇ VE YÖNTEM 42-44

4. BULGULAR 45-53

5. TARTIŞMA 53-57

6. SONUÇLAR 58

7. KAYNAKLAR 59-66

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecimdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Hakan GÜRASLAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleğime olan katkılarından dolayı tanıdığım tüm hocalarıma, uzmanlarıma, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire-ebe arkadaşlarıma, ameliyathane ve klinikteki tüm sağlık personellerimizin hepsine çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen bugünlere gelmemi sağlayan annem Zeliha ÖZCAN, babam Hüdai ÖZCAN ve kardeşlerim Tolga ve Volkan ÖZCAN'a teşekkür ederim.

İş arkadaşım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Doğan Ege Aydın'a tezime olan yardımları ve hayatıma olan tüm desteği için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğba ÖZCAN AYDIN

İstanbul / 2022

KISALTMALAR:

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACS:	American Cancer Society
ACOG:	American College of Obtetricians and Gynecologist
AGC:	Atipik glandüler hücreler
AİS:	Adenokarsinoma in situ.
ASC:	Atipik skuamoz hücreler
ASCH:	Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal skuamöz hücreler
ASCCP:	American society for colposcopy and cervical pathology
ASCUS:	Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler
CIN:	Servikal intraepitelyal neoplazi
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV:	Human papillomavirüs.
HPV DNA:	Human papillomavirüs deoksiribonükleik asit
HSIL:	Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon.
hrHPV:	High risk human papillomavirüs
LAST:	Lower Anogenital Skuamous Terminology
LSIL:	Düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon
NPD:	Negatif prediktif değer
PAPS:	Papanicolaou smear testi
PPD:	Pozitif prediktif değer
SKB:	Skuamokolumnar bileşke
TZ:	Transformasyon zonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: HPV aşıları

Tablo 2: Servikal preinvaziv lezyonlarda LAST terminolojisi

Tablo 3: Mevcut sonuçlar ve hasta geçmişinin kombinasyonuna dayalı olarak hasta riskinin nasıl değerlendirildiğini gösteren algoritma

Tablo 4: Klinik şüpheli serviks, HPV pozitifliği ve anormal sitolojide yaş ve parite dağılımı

Tablo 5: Klinik şüpheli serviksi olan hastaların yaş aralığına göre dağılımı

Tablo 6: Klinik şüpheli serviks, HPV DNA ve servikal sitoloji testine göre kolposkopik biyopsi sonuçları

Tablo 7: Servikal premalign/malign lezyonlarda klinik şüpheli serviks, HPV pozitifliği ve anormal sitolojinin belirleyiciliği

Tablo 8: Klinik şüpheli serviks tanı kriterlerine göre kolposkopik biyopsi sonuçları

Tablo 9: Klinik şüpheli serviks tanı kriterlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı

Tablo 10: HPV'nin onkojenik risk potansiyeline göre kolposkopi sonuçları

Tablo 11: Kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçlarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Kadın genital sistemin embriyolojik gelişimi

ŞEKİL 2: Serviks anatomisi

ŞEKİL 3: Ekzoserviks görünümü

ŞEKİL 4: Çok katlı skuamoz epitel

ŞEKİL 5: Kolumnar epitel

ŞEKİL 6: Transformasyon zonu

ŞEKİL 7: Gonore servisit görünümü

ŞEKİL 8: Klamidyal servisit görünümü

ŞEKİL 9: Endoservikal polip

ŞEKİL 10: Naboth kisti

ŞEKİL 11: Servikal Ektropion

ŞEKİL 12: İnsan papilloma virüsü yaşam döngüsü.

ŞEKİL 13: Serviksin sitolojik ve histolojik prekanseröz değişiklikleri ile ilgili terminoloji.

ŞEKİL 14: Asetik asit uygulaması sonrası ve Lugol solüsyonu sonrası serviks

ŞEKİL 15: Çalışmamızdaki hastaların dağılımı

ŞEKİL 16: Klinik şüpheli serviks ve HPV DNA testi pozitif olan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı

ŞEKİL 17: Sitoloji testi anormal olan ve hem sitoloji hem de HPV DNA testi pozitif olan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı

ŞEKİL 18: Sitoloji sonuçlarının dağılımı

Tuğba ÖZCAN AYDIN

"Postmenopozal Hastalarda Klinik Şüpheli Serviksin Premalign / Malign Lezyonları Öngörmedeki Rolü"

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, İstanbul 2022

ÖZET

Amaç: Klinik şüpheli serviks endikasyonuyla kolposkopik biyopsi yapılan postmenopozal kadınlarda servikal sitoloji ve HPV-DNA testinden bağımsız olarak, klinik şüpheli serviksin premalign/malign lezyonları tespit etmedeki önemini göstermeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamıza 01/01/2017 ve 01/04/2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniğine başvurmuş, kolposkopik biyopsi yapılan 45-86 yaş aralığında 392 postmenopozal hasta dahil edildi. Hastaların yaşları, menopoz durumu, paritesi, servikal sitoloji ve HPV-DNA test sonuçları ile kolposkopi ve biyopsi sonuçları değerlendirildi. Hastalar kolposkopi endikasyonlarına göre klinik şüpheli serviks, hrHPV DNA pozitifliği ve anormal sitoloji olarak gruplandırıldı. İstatiksel analizler için SPSS 20.0 (Statisticak Package for Social Sciences) istatistik paket programı kullanıldı. Normalite ve homojenite analizleri Kolmogorov-Simirnov ve Levene's testleri ile yapıldı. Yaş ve parite bulgularının ortalama ve standart sapma değerlerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistik yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arası dağılımını incelemek amacıyla ise Ki-kare testi kullanıldı. Tüm veriler değerlendirilirken %95 güven aralığı ve p=0.05 anlamlılık düzeyi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızdaki 3 grubun yaş ve parite dağılımı benzerdi. Klinik şüpheli serviks nedeniyle kolposkopik biyopsiye yönlendirilen 174 hastanın %60'ında CIN1 ve üzeri servikal

premalign/malign lezyon tespit ettik. Bu hastaların %10'unda da malignite saptadık. Klinik şüpheli serviksi olup, 65 yaş üzeri olan 30 hastanın da yarıdan fazlasında servikal displazi mevcuttu. Klinik şüpheli serviks, HPV DNA pozitifliği ve anormal sitolojinin sırasıyla duyarlılıkları; %43, %80, %37, özgüllükleri; %53, %49, %73, doğrulukları; %47, %67, %51, pozitif prediktif değerleri; %60, %68, %69, negatif prediktif değerleri; %36, %64, %42 tespit edildi. Ayrıca 392 hasta içerisinde 11 hastaya sadece endoservikal küretaj (ECC) ile premalign/malign lezyon tanısını koyduk.

Sonuç: Klinik şüpheli serviks, servikal premalign ve malign lezyonları tespit etmede tarama testlerine benzer oranda, önemli bir kolposkopi endikasyonudur. 65 yaş ve üzerinde klinik şüpheli serviks endikasyonu ile yapılan kolposkopi sonuçları, servikal kanser taramasının 65 yaş üzerinde de devam etmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarımıza göre bazı CIN1 ve üzeri lezyonlar sadece endoservikal küretaj ile saptanabildiğinden postmenopozal hastalarda kolposkopik prosedüre ek olarak ECC'nin de yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Klinik şüpheli serviks, Postmenopoz, PAPS, Kolposkopi, HPV DNA

Tuğba ÖZCAN AYDIN

"The Role of Clinically Suspicious Cervix in Predicting Premalignant / Malignant Lesions in Postmenopausal Patients"

ABSTRACT

Aim: We aim to detect premalignant/malignant lesions of clinically suspicious cervix, independent of cervical cytology and HPV-DNA testing results in postmenopausal women

Materials and Methods: Patients who underwent colposcopic biopsy due to clinically suspicious cervix in postmenopausal period, who applied to the Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital Gynecology Outpatient Clinic were included in our study. Colposcopic examination results of 392 postmanopausal patients were evaluated within the scope of the study. Participants' age, parity, menopause status,cytology and HPV-DNA results, colposcopy results and colpoccopy guided biopsy results were evaluated. For statistical analysis, SPSS (Statisticak Package for Social Sciences) statistical program was used. Normality and homogeneity analyzes were performed with Kolmogorov-Smirnov and Levene's tests. Descriptive statistics were used to determine the mean and standard deviation values of age and parity findings. Chi-square test was used to examine the distribution of categorical data between groups. While evaluating all data, 95% confidence interval and p=0.05 significance level were applied.

Results: Age and parity distribution of the 3 groups in our study was similar. We detected CIN1 and higher level of cervical premalignant/malignant lesions in 60% of 174 patients who were referred for colposcopic biopsy due to clinically suspicious cervix. We found malignancy in 10% of these patients. Cervical dysplasia was present in more than half of 30 patients over 65 years of age who had clinically suspicious cervix. The sensitivities' of clinically suspicious cervix, HPV DNA positivity and abnormal cytology, respectively; 43%, 80%, 37%, specificities; 53%, 49%, 73% accuracy; 47%, 67%, 51% positive predictive values ; 60%, 68%, 69%, negative predictive values; 36%, 64%, 42%

were detected. In addition, we diagnosed 11 patients with premalignant/malignant lesions only by endocervical curettage (ECC) out of 392 patients.

Conclusion: Clinically suspicious cervix is an important indication for colposcopy, similar to screening tests, in detecting cervical premalignant and malignant lesions. The results of colposcopy performed with clinically suspicious cervix indication for 65 years and older suggest that cervical cancer screening should continue over 65 years of age. In addition, according to our study results, we think that ECC should be performed in addition to the colposcopic procedure in postmenopausal patients, since some lesions of CIN1 and above can only be detected by endocervical curettage.

Keywords: Clinically Suspicious cervix, Postmenopause, PAPS, Colposcopy**,** HPV DNA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri 2020 verilerine göre, dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen dördüncü malignitedir. Coğrafyaya göre farklılık göstermekle birlikte, her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında tüm kanserler arasında ölümlerin %3.3'ünden sorumludur [1]. Serviks kanseri, spesifik tarama ve tanı yöntemlerinin olması sayesinde erken teşhis edilip, önlenebilir bir kanser olması klinik açıdan önemlidir.

Serviks kanseri taramasında pelvik muayene, servikal sitoloji, HPV DNA testi veya co-test (hem sitoloji hem de HPV DNA testi) kullanılır. Bu tarama yöntemleri sayesinde gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda serviks kanseri insidansı ve mortalitesi azalmakla birlikte gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde önemini hala korumaktadır.

Serviks kanserinin en önemli özelliği premalign lezyonların uzun bir progresyon sürecinden sonra invaziv kansere ilerlemesidir. Bu nedenle tarama yöntemleri ile premalign lezyonların tespiti önemlidir. Erken evrede teşhis edilen serviks kanserinde küratif tedavi elde edilmesi, serviks kanserinin önemli bir avantajıdır. Erken serviks kanseri sıklıkla asemptomatiktir ve bu özelliği taramanın önemini daha da değerli kılmaktadır. İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal kanserin etyolojisinde en önemli patojendir ve servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanmaktadır [2].

HPV aşılama durumundan bağımsız olarak ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı güncel kılavuzuna uygun olarak 30-65 yaş arası, her 5 yılda bir HPV DNA veya sitoloji testi veya co-test ile servikal kanser taraması yapılmaktadır. Tarama testleri negatif ancak klinik şüphe varlığında kolposkopik değerlendirme sonrası gerekli görülen lezyonlardan biyopsi alınmaktadır.

65 yaş üzeri kadınlarda en son tarama testi önceki 5 yıl içinde olmak üzere, son 10 yıl içinde iki ardışık negatif HPV DNA veya co-test veya negatif sitoloji testi durumunda taramayı durdurmaktayız [3]. Ancak günümüzde konsensusun sağlanamadığı konulardan biri serviks kanseri taramasını durdurma yaşına ilişkindir. 65 yaş üzeri kadınlardaki kümülatif riskin, kalan yıllarda taramanın kesilmesini gerektirecek kadar düşük olmadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur [4,5].

Çalışmamızda sitoloji ve/veya HPV DNA testi negatif olsa dahi klinik şüpheli serviksin premalign/malign lezyonları tespit etmede rolünün önemini ve servikal muayenenin, patolojik lezyonları tespit etmek için kolposkopik biyopsiye yönlendirmede etkin bir tanı aracı olduğunu göstermeyi amaçlıyoruz. Ayrıca çalışmamızın kapsadığı yaş aralığı göz önüne alındığında 65 yaş

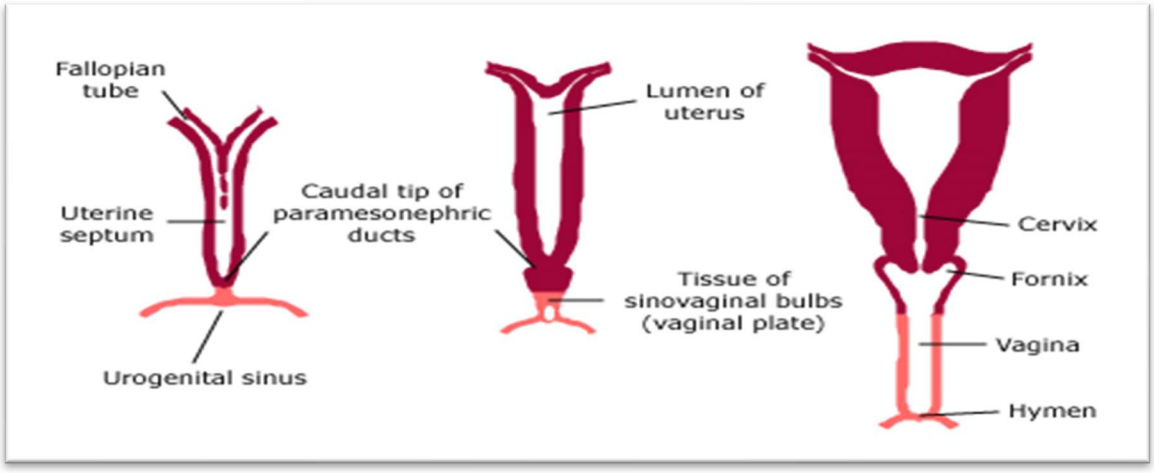
üzeri kadınlarda serviks kanseri taramasının devam edip etmeyeceğine ilişkin literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKSİN EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1. Serviksin Embriyolojisi:

Kadında genital kanal, çölomik mezodermden kaynaklanan Müller Kanal (Paramezonefrik kanal) ve Ürogenital Sinüs olmak üzere iki embriyolojik oluşumdan meydana gelir. Dişilerde, testiküler gelişimin olmaması nedeniyle mülleryan inhibitör faktör salgılanamaz ve mülleryan kanal gelişir. Döllenmeden sonraki yaklaşık 54.günde, çift mülleryan kanal birleşir ve uterin korpus, serviks ve üst vajinanın öncüsü olan uterovajinal kanalı oluşturur (Şekil 1) [6]. Uterovajinal kanalın kaudal ucu, mülleryan tüberkül olarak adlandırılan bir noktada ürogenital sinüsle birleşmek için aşağı doğru göç eder ve vajinal delik veya himen oluşur. 1. trimesterin sonuna doğru çok katlı skuamöz hücreler, kısmen kolumnar hücreler ile yer değiştirmeye başlar ve 16. haftadan itibaren ilkel bir serviks görülebilir [7].



Şekil 1: Kadın genital sistemin embriyolojik gelişimi

Langman J, Medical Embryology, 4. baskı, Williams & Wilkins, Baltimore

Kolumnar ve skuamöz hücrelerin buluştuğu nokta orijinal ya da doğal skuamokolumnar bileşkedir (SKB). Orijinal SKB'nin konumu fetal yaşam boyunca değişiklik gösterir. Gestasyonun 24.-32. haftaları arasında endoservikal kanal içindedir. 32. haftadan sonra vajinaya doğru uzanır, term gebelik ile birlikte tekrar kanal içine doğru regrese olur [8].

2.1.2. Serviksin Anatomisi:

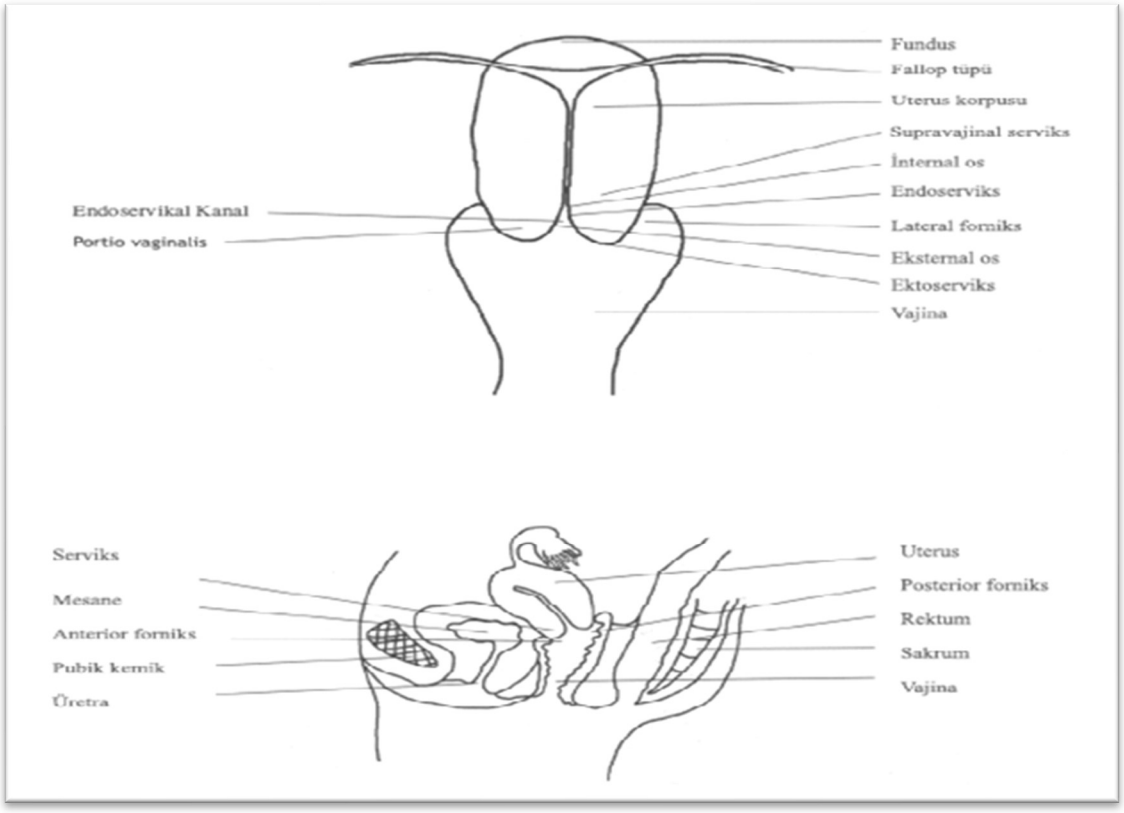
Kadın üst genital sistemi serviks, uterin korpus, fallop tüpleri ve yumurtalıklardan oluşur. Alt genital sistem ise vulva ve vaginadan oluşur. Uterus, uterus korpusu ve serviksi içerir.

Serviks, endometriyal boşluk ve vajina arasında kanal görevi gören boru şeklinde bir yapıdır. Üst kısım uterus ile devam eder. Ameliyat sırasında uterusa göre tübüler yapıda olan serviksin üst kenarını hissetmek için bu bölge palpe edilerek, uterin korpus ve serviks arasındaki bağlantı yeri belirlenebilir.

Serviks, sagittal eksende mesane ve rektum arasında yer alır. Yan duvarında ise serviksin damar ve lenfatiklerinin bulunduğu kardinal ligament ve parametriyumlar bulunur. Parametriyumun içindeki üreterlerle de yakın komşuluğu vardır.

Serviks, erişkinlerde 3 ila 5 cm uzunluğunda ve 2 ila 3 cm çapındadır. Serviksin uzunluğu ve çapı; yaş, parite, menopozal ve hormonal duruma göre değişiklik gösterir. Prepubertal kızlarda serviks, uterin korpusun iki katı uzunluğundadır ve bu oran yaşla birlikte tersine döner. Postmenopozal dönemde ise prepubertal dönemdekiyle benzer boyuttadır.

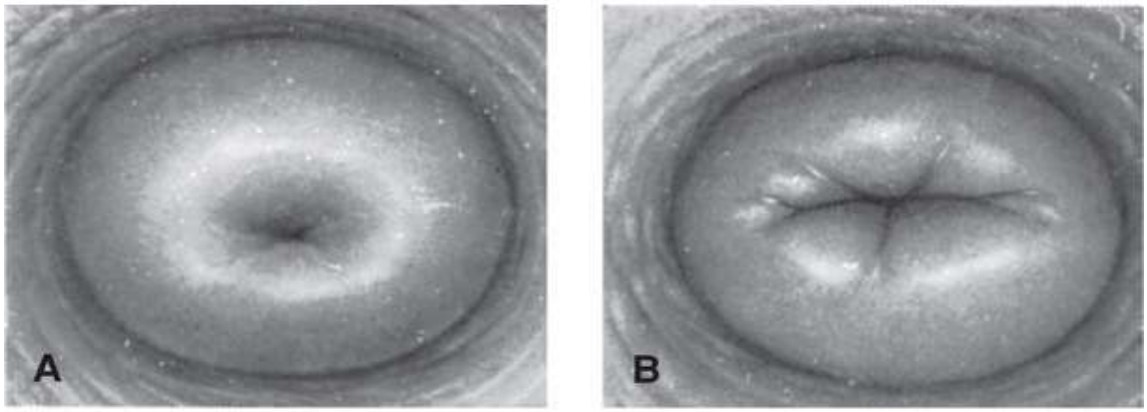
Serviksin içerisinde eksternal ve internal servikal os'ların sırayla iki ayrı ucunu oluşturduğu endoservikal kanal geçmektedir (Şekil 2). Endoservikal kanal, iç tarafta endometriyal boşluğa ve dışta ise vajinaya açılır. Vajina içerisinde yer alan bölümü porsiyo vajinalis, üst kısımda kalan bölümü ise porsiyo supravajinalis olarak adlandırılır [9]. Porsiyo vajinalis serviks ile vajina duvarı arasında çepeçevre olan çıkmaza, vajinal forniks denir. Hangi vajen duvarıyla komşuluk yaptığına göre anterior, lateral ve posterior vajinal forniks olarak adlandırılır.



Şekil 2: Serviks anatomisi

A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia IARC Technical Publication No.41 Edited By Sankaranarayanan R,Wesley RS 2003

Ekzoserviks, serviksin vajinaya doğru çıkıntı yapan yüzeyidir. Multipar bir kadında, serviks büyüktür ve eksternal os genis, enine bir yarık olarak görünür (Şekil 3). Nullipar bir kadında ise eksternal os küçük, yuvarlak iğne deliği kadar bir açıklık mevcuttur.



A: nullipar kadın B: multipar kadın

Şekil 3*:* Ekzoserviks görünümü

Endoservikal kanal glandüler epitel ile kaplıdır. Bu alan, menarştan sonra vajinada bulunan asidik ortama maruz kalınması nedeniyle ekzoserviks üzerinde tabakalı skuamöz epitele dönüşür. Epitelin glandülerden skuamöze değiştiği alan transformasyon bölgesi olarak bilinir ve serviksin displazi ve malign transformasyona en duyarlı bölgesidir [10].

Serviksin arterleri, hipogastrik arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıdır ve serviksin dış yüzünden saat:3 ve 9 pozisyonunda geçerler. Venler, arterlere paralel seyreder ve hipogastrik venöz ağa drene olur.

Serviksin uterin arterin gidiş yönünü izleyen, zengin bir lenfatik ağı vardır. Servikal lenfatik drenaj ise primer ve sekonder grup lenf bezlerine olur. Primer drenaj; parametriyal, paraservikal ardından obturator, internal iliak, eksternal iliak ve sakral lenf bezlerine olur. Sekonder drenaj ise inguinal, ortak iliak ve para-aortik lenf düğümlerine olur. Serviks kanserinin yayılmasında ve tedavisinde lenfatik drenaj önemlidir [11].

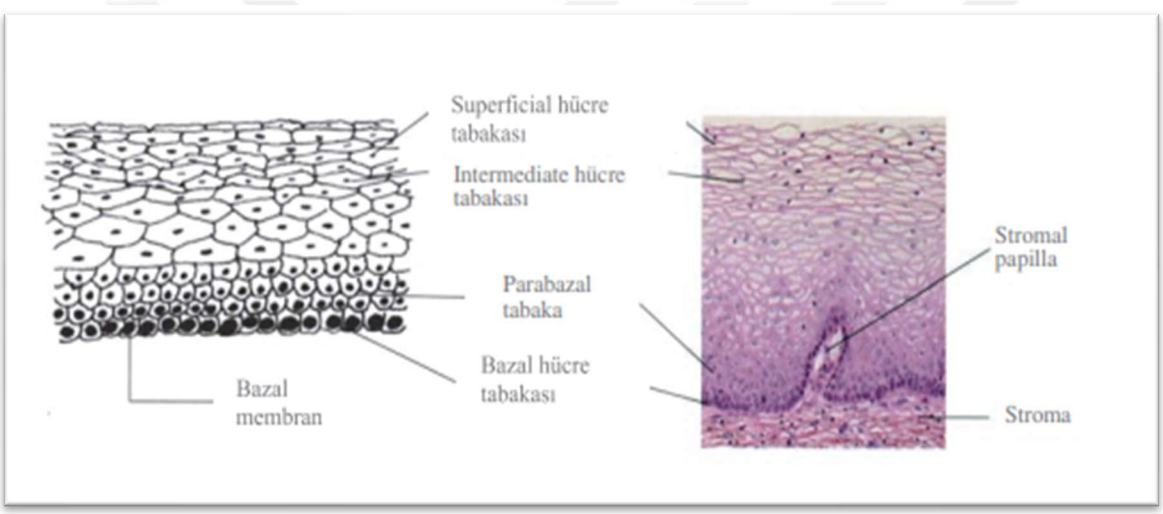
Sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır [12]. Endoservikste, yoğun duyu sinir uçları vardır ancak ektoservikste çok az bulunur. Bu nedenle, birçok kadında biyopsi ve kriyoterapi gibi girisimler lokal anestezi yapılmadan iyi tolere edilir. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste fazla olduğundan, endoserviksin dilatasyonu ve küretajı bazen bu sinir uçlarını uyarabilir ve ara sıra baş dönmesi veya senkopa neden olabilir [13]. Sinirler, bilateral üst servikse girer ve presakral pleksusun bir terminal parçası olan Frankenhauser pleksusu oluşturur.

2.1.3. Serviksin Fizyolojisi:

Serviks, menstruasyon kanının akışının olduğu kanaldır. Servikal mukus, endoservikal bezden salgılanır ve berrak veya opak görünümlü gri beyaz renkli bir sekresyondur. Servikal mukusun yapısı ve miktarı menstrual siklus boyunca hormonlara göre değişir. Siklusun 8. gününden ovulasyona kadar geçen sürede östrojenin yükselişi ile servikal mukusun miktarı artar, viskozitesi düşer, böylece spermetazoa geçirgenliği artar [14]. Ovulasyondan sonra ise servikal mukusun akışkanlığı düşük, miktarı az ve asidik, bol lökosit içerir. Gebelik esnasında servikal mukus kalın ve güçlüdür, bu dönemde lökosit içeriği fazladır ve bir tıkaç oluşturarak servikal kanalı tıkar. Doğum yaklaştığında servikal tıkaç incelip, atılır. Ayrıca serviks doğumun 1. evresinden itibaren olgunlaşmaya başlayan ve açıklığı artan bir organdır.

2.1.4. Serviksin Histolojisi:

Histolojik açıdan serviks skuamokolumnar bileşkenin ayırdığı 2 farklı epitel ile örtülüdür. Ekzoserviks, çok katlı nonkeratinize skuamoz epitel ile kaplıdır, çoklu hücre tabakasından oluşur (Şekil 4) ve gözle muayenede soluk pembe gözükür. Endoserviks ise kolumnar epitel ile döşelidir ve gözle muayenede damarlı kırmızı bir alan olarak görünür [13]. Kolumnar epitel, mukus salgılar ve tek bir silindirik hücre tabakasından oluşur (Şekil 5). Kolumnar epitelin mitoz ya da glikojenasyon özelliği yoktur. Skuamoz epitel ise superfisiyal, intermediate, parabazal ve bazal tabaka olmak üzere 4 tabakadan oluşur.



Şekil 4: Çok katlı skuamoz epitel

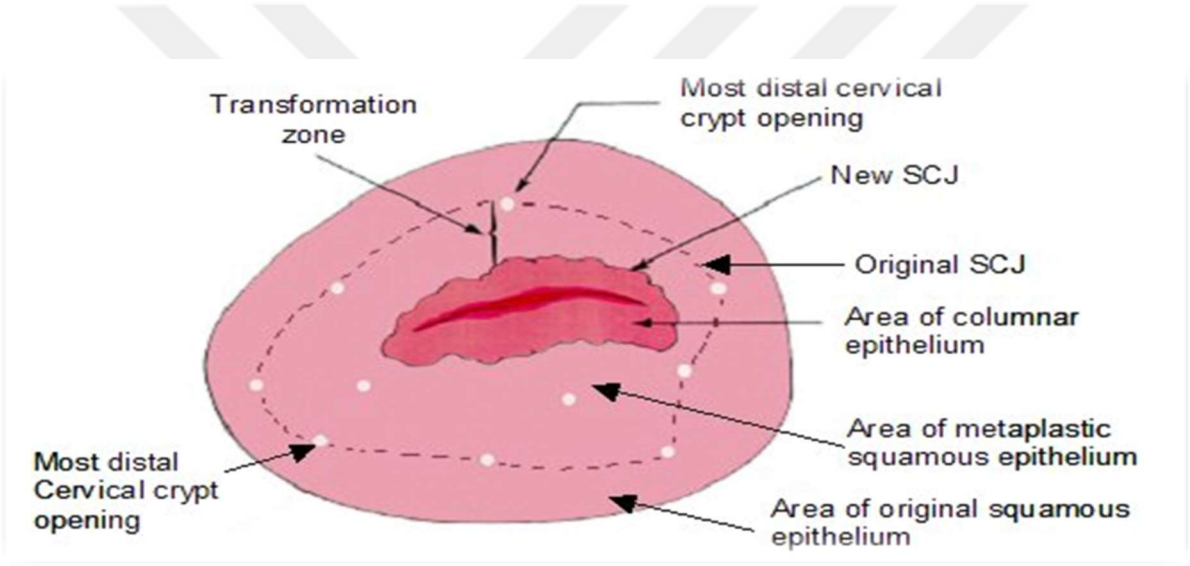


Şekil 5: Kolumnar epitel

A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia IARC Technical Publication No.41 Edited By Sankaranarayanan R,Wesley RS 2003.

Süperfisiyal hücreler, skuamöz hücreler içinde en iyi diferansiye hücrelerdir. Yüzeyden dökülme olan hücrelerdir. Bunlar Papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur [15]. İntermediyer hücreler maturasyona uğrayan tabakadır. Süperfisiyal ve intermediate tabaka bol glikojen içerir. Bazal tabaka, bazal membran üzerinde bulunur mitoz yetenekleri sayesinde kök hücre görevi görürür. Bölünme ve farklılaşmaları sonucunda diğer tabakaları meydana getirir.

SKB, gözle görülüp spekulum muayenesinde değerlendirilebilen, ekzoserviksin skuamöz epitelinin endoserviksin kolumnar epiteliyle birleştiği alandır. Orijinal SKB genellikle eksternal ostadır. Konumu yaş, hormonal durum ve gebelik gibi hormon durumumuna göre değişir.



Şekil 6: Transformasyon Zonu

Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual, Edited by J.W. Sellors and R. Sankaranarayanan

Metaplazi sonrası oluşan yeni sınır ise yeni SKB'dir (Şekil 6). Transformasyon zonu, bir hastanın yaşamı boyunca dinamik bir metaplazi alanıdır. Çıplak gözle, TZ'nin tanınabilirliği ileri incelemeler açısından önem taşımaktadır. Bu zona yerleşik epitel hücreleri maturasyon gösterdikçe glikojen depolar ve sonuç olarak orijinal skuamöz epitele benzerler. Orijinal SKB'nin yerini tespit etmenin tek yolu silindirik epitelin varlığını gösteren Naboth kistleridir. Önce ekzoservikste yer alan bu zon ileri yaşlara doğru östrojenin azalması ve servikal boyutta küçülmeye neden olmasıyla endoservikal kanala doğru hareket eder. Postmenapozal kadında kanal içine göç edebileceğinden muayenede gözle görülemeyebilir. Servikal neoplazilerin büyük çoğunluğu SKB yakınında gelişir.

2.2. SERVİKSİN BENİGN PATOLOJİLERİ

2.2.1. Serviksin İnflamatuar Hastalıkları (Servisitler)

Servisitler asemptomatik olabilir, semptomatik olduğunda en sık karşımıza pürülan veya mükopürülan vajinal akıntı ve postkoital kanama ile çıkarlar. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir etyoloji ile akut veya kronik olabilir. İnflamasyon öncelikle endoservikal bezlerin kolumnar epitel hücrelerini etkiler. Endoservisit tablosundan en sık sorumlu ajanlar Neisseria gonorrhea (Şekil 7) ve Klamidya.trachomatistir (Şekil 8) [16].



Şekil 7: Gonore servisit görünümü



Şekil 8: Klamidyal servisit görünümü

Reproduced from the Centers for Disease Control and Prevention.

Enfeksiyöz olmayan servisit ajanları mekanik (cerrahi aletler, kondom gibi yabancı cisimler) veya kimyasal ajanlar (lateks, vaginal duş, krem vs.) olabilir. Servisit durumu üst genital organlara yükselerek endometrit veya pelvik inflamatuar hastalığa neden olabilir. Bu durumda semptomlar ve klinik yaklaşım değişmektedir. HPV enfeksiyonu ise uterin serviksin transformasyon zonunu hedef alır. Buradaki SOX17 VE SOX2 ekspresyonu ile enfeksiyon zemininde premalign-malign transformasyon olabileceği bulunmuştur [17].

2.2.2. Servikal Polip ve Kist

Servikal polip; endoserviksin kolumnar epitelinin fokal hiperplazisi sonucu gelişen, serviksin iç yüzeyinden çıkıntı yapan iyi huylu büyümelerdir (Şekil 9). Endoservikal veya ekzoservikal olabilir. Servikal polipler, genellikle asemptomatik olmalarına rağmen, postkoital lekelenme, postmenopozal kanama ve sporadik kanamaya neden olabilir.

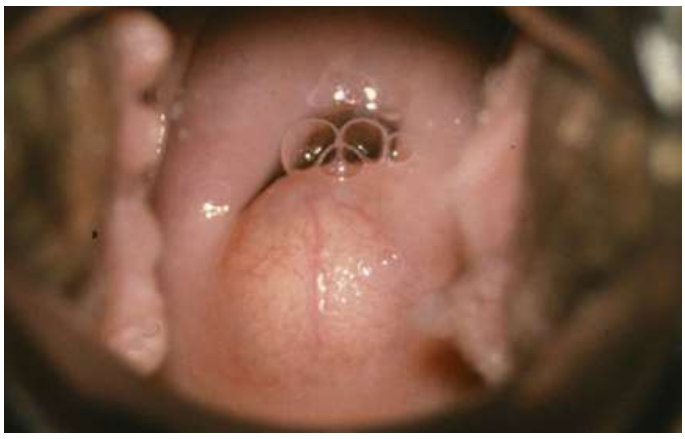


Şekil 9: Endoservikal polip

Courtesy of Aron Schuftan, MD

Servikal poliplerin etiyolojisi bilinmemektedir. Genellikle üreme yıllarında, özellikle 20 yaşından sonra ortaya çıkarlar. Tahmini prevalansı kadınların %2 ila %5'i arasındadır. Vakaların %0,2 ila 1.5'inde malign transformasyon görülebilir. Malign poliplerin postmenopozal hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir [18].

Servikal kistlerden en sık görüleni Nabothi Kistleridir (Şekil 10). Naboth kistleri (müsinöz retansiyon kistleri veya epitel kistleri) yaygın ve neoplastik olmayan kistlerdir. Uzman bir jinekolog tarafından tanı konulduktan sonra biyopsi gerektirmeyen tek lezyondur. Naboth kistleri tipik olarak asemptomatiktir. SKB de bulunurlar ve nadiren klinik öneme sahiptirler, genellikle 0,2-0,3 cm çapındadır [18].



Şekil 10: Naboth kisti

Marc Steben, MD, Institut National de Santé Publique du Québec.

2.2.3. Servikal Leimyom

Leiomyom, uterusun en sık görülen tümörüdür ancak servikse izole olmaları nadirdir. Servikal myomlar, tüm leiomyomların %3-9'unu oluşturan, alt uterin segmentten kaynaklanan soliter, sert düz kas kitleleridir [18].

Çoğu küçük ve asemptomatiktir. Ara sıra, servikal os içinden dışarı çıkarlar ve ülsere veya enfekte olabilir. Komşu organlara bası yaparak kabızlık, idrar sıklığı ve retansiyon gibi semptomlara neden olabilirler.

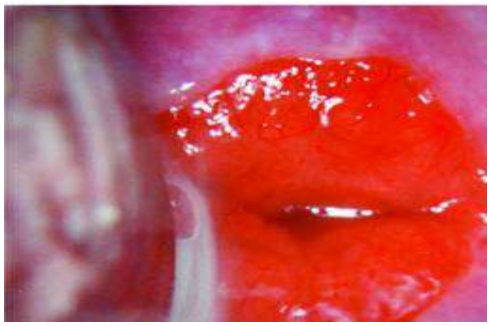
2.2.4.Servikal Kondilom

Kondiloma acuminata, HPV türlerinden düşük riskli gruptan tip6 ve 11'in neden olduğu anogenital siğilleri ifade eder. Genellikle multipl ve ekzofitik lezyonlardır. Kondilomlar gözle görülebilir bu nedenle tanısı klinik olarak konur ve lezyonların histopatolojik incelemesi genellikle gereksizdir.

Kondiolama acuminata genellikle asemptomatiktir, ancak bazen kanama, kaşıntı ve ağrıya neden olabilirler. Servikal siğillerin tedavisinda Triklorasetik asit (TCA) veya çeşitli cerrahi tekniklerle tedavi edilebilir [19].

2.2.5. Servikal Ektropion

Servikal ektopi veya erozyon olarak da adlandırılan servikal ektropion, endoserviksin eversiyonu sonucunda kolumnar epitelin vajinal ortama maruz kaldığında ortaya çıkar (Şekil 11) [20]. Servikal ektropion genellikle üreme çağındaki kadınların rutin pelvik muayenesinde saptanır. Servikal ektropion oluşumu, artan östrojen seviyeleri ile ilişkilidir. Yüksek östrojen maruziyeti olan hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlar, adolesan, gebelik gibi durumlarda normal bir varyant olarak kabul edilir.



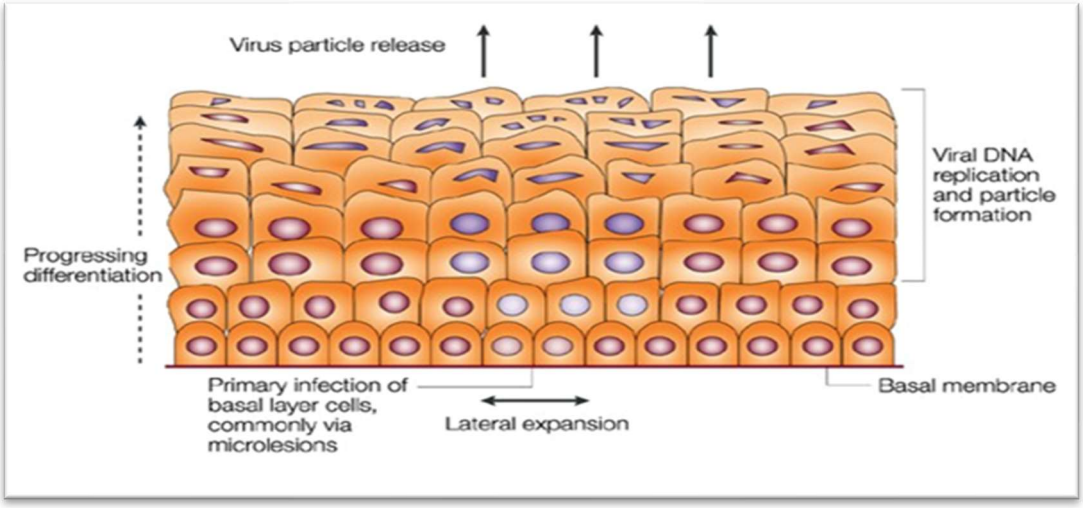
Şekil 11: Servikal Ektropion [20]

Servikal ektropion hem kombine oral kontraseptifler hem de Klamidya Trachomatis ile ilişkilendirilmiştir [21]. Servikal ektropion sıklıkla asemptomatiktir, semptomlar içerisinde en sık görüleni vajinal akıntıdır. Postkoital kanama ile başvuran kadınların %5 ila %25'inde ektropion bulunmuştur [22]. Aşırı mukus akıntısı veya rahatsız edici lekelenme dışında nadiren tedavi gerekir.

2.3. HPV VİRÜSÜ

2.3.1. HPV Tanımı, Genetik Yapısı ve Proteinleri

Papillomavirüsler, türe özgü bir şekilde mukozal ve kutanöz epiteli enfekte eden ve hücresel proliferasyonu indükleyen 52-55 nm çapa sahip küçük, zarfsız, ikosahedral çift sarmallı DNA virüsleridir. Papillomavirüs ailesinin 12 farklı türü bulunur. Bunlar alfa, beta, gamma, mu, nu ve hayvan papilloma virüsleri oluşturan yedi cinsi içermektedir [23]. Alfa papilloma cinsi, en büyük grup olup, bu grupta mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın siğillere sebep olan kutanöz tipler yer almaktadır. HPV DNA genomu, yaklaşık sekiz açık okuma çerçevesini (ORF: Open reading frames) kodlar. ORF 3 fonksiyonel bölüme ayrılır; viral replikasyon için gerekli proteinleri (E1–E7) kodlayan erken (E:early) bölge; viral partiküllerin montajı için gerekli olan yapısal proteinleri (L1:majör kapsit proteini L2:minör kapsit proteini) kodlayan geç (L:late) bölge ve viral DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli olan cis elemanlarını içeren, uzun kontrol bölgesi LCR:long control region) [24].



Şekil 12: İnsan papilloma virüsü yaşam döngüsü

Natural Reviews Cancer

HPV, mikrotravmalar yoluyla yalnızca epitelin bazal tabakasındaki hücreleri enfekte eder. Virüs, epitel bariyerin yaralanması sonucunda bazal laminadaki konakçı hücrelere ikosahedral kapsid proteini L1 ve L2'nin etkisiyle giriş yapar. Daha sonra viral genom, konakçı hücreye salınır, ardından HPV proteini E1 ve E2 tarafından kontrol edilen bir başlangıç amplifikasyon fazı olur. Amplifikasyonu, hücre proliferasyonunda bir artışa yol açan E6 ve E7 ekspresyonu takip eder. E6, p53'e bağlanarak etkisini baskılar ve hasar onarımı yapılamaz [25]. Ayrıca telomeraz aktivitesini aktive etmesiyle de hücre çoğalmasını arttırır. HPV E7 proteini ise Retinoblastoma (Rb) proteinine bağlanarak etkisini arttırır böylece konakçı hücre proliferasyonunu artırarak viral replikasyona katkıda bulunur [26]. Hem E6 hem de E7 proteininin ekspresyonu, hücrelerin hücre döngüsü bloğunu aşmasına ve viral replikasyon için elverişli olan S-fazına yeniden girmesine neden olur.

Sonuçta spesifik viral onkoproteinler E6 ve E7'nin ekspresyonu, özellikle tümör baskılayıcı p53 ve RB'yi inhibe ederek, serviks kanseri hücrelerinin malign büyümesini sürdürmek için gereklidir.

2.3.2. HPV Tiplendirmesi

HPV virüsü türe özeldir ve yalnızca insanlarda enfeksiyona neden olur. Doku tropizmlerine göre kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200'den fazla HPV türü tanımlanmıştır. HPV enfeksiyonu genital olmayan siğiller, genital siğil (kondiloma acuminatum), anal kanser, orofaringeal kanser, serviks-vajen-vulva kanserleri, respiratuar papillomatozis, Bowen hastalığı, epidermodisplazi verrüsiformis, penis kanseri hastalıklarında rol oynamaktadır. 40'dan fazla HPV tipi anogenital hastalıklara neden olur.

Anogenital kanserlere neden olan HPV tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; onkojenik risk potansiyeline göre düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26,53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar [27]. Düşük riskli tipler nadiren maligniteye ilerleyen kondilom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise servikal preinvaziv ve invaziv lezyonlarda önemli risk faktörüdür.

Genital sistemde bulunan HPV türlerinden HPV tip16 premalign ve malign servikal lezyonların %50 ile %60'ını oluşturur. HPV tip18 ise %10-12 ile ilişkili bulunmuştur. Tip31 ve

tip45'i de %4-5 olarak ilave edersek servikal lezyonların %70-80'inden bu dört subtip sorumludur. Vakalar arasında HPV tip16, 18, 31, 33 ve 45 skuamöz hücreli karsinomların %80'ininden ve HPV tip 16, 18, 33, 45 ve 59 adenokarsinomların %94'ününden sorumludur [28].

2.3.3. HPV Epidemiyolojisi, Bulaş ve Risk faktörleri

HPV, tüm dünyada yüksek prevalansa sahip esas olarak cinsel yolla bulaşan ve genellikle geçici bir enfeksiyondur. Özellikle erken yaşlarda spontan regresyon sık izlenmektedir. Erkeklerin çoğu asemptomatik rezervuar iken, enfekte kadınların bir kısmında kondilom, premalign lezyonlar ve invaziv kanser gelişebilir.

HPV enfeksiyonu kadın yaşamında 2 dönemde daha fazla izlenir; 25 yaş öncesi ve 45-50 yaşları arasındadır [29]. Tüm cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gibi, HPV enfeksiyonunun en yüksek prevalansı, çoğu batı ülkesinde tipik olarak cinsel ilişkiye girdikten sonraki ilk on yıl içinde, yani 15 ile 25 yaşları arasında ortaya çıkar. Cinsel olarak aktif bireylerin en az %80'inin yaşamları boyunca bir kez HPV virüsüne maruz kaldığı tahmin edilmektedir [30]. Dünya çapında yaklaşık 291 milyon kadın HPV DNA taşıyıcısıdır ve bunların %32'si HPV16 veya HPV18 veya her ikisi ile enfekte olduğu bilinmektedir [31].

HPV virüsü kontamine yüzeylerden veya eşyalardan, ciltteki lezyonlardan bulaşabilir. Ancak en önemli bulaş şekli cinsel yolla olur. Anneden yenidoğana dikey geçiş, başka bir HPV bulaşma yoludur.

HPV için en önemli risk faktörü cinsel aktivitedir. Kadınlarda servikovajinal HPV enfeksiyonu riski, erkek seks partnerlerinin sayısı ve erkek partnerlerin kadın seks partnerlerinin sayısı ile doğrudan ilişkilidir [32]. Hem vajinal hem de anal cinsel ilişki HPV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleridir. Bulaşma için penetran vajinal ilişki gerekli olmasa da [33], bakireler arasında HPV enfeksiyonunun prevalansı çok daha düşüktür.

2.3.4. HPV İmmun yanıt ve Enfeksiyon süreci

Tüm HPV tipleri epitelyotropiktir; yassı epiteli (deri ve mukoza) enfekte eder. Epiteli enfekte edebilmesinde, HPV enfeksiyonunun ilerlemesinde veya gerilemesinde önemli bir role sahip olan konağın immün yanıtıdır. Hücresel immünite, HPV enfeksiyonunda mücadelede önemlidir. Etkili bir bağışıklık tepkisi, virüsün temizlenmesini desteklerken, zayıflamış bir bağışıklık tepkisi genellikle patolojik süreci başlatır [34].

HPV enfeksiyonuna karşı immun yanıt, genellikle diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Bunun nedeni, HPV konak immun cevabından kaçınmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiş olmasıdır. Bu kaçış esnasında bazı immun sistem fonksiyonlarını da baskılayabilir. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için gerekli olan süre yaklaşık 16–18 ay iken düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için 10 ay gibi kısa bir süre yeterlidir [35].

HPV enfeksiyonunun latent, subklinik ve klinik olmak üzere 3 aşaması vardır. Latent evrede HPV özellikle cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede ilk olarak bazal kök hücreleri enfekte etmektedir. Bu evre 3 hafta ile 8 ay arasında değişebilir ancak tespit edilmeden yıllarca da kalabilir. Bu dönemde hastalığın morfolojik, sitolojik ve kolposkopik hiçbir bulgusu yoktur. Subklinik evrede epitel proliferasyonu, akantozis, hiperkromazi olur. Servikal intraepitelyal neoplaziler, subklinik evreye örnek teşkil eder. HPV konak genomuna entegre olabilir veya olmayabilir. Anormal smear sonuçlarına yol açıp kolposkopik bulgu verebilir. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve semptomların bulunduğu dönem de klinik evre adını alır.

2.3.5. HPV Tanısında kullanılan yöntemler

HPV tanısını koyarken çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi moleküler olmayan teknikler kullanılabilir. HPV'nin kültürü yapılamadığından, HPV tanı testleri, enfekte dokuda viral nükleik asitlerin saptanmasına dayanıyor. Bunun içinde çeşitli hibridizasyon ve amplifikasyon çalışmaları mevcuttur.

Günümüzde klinik kullanım için FDA tarafından onaylanmış birkaç HPV DNA testi vardır. Bunlar sinyal amplifikasyon çalışmalarından Hybrid Capture 2 (HC2), Cervista HPV ve nükleik asit amplifikasyon çalışmalarından PCR tabanlı Cobas 4800 testidir. Bu testlerin hedefi L1 genidir.

- **Hybrid Capture 2 (HC2):** Düşük riskli genotiplerden (6,11,42,43,44) 5 adet, yüksek riskli genotiplerden (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) 13 adeti ayırt edilebiliyor.
- **Cervista HPV HR:** 14 adet yüksek riskli genotipi (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) saptayabiliyor.

-HC2 ve Cervista HPV testleri; Co-test (servikal sitoloji ile birlikte) veya refleks testi (servikal sitoloji sonucu anormal geldiğinde aynı numune üzerinden HPV testinin yapılması) olarak kullanılmaktadır.

- **PCR tabanlı Cobas testi:** 14 adet yüksek riskli genotipi (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) saptayabiliyor. Özellikle HPV Tip 16 ve 18'in varlığını/yokluğunu ayrı raporlar.

-Birincil HPV testi olarak kullanılır (eşzamanlı servikal sitoloji olmadan).

2.3.6. HPV Aşıları

HPV aşıları servikal preinvaziv lezyonlar ve serviks kanseri başta olmak üzere vajen, vulva, anüs, penis gibi etkilediği diğer kanserlerinde bir kısmını engelleyebilmektedir. Virüsün kapsid proteinine karşı oluşturulmuş proflaktik aşılardır (Tablo 1). Bu nedenle HPV ile ilişkili aktif lezyonları tedavi etmemektedir.

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)'e uygun olarak; 11 ile 12 yaşlarında tüm kız ve erkek çocuklara rutin HPV aşısı önerilir. 9 yaşından itibaren uygulanabilir. Cinsel temas gerçekleşmeden önce yapıldığında en yüksek korumayı sağladığı unutulmamalıdır.13-26 yaş arası,

daha önce aşılanmamış veya aşı serisini tamamlamamış adolesan ve yetişkinler için telafi (catch-up) uygulaması önerilmektedir [36]. HPV aşısı, 27 ile 45 yaş arasındaki bireyler için ABD FDA tarafından onaylanmıştır. 27 yaş ve üzeri yetişkinler için, rutin aşılama önerilmemektedir. ACIP, bu yaş grubundaki kişileri aşılama kararının bireysel olarak verilmesi gerektiğini belirtmektedir. HPV tiplerine önceden maruz kalma olasılığı yaşla birlikte artar ve bu nedenle, yaşlı hastalarda HPV aşısının toplum yararı ve maliyet etkinliği daha düşüktür [37].

Destekleyici veriler sınırlı olmakla birlikte, 26 yaşından büyük olsalar bile mesleki olarak HPV'ye maruz kalma riski altında olabilecek sağlık çalışanları için HPV aşısı önerilmektedir. Ayrıca bağışıklığı baskılanmış hastalar, özellikle transplant alıcıları ve CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL olan HIV ile enfekte hastalar da yüksek risk altındadır [38].

Tablo 1: HPV aşıları

Aşı tipi	**HPV tipleri**	**Piyasa ismi**
Bivalan	16,18	Cervarix (FDA 2009)
Kuadrivalan	6,11,16,18	Gardasil (FDA 2006)
Nanovalan	6,11,16,18,31,33,45,52,58	Gardasil 9 (FDA 2014)

ABD'de önerilen doz programı, hastanın aşı başlangıcındaki yaşına bağlıdır [39]. 15 yaşından önce 2 doz, 0 ve 6-12 ayda; 15 yaşından büyüklere 3 doz Gardasil 0,2. ve 6.ay ve Cervarix 0, 1.ve 6. ay olarak uygulanır. İntramusküler 1. ve 2. doz arasında en az 4 hafta 2. ve 3. doz arasında en az 12 hafta olmalıdır. İmmun süprese kişilerde yaştan bağımsız olarak 3 doz 0,1-2 ay, 6. aylarda uygulanır. Eğer atlanılan doz varsa, seriye tekrar başlamadan devam edilir.

HPV aşısı, deltoid bölge veya anterolateral uyluk bölgesine uygulanan intramüsküler bir enjeksiyondur. Her aşı farklı kastan yapılmalıdır. Hem yetişkinler hem de pediatrik hastalar için tek bir doz, 0.5 ml'lik bir süspansiyondan oluşur. Diğer aşılarla birlikte yapılabilir. Canlı aşı değildir, diğer aşıların etkinliğini etkilemez.

Aşının lokal etkileri genellikle enjeksiyondan 5 gün sonra izlenmiştir. Bunlar; ağrı, şişme, eritem ve hassasiyettir. Sistemik etkileri ise aşılamadan sonraki on beş gün içinde izlenir, baş ağrısı, ateş, yorgunluk ve mide bulantısıdır. Ayrıca HPV aşısının senkop potansiyeli nedeniyle, HPV aşısını takiben oturur veya sırtüstü pozisyonda 15 dakikalık bir bekleme önerilmektedir [40]. Laktasyon

sırasında uygulanabilir ancak hamilelik sırasında HPV aşısı önerilmez**.** Aşılanmadan önce rutin HPV DNA testi önerilmemektedir. Aşılar tüm onkojenik HPV tiplerini içermediği için servikal kanserin taraması devam etmeli, rutin servikal sitoloji takibi yapılmalıdır.

2.4. SERVİKSİN PREİNVAZİV LEZYONLARI VE SERVİKS KANSERİ

2.4.1. Sınıflandırılma sistemleri (Bethesda / LAST)

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), serviksin premalign skuamöz lezyonlarıdır. CIN düşük dereceli veya yüksek dereceli olabilir. Preinvaziv lezyonlar, spontan regrese olabilir, stabil kalabilir veya progrese olabilir. Düşük dereceli CIN'li hastalar, servikal malignite geliştirme potansiyeli düşük iken, yüksek dereceli lezyonları olanlarda malignite potansiyeli yüksektir.

Serviksin premalign skuamöz değişiklikleri Reagan ve arkadaşları tarafından 1956'da hafif, orta veya şiddetli servikal "displazi" olarak tanımlandı. Richart, 1967 yılında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 1, 2, 3) terimini kullandı. CIN1 hafif displazi, CIN2 orta displazi ile aynı tanımlamadır. CIN3 ise ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu bir araya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir [41]. Servikal preinvaziv lezyonların sitolojik sınıflandırılması için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1988 yılında Bethesta sistemini tanıttı ve 1991, 2001 son olarak 2014 yıllarında revize edildi.

Bethesda 2014 sınıflandırma sistemi [42]

Bu sınıflandırma sistemine göre değerlendirme yapmak ve raporlamak için;

*****Materyalin hangi yöntemle alındığı belirtilmelidir (örnek; konvansiyonel Pap-Smear ya da sıvı bazlı sitoloji).

*****Materyalin yeterliliğinin değerlendirilmesi için; Transformasyon zonunun varlığının görülmesi, inflamasyon, kanama ya da artefakt materyallerinin olmadığının raporlanması gerekir (Transformasyon zonunun komponentlerinin bulunup bulunmaması test yeterliliği için gerekli değildir ancak raporlanmalıdır).

*Genel kategorizasyonda ise; intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif, diğer benign epitelyal değişiklikler (non-neoplastik bulgular) ve epitelyal hücre anormallikleri olarak sınıflandırılır.

*Sonuçların yorumlanması;

- **Sonuç 1: <u>İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif</u>**

  - Değerlendirme için yeterli ve epitelyal anormallik tanımlanmamıştır.

- **Sonuç 2: <u>Non-neoplastik bulgular</u>**

  - Neoplastik olmayan hücresel varyasyonlar

  (Metaplazi, keratozis, atrofi, gebelikle ilgili değişiklikler)

  - Reaktif hücresel değişiklikler (İnflamasyon, radyasyon, Rahim içi araç (RIA)

  - Histerektomi sonrası glandüler hücrelerin durumu

- **Sonuç 3: <u>Organizma</u>**

  - Pap smear testi bulaşıcı bir organizmayı tespit edebilir; ancak servikal veya vajinal enfeksiyon teşhisi için etkili bir test değildir. Enfeksiyöz bir organizma tespit edildiğinde, semptomatik olup olmadığı sorulmalı, değerlendirilip smear testi tekrarlanmadan önce tedavi edilmelidir.

- Trichomonas vaginalis, Bakteriyel vajinozu düşündüren flora değişimi, Actinomyces spp ile uyumlu bakteri, Fungal organizmalar (candida), Herpes simpleks virüsü ile uyumlu, Sitomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler olabilir.

- **Sonuç 4: <u>Diğer</u>**

  - 45 yaş ve üzeri bir kadında endometrial hücrelerin "Skuamöz intraepitelyal lezyon için negatif" olup olmadığını belirtmek gerekir. Asemptomatik premenopozal kadında ve posthisterektomi sonrasında sitolojide benign endometrial hücre tespit edilmesi durumunda endometrial değerlendirmeye gerek yoktur. Postmenopozal kadında tespit edilirse endometrial değerlendirme yapılmalıdır.

- **Sonuç 5: <u>Epitelyal Hücre Anormallikleri;</u>**

  1. **Skuamoz hücre**

  -Atipik skuamöz hücreler (ASC)

  ASC-US (Önemi belirlenemeyen- Atipik skuamöz hücreler)

  ASC-H (HSIL ekarte edilemeyen- Atipik skuamöz hücreler)

  - LSIL: (Düşük dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)

: Hafif displazi / CIN 1'i kapsar.

- HSIL: (Yüksek dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)

: Orta ve ciddi displazi / CIN 2- CIN 3 / Karsinoma in situ (CIS)'i kapsar

- Skuamöz hücreli karsinom

2. Glandüler hücre

-Atipik glandüler hücreler (AGC)

- Endoservikal, Endometriyal, Orijini belirlenememiş (NOS) olabilir.

-AGC (neoplazi lehine)

- Endoservikal

- Adeno karsinoma in situ (AIS)

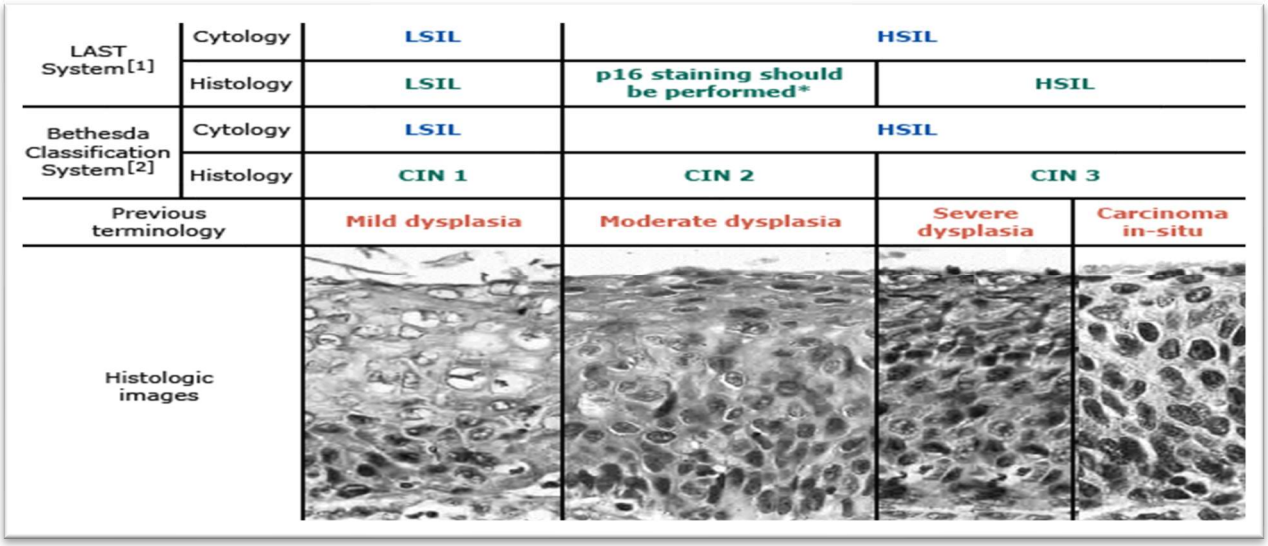
-Adenokarsinom

2012'de serviks, vajina, vulva, perianal bölge, anüs, penis, skrotumun dahil olduğu alt anogenital sistemin HPV ilişkili lezyonlarının değerlendirildiği **LAST (Lower Anogenital Skuamous Terminology)** terminolojisine göre;

Tablo 2: Servikal preinvaziv lezyonlarda LAST terminolojisi

LSIL	❖ CIN1 ❖ CIN2 (p 16 negatif ise)
HSIL	❖ CIN2 (p 16 pozitif ise) ❖ CIN3

(p16; 9. Kromozomda bulunan bir tümör süpresör gendir.)



Şekil 13: Serviksin sitolojik ve histolojik prekanseröz değişiklikleri ile ilgili terminoloji

Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol 2013; 32:76.

Bethesda sisteminde servikal sitolojide "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)" ve histolojik değişiklikler "CIN" terimi ile tanımlanır (Şekil 13) [42]. Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology) sisteminde ise hem sitolojik hem de histolojik bulgular "SIL" terimi kullanılarak tanımlanır [43].

CIN'in üç derece şiddeti vardır;

- **CIN 1:** Hafif atipik hücresel anormallikler epitelin alt 1/3'lük kesiminde bulunur. Epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. 6 aylık takipte %49'u regrese olurken, %35'i persiste eder ve %7'si ise yüksek dereceli lezyona ilerleyebilir.12 aylık takipte ise persiste edenlerin %50'si regrese olurken, %4'ünde yüksek dereceli lezyona ilerleme görülmüştür [44].
- **CIN 2:** Epitelin bazal 2/3'ü ile sınırlı orta derecede atipik hücresel değişiklikler izlenilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde 24 aylık takipte %50'si regrese olurken, %32'si persiste eden ve %18'i de CIN3'e ilerleme potansiyeli olan lezyonlardır [45].
- **CIN 3:** Epitelin hemen hemen tüm katlarında atipik hücresel değişiklikler izlenir. Mitotik aktivite tüm tabakalar da artmış şekildedir. CIN3 için tahmini spontan regresyon oranı %32 ile 47'dir ve tedavi edilmezse %12 ila 40'ı invaziv kansere ilerler. Tedavi edilmediği takdirde

10 yıllık takipte %31, 30 yıllık takipte ise %50 oranında invaziv serviks/vajen kanseri görülebilir [46].

ABD'de serviks kanseri taraması yapılan hastalarda CIN'in tahmini yıllık insidansı, CIN 1 için 1000 de 1.2, CIN 2 ve 3 için 1000 de 0.8'dir [47].

2.4.2. Anormal servikal sitolojilerin değerlendirilmesi ve yönetimi

- **İntraepitelyal malignite için negatif**: Değerlendirme için yeterli ve içinde epitelyal anormallik yoktur. Rutin tarama önerilir.
- **İntraepitelyal lezyon veya malignite için negatif olan, ancak transformasyon bölgesinin olmadığı** sitolojinin klinik yönetimi [48].

- 21 ila 29 yaşları arasındaki hastalar, rutin taramaya dönebilir.
- ≥30 yaşındaki hastalar, yüksek riskli HPV testi sonuçlarına göre yönetilir:

•HPV pozitif; HPV tip 16 ve 18 için genotipleme veya 1 yıl sonra HPV testi.

•HPV negatif: Rutin taramaya devam edin.

•HPV yok veya HPV bilinmiyorsa; Tercihen HPV testi ancak yapılamıyorsa sitoloji 3 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

- **Yetersiz servikal sitolojinin yönetimi**: Hastalar yaşa ve varsa yüksek riskli HPV testi sonuçlarına göre yönetilir. Ardışık iki yetersiz servikal sitoloji örneği olan hastalar kolposkopi ile yönetilir [48].

≥25 yaşındaki hastalar:

• HPV negatif veya HPV pozitif (bilinmeyen genotip) ise: Sitolojiyi 2 ile 4 ay içinde tekrarlanması veya kolposkopiye yönlendirilmesi uygundur.

• HPV16/18 pozitif ise: Kolposkopiye yönlendirilmesi uygundur.

Tekrarlanan Sitoloji sonucu;

•Anormal ise: ASCCP yönetim kılavuzuna göre yönetilir.

•Negatif ise: ASCCP yönetim kılavuzuna göre yönetilir.

•Yetersiz ise: Kolposkopiye yönlendirilmesi uygundur.

<25 yaş hastalar ise: HPV testi <25 yaş hastalar için tavsiye edilmemektedir. Bu nedenle, HPV taramasının yanlışlıkla yapıldığı, hastaların yönetimi belirsizdir ve yaklaşımlar farklılık gösterebilmektedir.

•HPV pozitif: Sitolojiyi 2 ile 4 ay içinde tekrarlanması veya kolposkopiye (tekrar sitolojiyle) yönlendirilmesi uygundur.

•HPV negatif: Bazı klinisyenler sitolojiyi 2-4 ay içinde tekrarlamayı, bazı klinisyenler ise serviks kanseri geliştirme riski düşük olduğundan, tekrar sitolojisini 1 yıla kadar ertelemektedir.

•HPV bilinmiyor veya yok ise: Sitolojinin 2 ila 4 ay sonra tekrarlanması önerilmektedir.

- **Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US)**: En sık görülen sitolojik anormalliktir. Basit reaktif değişikliklerden daha belirgin anormallikler sergileyen ancak SIL göstermeyen hücreler vardır. Bazı durumlarda, bu lezyonlar CIN ile ilişkilidir [49]. Sonuç ASC-US geldiğinde sitoloji tekrarlanır ve 2 yıl boyunca 4-6 ay ara ile sitoloji testi yapılarak takip edilir, bir kez daha ASC-US saptanırsa kolposkopi yapılmalıdır. Ya da direk kolposkopi yapılır.
- **HSIL'ın ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler (ASC-H):** HSIL sitolojisi kriterlerini tam olarak karşılamayan, ancak high-grade lezyonların da dışlanamadığı hücresel değişiklikleri içerir [49]. Sonuç ASC-H geldiğinde hemen kolposkopi uygulanmalıdır.
- **Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)**: HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar ve CIN1'in sitolojik özelliklerini gösterir [49]. Sonuç LSIL geldiğinde bazı kaynaklar sitoloji tekrarı ile takip önerse de hemen kolposkopi yapılması daha uygun bir seçenektir.
- **Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)**: Yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkili lezyonlara (CIN veya kansere) ilerleme riski yüksek olan lezyonlardır [49]. Sonuç HSIL geldiğinde hemen kolposkopi yapılmalıdır.

Sitoloji sonucu AGC, AGC neoplastik lehine (favor neoplazi) ve adenokarsinoma in situyu (AIS) içerir. Glandüler anormallikler, servikal sitoloji örneklerinin <%1'inde, en yaygın olarak ≥40 yaşındaki hastalarda bulunur [47]. AGC tanısı alanlarda skuamoz hücre neoplazisi, glandüler neoplaziden daha çok konulmaktadır. Ayrıca endometrial hiperlazi ve kanser, over, tuba, meme, kolon, mide gibi jinekolojik kanserlerin riskinde de artış bulunmuştur [50].

- **Tüm AGC kategorileri (endometriyal hariç):** HPV test sonuçlarından bağımsız olarak kolposkopi (birlikte endoservikal küretaj ve endometriyal örnekleme, ≥35 yaşındaki tüm hastalar ve endometriyal neoplazi riski taşıyan <35 yaşındaki hastalar) yapılır [48].

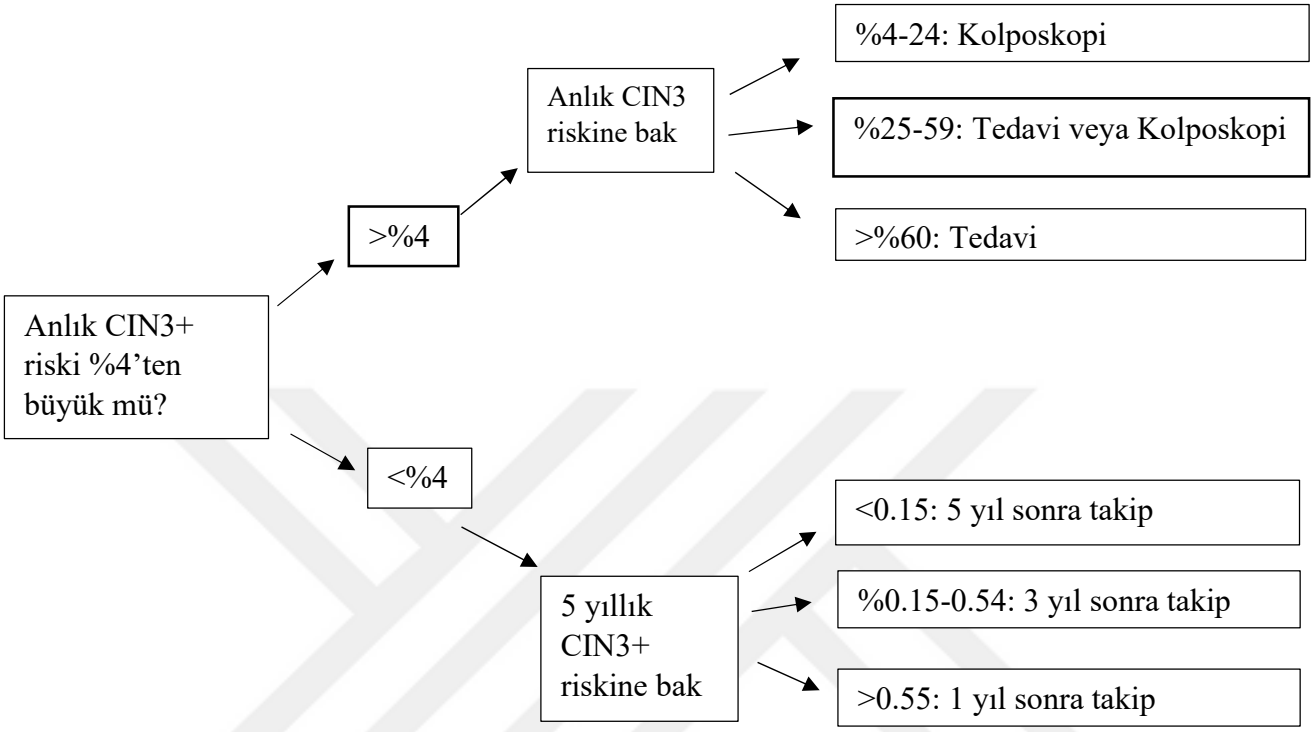
- **AGC endometriyal:** Öncelikle endoservikal ve endometrial örnekleme yapılır (kolposkopi de yapılabilir). Endometrial patoloji yoksa ve kolposkopi yapılmadıysa kolposkopi yapılır.

2.4.3. Preinvaziv lezyonlarının risk bazlı yönetim algoritmasına göre yönetimi (ASCCP 2019)

ASCCP'nin ilk klavuzu 2001 yılında yayınlandı. 2006 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir. 2019 yılında American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)'e göre tarama önerileri değişmiş olup artık risk bazlı yönetim algoritması önerilmiştir (Tablo 3). Risk tahmininin temelini HPV bazlı testler oluşturmaktadır. Genel olarak mevcut servikal intraepitelyal neoplazi riskini belirlemek için sitoloji kullanılsa da mevcut ve gelecekteki CIN riskini öngörmedeki başarısı günümüzde onkojenik HPV subtipleriyle belirlenmektedir.

Anormal tarama sonuçları olan hastaların yönetimi, CIN3+ (CIN3+= CIN3, adenokarsinoma in situ ve kanser) geliştirme riskine dayanır. Bir hastanın CIN 3+ geliştirme riski, mevcut HPV DNA testleri ve sitoloji, kolposkopi/biyopsi sonuçlarının yanı sıra biliniyorsa geçmiş tarama sonuçlarına göre belirlenir. İnternet ortamında bulunan risk tahmin tabloları ve ASCCP tarafından sağlanan bir yönetim yönergeleri aplikasyonu kullanılarak, bir hastanın CIN 3+ geliştirmeye ilişkin anlık ve beş yıllık risk tahminleri hesaplanabilir [48].

Tablo 3: Mevcut sonuçlar ve hasta geçmişinin kombinasyonuna dayalı olarak hasta riskinin nasıl değerlendirildiğini gösteren algoritma [48]



2.4.4. Preinvaziv lezyonlar ve serviks kanserinin risk faktörleri

1) <u>Human Papillomavirüs:</u>

HPV enfeksiyonun klinik belirtilerini, virüsün onkojenik potansiyelinin düşük veya yüksek olması belirler. HPV tip6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konakçı genomuna entegre olmaz ve sadece düşük dereceli lezyonlara (CIN1) ve iyi huylu kondilomatöz genital siğillere neden olur [51]. HPV tip6 ve 11, düşük dereceli lezyonların %10'unu ve kondilomatöz genital siğillerin %90'ını oluşturur. HPV tip16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri ise yüksek dereceli lezyonlar (CIN2,3) ve invaziv kansere ilerleme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. HPV tip16 ve 18, CIN3 veya üzeri geliştirme riski en yüksek olanlardır ve düşük dereceli lezyonların %25'ini, yüksek dereceli lezyonların %50 ile 60'ını ve serviks kanserlerinin %70'inden sorumludurlar [52].

2) İleri yaş:

Yaşa göre genel HPV prevalansı 14 ile 59 yaş arasındaki ABD'li kadınlarda %27'dir. 14-19 yaş arası kadınlarda %24.5, 20-24 yaş arası %45, 25-29 yaş arası %27, 30-39 yaş arası %27.5, 40-49 yaş arası %25 ve 50-59 yaş arası kadınlar arasında %19 bulunmuştur [53]. Çoğu servikal HPV enfeksiyonu geçicidir ve genç hastalarda görülür. HPV enfeksiyonunun kalıcılığını etkileyen faktörler; ileri yaş, **y**üksek riskli HPV tipleri ve enfeksiyonun süresidir.

3) Cinsel bulaş:

Servikal preinvaziv lezyonlardan ve serviks kanserinin etiyolojisindeki en önemli ajan HPV'dir. HPV cinsel temas yoluyla bulaşır. Aşağıdaki durumlarda bulaş riski daha da artmaktadır.

- Cinsel aktivitenin erken başlaması: 21 yaş ve üzeri ilk cinsel ilişki yaşı ile karşılaştırıldığında, risk 18 ile 20 yaş için yaklaşık 1,5 kat ve 18 yaşından küçükler için 2 kat daha fazladır.
- Çoklu cinsel partner: Bir partner ile karşılaştırıldığında, risk iki partner ile yaklaşık 2 kat ve altı veya daha fazla partner ile 3 kat daha fazladır.
- Yüksek riskli bir cinsel partner: Birden fazla cinsel partneri olan veya bilinen HPV enfeksiyonu olan bir partner, servikal kanser veya penil kondilom hikayesi olan partneri olan da risk artmaktadır [54].
- Cinsel partnerin sünnetli olması: Bu hastalarda serviks kanseri daha az yaygındır [55].
- Cinsel yolla bulaşan hastalık anamnezi:_Herpes simpleks virüsü, Chlamydia Trachomatis, Treponema Pallidium gibi diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar epitel bütünlüğünü bozarak HPV enfeksiyona duyarlılığı arttırmaktadır.

4) İmmünsupresyon:

HIV'li hastalarda CIN insidansı artar. CD4 sayıları <200/microL'den olanlarda, transplant alıcılarında, uzun süreli immünsupresif tedavi gerektiren kronik rahatsızlıkları olan hastalarda CIN geliştirme riski yüksektir,

5) Sigara kullanımı:

Tütün de bulunan benzopren, nitrozaminler gibi aromatik hidrokarbonlar karsinogenezi etkili bir şekilde indükleyen maddelerdir. Hem aktif hem pasif sigara içme serviks kanseri artışı ile pozitif ilişkilidir. Sigara içmek, skuamöz hücreli karsinom için bir risk faktörü olup, yaklaşık 1.5 risk artışı vardır, ancak servikal kanserlerin %10'undan daha azını oluşturan serviks adenokarsinomunun sigara içme ile anlamlı bir ilişkisi yoktur [56].

6) <u>Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı:</u>

Serviks kanseri riski KOK kullanım süresi ile ilişkilendirilmiştir. 5 yıldan daha az hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda bile in situ serviks kanser riskini arttığını, ancak invaziv serviks kanseri riskinin sadece 5 yıllık kullanımdan sonra arttığını bildirdi. Bu yüksek riskin, kullanımı bıraktıktan 10 yıl sonra düştüğü belirtilmektedir [57].

7) <u>Multiparite</u>

8) <u>Düşük sosyoekonomik düzey:</u> Rutin sağlık taramalarını yaptıramadıkları için riskin arttığı düşünülmektedir.

9) <u>Siyah ırk</u>

10) <u>DES (Dietilstilbestrol) maruziyeti</u>

11) <u>Beslenme:</u> Vitamin A, C, E, beta karoten ve folat eksikliğinin CIN ve serviks kanseri riskini arttırdığını düşünülmektedir.

-Yukarıdaki risk faktörlere baktığımızda çoğu önlenebilir, edinilmiş risk faktörleri olduğu unutulmamalıdır.

2.4.5. Serviks kanserinin epidemiyolojisi ve histopatolojk sınıflandırması

Serviks kanseri, ABD'de de jinekolojik kanserler arasında en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser ölüm nedenidir. Her yıl yaklaşık 14.500 yeni invaziv serviks kanseri vakası ve 4300 kansere bağlı ölüm meydana gelmektedir [58]. Dünya çapında ise 2020'de serviks kanseri, tahmini 604.000 yeni kanser vakası ve 342.000 ölümden sorumluydu ve kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdi.

Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla daha fazla görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde servikal tarama programlarının düzenli uygulanması nedeniyle genellikle preinvaziv lezyon döneminde ya da karsinoma in situ döneminde tespit edilerek tedavi edilebilmektedir.

Serviks kanseri ileri evre hastalık oluşana kadar aktif cinsel hayatı olmayan kadınlarda asemptomatik olabilir. Semptomatik olduğunda en sık görülen klinik belirti; vajinal kanama (poskoital (en sık), postmenopozal veya intermenstruel kanama). İleri evre serviks kanserlerinde venöz, lenfatik, nöral veya üretral basıya bağlı semptomlar olabilir.

Serviks kanserlerinde en sık görülen iki histolojik tip skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Diğer nadir epitelyal tümörler; mikst servikal karsinom ve nöroendokrin

karsinomdur. Mezenkimal tümörler (sarkomlar) içerisinde en sık görülen servikal sarkom karsinosarkomdur. Tüm serviks kanserlerin %70-75'i skuamoz hücreli karsinom, %25'i adenokarsinomdur [59].

2.4.6. Serviks kanseri FIGO evrelemesi

Serviks kanserinde "klinik" evrelendirme yapılır. 2018 yılında serviks kanseri evrelendirilmesi, güncellenmiştir. Ancak Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC= American Joint Committee on Cancer) serviks kanseri için tümör, lenf nofu, metastaz (TNM) evrelemesinin güncellenmiş bir versiyonu 2021'de yayınlanmıştır. Bu versiyon 2018 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) serviks kanseri evreleme sistemi ile uyumludur. Her iki sistem de kabul edilebilir evreleme sistemleridir ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

FIGO EVRELEMESİ (2018) [60].

EVRE I: Servikste sınırlı karsinom

I A İnvazyon derinliği <5 mm olan invaziv karsinomlar, sadece mikroskop ile teşhis edilebilen invaziv karsinom (mikroinvaziv kanser).

I a1 İnvazyon derinliği <3 mm

I a2 İnvazyon derinliği ≥3 mm ve <5 mm

I B İnvazyon derinliği ≥5 mm, servikste sınırlı invaziv karsinomlar

I b1 Lezyon büyüklüğü <2 cm

I b2 Lezyon büyüklüğü ≥2 cm ve <4 cm

I b3 Lezyon büyüklüğü ≥4 cm

EVRE II: Karsinom uterusun dışına yayılmıştır, ancak vajenin alt 1/3 veya pelvik duvara yayılmamıştır.

II A Parametrial tutulum olmaksızın vajenin üst 2/3 üst kısmında tutulum var

IIa1 Lezyon büyüklüğü <4 cm

IIa2 Lezyon büyüklüğü ≥4 cm

II B Parametrial tutulum var ama pelvik duvara yayılmamış

EVRE III: Vajenin alt 1/3 kısmına yayılmış ve/veya pelvik duvara yayılmış ve/veya hidronefroz ya da böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olmuş ve/veya pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına yayılmış karsinom.

III A Pelvik duvara yayılım yok ancak vajen 1/3 alt kısmına yayılım var

III B Pelvik duvara yayılım ve/veya hidronefroz veya böbrek fonksiyon bozukluğu

III C Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarının tutulumu (tümörün çapı ve yayılımdan bağımsız olarak)

III c1 Sadece pelvik lenf nodu metastazı

III c2 Paraaortik lenf nodu metastazı

EVRE IV: Karsinom, gerçek pelvisin dışına geçmiş veya mesane ya da rektumun mukozasını tutmuştur.

IV A Komşu pelvik organlara yayılmış

IV B Uzak organ metastazları

2.5. SERVİKAL LEZYONLARDA TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ

İlk basamak dikkatli bir anamnez alındıktan sonra yapılan jinekolojik muayenedir. Litotomi pozisyonunda spekulum ve bimanuel muayene bize yol göstericidir. Serviks spekulum muayenesinde renk değişikliği, lezyon olup olmadığı, lezyonun endofitik ya da ekzofitik büyümeye neden olup olmadığı, kondilom ve lökoplaki varlığı, kanama durumu incelenmelidir. Bimanuel muayene de serviksin kıvamı, mobilizasyonu, parametrium tutulumunun olup olmadığı da bizim için değerli bulgulardır.

Servikal kanserinin preinvaziv lezyonlarının olması, bu dönemde hastaların tespit edilebilmesi ve etkin olarak tedavi edilmesi bu hastalığa özgü önemli bir özellik olup tarama ve erken tanıya imkan vermektedir. Bu amaçla kullanılan yöntemler 3 grup altında incelenir;

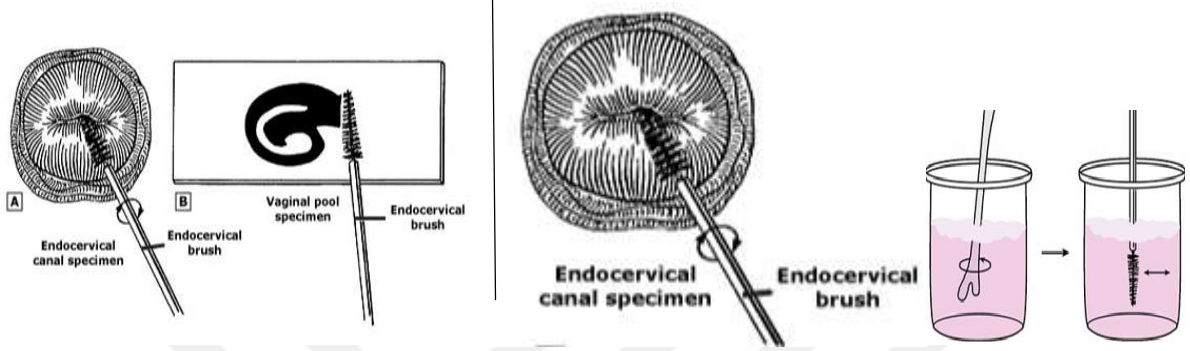
1.Sitolojik yöntemler

2.Vizüel yöntemler

3.Diğer yöntemler (HPV DNA testi, polar probe)

1.Sitolojik yöntemler:

Geleneksel Pap smear **Sıvı Bazlı Sitoloji**



Servikal sitoloji için örnek alırken kullanılan aletler [61];

- ✓ Bir spatula (Ayre,Aylesbury vs.) ve ayrı bir endoservikal fırça (cytobrush vs.)
- ✓ Bir spatula ile SKB kazınıp pamuklu çubukla hücreler alınabilir.
- ✓ Sadece endoservikal fırça (cervex brush vs.) kullanılabilir.

Pelvik muayenede bazı durumlarda (obezite, keskin bir antevert veya retrovert uterus, vajinal forniklerin obliterasyonu -menopoz kaynaklı vajinal atrofi, önceki pelvik radyasyon gibi-) serviksin görülmesi zor alabilir. Görselleştirmeyi kolaylaştırmak için [61];

- ✓ Vajinal apekse ulaşmak için daha uzun bir spekulum kullanılabilir.
- ✓ Bimanuel muayene ile serviks palpe edilip yeri belirlenebilir.
- ✓ Hastanın pozisyonu optimize edilerek görselleştirme iyileştirilebilir.

Servikal stenozlu hastalarda endoservikal örnek almak zor olabilir ve bu nedenle yetersiz sonuç alınabilir. Endoservikal numunenin alınmasını kolaylaştırmak için [61];

- ✓ Adet sırasında Pap testi yapılabilir. Adet kanı genellikle serviksi hafif genişletir.
- ✓ Tek dişli bir tenekulum ile serviksin ön veya arka dudağı tutulur, traksiyon uygulayarak serviks stabilize edilir ve servikal os içine bir örnekleme aleti yerleştirmek için yeterli karşı gerilimi sağlayabilir.
- ✓ Para/intraservikal blok uygulanıp, serviksi genişletmek için mekanik dilatatör kullanılır.

Toplanılan örnekler direk sitopatolog ya da otomatik slayt yorumlama cihazları ile bilgisayar ortamında tarandıktan sonra bir sitopatolog tarafından yorumlanmaktadır.

- **<u>Konvansiyonel servikal sitoloji (Pap Smear=PAPS):</u>**

George Papanicolaou 1939'da bir jinekolog olan Dr. Traut ile birlikte, posterior forniksten topladıkları hücreleri inceleyerek serviks kanseri tanısının konulabileceğini göstermesiyle klinik kullanıma girmiştir.

Servikal smear'ın yanlış negatif oranını azaltmak için smear alınırken dikkat edilmesi gerekenler, 2000 yılında ortaya konan American Society of Cytopathology kriterleri tarafından standardize edilmiştir [62];

- ✓ Hücreler bimanuel muayeneden önce alınmalıdır.
- ✓ Menstrüel siklusun proliferatif fazında alınmalıdır.
- ✓ Hastanın vajinal kanaması olmamalıdır.
- ✓ Testten önceki 48 saat içinde vajinal duş, cinsel ilişki olmamalıdır.7 gün öncesinde intavajinal ilaç kullanımı bırakılmalıdır.
- ✓ Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır.
- ✓ Lubrikan kullanılmamalıdır. (Jel kayganlaştırıcı, vajinal akıntı, meni, sperm öldürücü veya intravajinal ilaçlar gibi kirleticilerin Geleneksel Pap smear de yaymanın kalın olmasına neden olur ve okunmasını zorlaştırabilir.)
- ✓ Smear, %95'lik alkol ile hemen fikse edilmelidir.
- ✓ İdeal bir smearde 50.000-300.000 arasında hücre olmalıdır. Bunları taramak için patoloğun en az 5 dk zamanı olmalıdır. Böylece değerlendirme hataları en aza indirgenmektedir.

- **<u>Sıvı bazlı sitoloji:</u>** Pap smear testinin örnek alınırken ya da transport sırasında hücrelerde kayıp riskinin fazla olması, sonuçların patologlar tarafından farklı yorumlanabilmesi bu testin tanısal etkinliğini azaltmaktadır. Bu nedenle bazı alternatif tarama testlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Pap smear testlerinde serviksten alınan hücre dökümtüleri lam üzerine direkt yayılmaktadır. Yeni geliştirilmiş sıvı bazlı sitoloji tekniğinde ise smear aynı şekilde alınır, numune fiksatif solüsyon dolu bir kap içerisine toplandıktan sonra özel bir filtre sisteminden

geçirilerek, akıntı, kan ve iltihap hücreleri gibi artefaktlar ortamdan uzaklaştırır ve sadece servikse dökülen hücreler (değerlendirme için 8.000-12.000 hücre olması yeterlidir) bir lamele yayılıp Papanicolau boyasıyla boyanarak incelenir. Sıvı bazlı teknikler aynı zamanda aynı numune ile HPV testini yapmaya imkan sağlarken, konvansiyonel yöntemde ayrı bir örnek alınmalıdır. Sıvı bazlı testler için, adet döngüsü sırasındaki zamanlamanın sitolojik sonuçlar üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yok gibi görünmektedir. Bu, ASC-US veya LSIL gösteren 5060 hastanın 20.000'den fazla sıvı bazlı Pap testine sahip olduğu büyük bir çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca HPV testi sonuçları kanamadan etkilenmez, ancak bazı veriler yüksek riskin saptanmasının menstrüel siklusun fazına göre değiştiğini düşündürür [63].

- **Kompüterize teknikler:** Autopap ve Papnet olmak üzere FDA onaylı 2 kompüterize teknik bulunmaktadır. Nükleustaki nükleik asidin akridin oranjla boyanma derecesine göre seçilen örnekler, özel dijital kamerayla birleştirilmiş otomatik mikroskop ile incelenip kompüterize teknikle taranır [64]. Bu teknikler pahalı olduğu için günümüzde aktif olarak kullanılmamaktadır.

2.Vizüel yöntemler:

- **Görsel muayene**: Asetik asitle görsel inceleme (VIA/VIAM) ve Lugol solüsyonu ile görsel incelemeyi (VILI) içermektedir. Serviksin çıplak gözle değerlendirilmesi, serviks taramasında kullanılan ilk yöntemdir. Sensitivitesi %70-80'lerde fakat spesifitesi %50-70'tir [65]. Buna rağmen düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde smeare alternatif basit ve düşük bütçeli bir testtir. Bir meta-analizde, hastalar çalışmada hem VIA hem de VILI ile değerlendirilmiş, CIN 2 ve üzeri lezyonların tespiti için, VILI için duyarlılık ve özgüllük %91 ve 85 iken, VIA için %79 ve 85 olarak görülmüştür [66].
- **Servikografi**: Serviks asetik asit ile boyandıktan sonra serviksin fotoğrafının çekilmesidir.
- **Spektroskopi:** Servikal dokuya gönderilen ve yansıyan ışığın değerlendirilmesidir.
- **Spekülоskopi:** Serviks asetik asit ile boyandıktan sonra büyütme ve/veya ışık kaynağı ile değerlendirilir.
- **Kolposkopi:** Serviks ve vajen epiteline bazı solüsyonlar uygulanarak, ayaklı bir mikroskop olan kolposkop ile büyütme yapılarak incelenir. Muayene sonrasında gözlenen anormal dokulardan biyopsi alınıp patolojiye gönderilir. Dolayısıyla bir tarama yöntemi değildir.

3.Diğer yöntemler:

- **HPV DNA testleri:** HPV'e ait DNA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da hybrid capture II (HCII) ile HPV genotipi belirlenir. Birincil (primer) HPV testi [servikal sitoloji olmadan] veya birlikte test (co-test veya refleks testi) [servikal sitoloji ile] ile kullanılır. Spekulum muayenesi sırasında servikal sitoloji ve HPV testi için alınan hücre örnekleri, kullanılan teste göre aynı ya da ayrı numunelerde incelenebilir.
- **Polar probe:** Ekzoservikse düşük voltajlı elektrik akımı verilerek, akımdaki yansımalar ve elektriksel değişikliklere göre normal veya anormal doku ayırt edilir.

2.6. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi; serviks, vajen, vulva veya anüsün parlak ışık altında, büyütülmüş bir görünümünü sağlamak için bir kolposkopun (çeşitli büyütme lenslerine sahip bir ayaklı mikroskop) kullanıldığı tanı aracıdır. Amacı, erken tedavi edilebilmesi için preinvaziv lezyonları ve maligniteyi belirlemektir. Kolposkopi sırasında alınan biyopsi kesin tanı testi olmakla birlikte sitoloji, kolposkopi ve histolojinin birlikte değerlendirilmesi en doğru sonucu vermektedir.

Kolposkop ilk olarak 1925'te Hans Hinselmann tarafından tanımlanmıştır. Günümüzdeki modern kolposkop, Hinselmann tarafından tarif edilenden daha karmaşıktır, ancak temel prensibi aynı kalmıştır. Kullanılmaya başlandığı ilk günden itibaren kanser insidansı önemli ölçüde azalmıştır.

2011 IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) temel alınarak ASCCP 2017 yılında kolposkopi standartlarını yayınladı. Böylece terminoloji standardize edildi ve kapsamlı bir kolposkopik muayene yapılmasını sağladı [67].

Kolposkopi endikasyonları [68];

1. Anormal servikal sitoloji veya yüksek riskli HPV pozitif testi olan kadınlar
2. Smear testinde glandüler lezyon, adenokarsinoma in situ varlığında
3. Klinik olarak şüpheli serviksi olan kadınlar
4. Postkoital / Postmenopozal kanaması olan kadınlar
5. CIN ve invaziv karsinom tedavi sonrası takipte
6. Vulvar ya da vajinal neoplazi varlığında değerlendirme ve takipte
7. Açıklanamayan anormal alt genital sistem kanaması olan kadınlar

8. Kronik anormal servikovajinal akıntısı olan kadınlar
9. Sürekli yetersiz servikal sitolojisi olanlar
10. Serviks kanseri için yüksek risk taşıyan ve uygun tedaviye rağmen sitoloji sonucu inflamatuar olanlar
11. Dietilstilbestrol (DES) maruziyet öyküsü olan kadınlar
12. İnfertil hastalarda servikse bağlı hastalıktan şüphelenildiğinde
13. Sitolojik değerlendirme yapılamayan merkezlerde görsel yöntemler (VIA/VIAM/VILI) ile tanı koymak amacıyla kullanılır.

❖ Kolposkopinin kesin bir kontrendikasyonu yoktur. Ancak dikkat edilmesi gereken bazı durumlar;

-Aktif veya tedavi edilmemiş servisit ya da vulvovajinit de tedavi sonrası yapılmalıdır

-Menstruasyon sırasında yoğun kanama döneminde ertelenebilir.

-Gebelerde endoservikal küretajdan kaçınılmaldır.

-Antikoagülan ilaç kullanan ya da koagülasyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

-İmmünsupresif bireylerde kolposkopi nedeniyle oluşacak enfeksiyonlara karşı dikkat edilmelidir.

Kolposkopi uygulama basamakları:

1. Prekolposkopik değerlendirme:

ASCCP Kolposkopi Standartları hem kapsamlı hem minimum değerlendirme için öneriler sunmuştur. Minimum değerlendirme de yapılması gerekenler [67];

- Kolposkopi endikasyonu, hamilelik, menopoz ve histerektomi durumu sorulmalı.
- Vulva ve vajen değerlendirilip, %3-5 asetik asit sonrası serviksi büyüterek inceleyin.
- SKB'nin görünürlüğünü ve tüm bulguları belgeleyin.
- Asetobeyazlama ve lezyonların olup olmadığını belirtin.
- Kolposkopik normal/düşük dereceli/yüksek dereceli/kanser izlenimini belirtin.
- Biyopsi alınacaksa SKB'den alın ve endoservikal örnekleme yapılıp yapılmadığını belgeleyin.

2. Hasta işlem hakkında bilgilendirilmeli ve onam alınmalıdır.

3. Gerekli ekipmanlar; kolposkop, spekulum, servikal punch biyopsi aletleri, endoservikal küretler, tenekulum, endometrial örnekleme aletleri, vulvar biyopsi için gerekli malzemeler (povidon iyot, %1 lidokain, şırınga, punch biyopsi aleti, sütür kiti), smear testi malzemeleri, %3-5 asetik asit solüsyonu, lugol solüsyonu, povidon iyot, monsel, gümüş nitrat çubukları hazır bulundurulmalıdır.

4. Hasta litotomi pozisyonuna alınır. Eğer gerekliyse pap smear tekrarlanır.

5. Öncelikle "Kaba görselleştirme" [68];

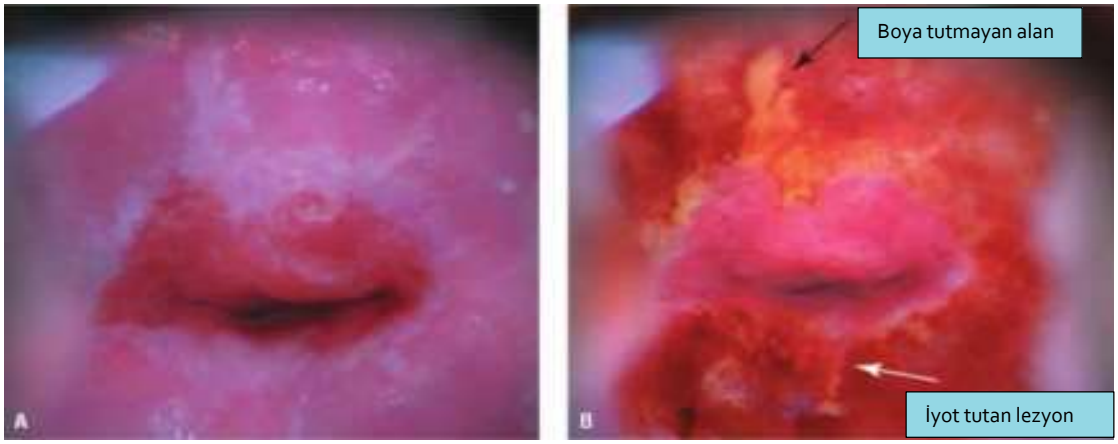
Solüsyon uygulanmadan vulva incelenir, ardından serviks ve vajinal fornikslerin tam olarak görülecek şekilde spekulum vajinaya yerleştirilir ve serviks incelenir. Serviks görünümünü tıkayan akıntı, mukus, kan gibi materyaller pamuklu çubukla serum fizyolojik ile temizlenmelidir. Böylece damarsal yapılar ve yüzey özelliklerinin ilk basamak değerlendirilmesini kolaylaştırır. Kaba görselleştirme sırasında erozyon, ülserasyon, ekzoservikste düzensiz yüzeyler, lökoplaki, pigmentli lezyonlar, ekzofitik büyüme aranmalıdır. Yeşil veya mavi filtre, anormal damar sisteminin daha net incelenmesini sağlamak için kullanılabilir.

6. "Asetik asit" uygulaması:

%3 ile 5 oranında bir asetik asit çözeltisi, bir pamuklu çubuk kullanılarak servikse uygulanır. 30 ila 60 saniye sonra normalde pembe renkli olan squamöz epitel eğer büyük çekirdek ve yüksek konsantrasyonda proteine sahip anormal epitel hücreler (örn; metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte hücreler) içeriyorsa proteini geçici olarak koagüle eder. Koagüle olmuş epitelden ışık geçemez ve pembe renk yerine beyaz gözükür (Şekil 14). Buna "asetobeyaz değişim" denir. Asetobeyaz değişikliklerinin solması genellikle 3 dakika sonra ortaya çıkar [69] ve bu nedenle, bu süreden sonra gerektiğinde asetik asit tekrar uygulanmalıdır. Aşırı asetik asit birikimi vajen de tahrişe sebep olabileceğinden fazlası kuru spanç ile alınmalıdır.

7. "Lugol (Schiller testi)" solüsyon uygulanması:

Özellikle Asetik asit uygulandıktan sonra herhangi bir lezyon görülmezse, tespite yardımcı olması için servikse ve vajinaya seyreltilmiş bir Lugol (%1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) solüsyonu uygulanabilir. Glikojenden zengin dokular kahverengi-siyah görünürken, anormal epitel hücreler glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak görülür (Şekil 14). Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif), iyodu tutan koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak adlandırılır.



Şekil 14: Asetik asit uygulaması sonrası ve Lugol solüsyonu sonrası serviks

Hoffman, Williams GynecologyThirdedition p: 639

8. Tespit edilen anormal lezyonlardan saat kadranına göre yerleri kaydedilmeli**.** Görülen lezyonlardan kolposkopi altında biyopsi alınmalıdır. Eğer gözle görülür bir lezyon yok ve sitoloji pozitifse kolposkopi altında şüpheli alandan biyopsi yapılır. Lezyonun genişliğine göre punch biyopsi sayısı değişebilir, endoservikal küretaj işleme eklenebilir.

9. Kanama kontrolü yapılarak işleme son verilip, bulgular kaydedilir, hasta bilgilendirilir ve sonuçları takibe alınır.

<u>Kolposkopi sonrası değerlendirme 3 şekilde kategorize edillir;</u>

1)Normal kolposkopi:

-Orijinal skuamöz epitel: Pembe renkte pürüzsüz yüzeylidir ve asetik asit uygulanmasından sonra değişiklik yoktur.

-Kolumnar epitel: Kırmızı renkte polipoid görünümlüdür.

-Transformasyon zonu: Naboth kistleri ve regüler damarlar olabilir.

2)Anormal kolposkopi:

- **Asetowhite epitel:** Asetik asit uygulandıktan sonra beyaza dönen epiteldir. Asetik asit, sitoplazma ve çekirdek proteinlerini koagüle eder ve koagüle proteinler de opak veya beyaz gözükür. Beyazlığın yoğunluğu dokuya göre değişir. Asetowhite alanının sınırı ne kadar düzenli olursa, yüksek dereceli bir lezyonu temsil etmesi o kadar muhtemeldir.
- **İyot negatif (Schiller pozitif):** Anormal epitelde iyot tutmayan açık renkli alanlardır.

- **Punktuasyon:** Asetik asit uygulamasından sonra, kapiller damarların epitelden çıkış ve girişlerini yansıtan kolposkopik bulgudur. Yüzeyde dilate olarak sonlanan kapiller kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alır. Buna "punktuasyon" denir. Punktuasyon derecesi alttaki epitel anormalliğin derecesi ile paralel olarak değişir [70]. İnce ve kaba punktuasyon olarak görülebilir. İnce punktuasyonlar inflamasyon nedeni ile olabileceği gibi düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyonla da ilişkilendirilir. Kaba punktuasyon daha geniş şekilde yayılmıştır ve daha belirgindir. Her iki tip punktuasyonda da biyopsi alınmalıdır.
- **Mozaik patern:** Stroma ve eşlik eden kapiller skuamoz epitel adacıkları arasında sıkıştırıldıklarında parke taşı veya kümes teli şeklinde ortaya çıkan görüntüdür. İnce ve kaba mozaizm olarak görülebilir.
- **Atipik vasküler patern:** Atipik damarlar invazyon da değerli bir bulgudur. Fakat anormal damarlar inflamasyon, tedavi sonrası ya da iyileşmekte olan granülasyon dokusu sonrası da görülebilir. Daha çok ileri evre CIN, insitu karsinom ve invaziv servikal kanser de görülme sıklığı artmaktadır.

Tümör varlığında kanlanma, besin ve oksijen ihtiyacı çok fazla arttığından anjiogenezle oluşan kan damarı yoğunluğu çok artmıştır. Bunlar da küçük alana sığamadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir. Anormal şekilde kıvrılmalar gösterir ve yapıları bozulur. Bunun sonucunda asimetrik, düzensiz, horizontal kısa dallanmalar ortaya çıkar.

- **Düşük dereceli hastalığı düşündüren özellikler;**

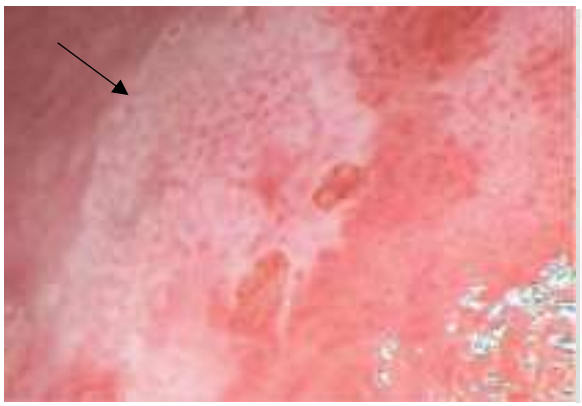
İnce asetowhite epitel



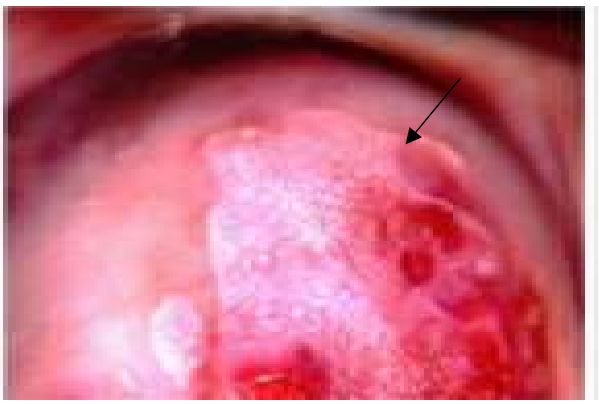
İrregüler coğrafi sınır



İnce punktuasyon

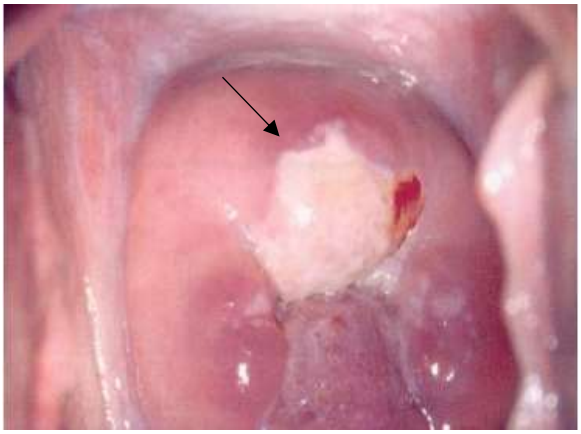


İnce mozaik

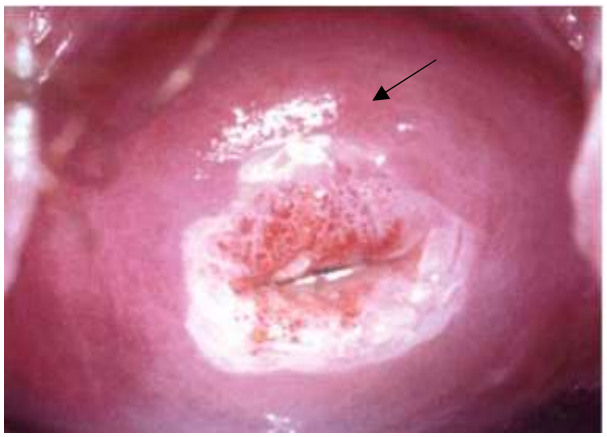


- **Yüksek dereceli hastalığı düşündüren özellikler;**

Yoğun, dens asetobeyaz epitel



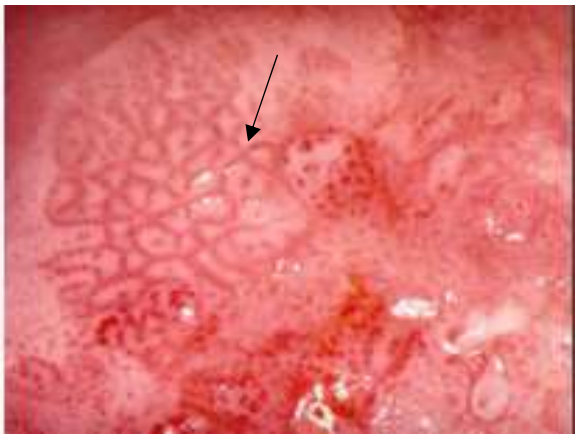
Keskin sınır



Kaba punktuasyon



Kaba mozaik



- **İnvaziv kanseri düşündüren özellikler;**

Atipik damarlar



Nekroz ve karnabahar görüntüsü



Ülserasyon



3)Yetersiz/Başarısız kolposkopi: Menopoz, histerektomi-konizasyon gibi operasyon sonrası serviks ya da transformasyon zonunun görülemediği durumlar için kullanılır. Bu hastalarda endoservikal küretaj uygulanmalıdır.

Kolposkopi de nonspesifik bulgular:

Lökoplaki: Asetik asit uygulanmasından önce genellikle çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz keratin plaklardır. Transformasyon zonu içinde ya da dışında olabilir. Genellikle idiyopatiktir ancak epitelin enfeksiyon veya travma gibi kronik irritasyonu sebep olabilir. Bilinen en önemli sebebi ise HPV enfeksiyonudur [71].

Erozyon/ Ektropion: Stromada basit kapiller yumaklar taç şeklini oluşturarak kolposkopik olarak çatala benzer bir görünüm oluşur. Bu görünüm punktuasyonla karışabilir, fakat punktasyonda lokal ve sınırlar belirgindir. İnflamatuvar değişiklik durumda ise sınırlar net izlenmeyip yaygın olmaya meyillidir [20]. Postmenopozal dönemde SKJ genellikle endoservikal kanala doğru yer değiştirdiğinden bu dönemde görülmesi beklenen bir durum değildir. Görünmesi durumunda servikal epitelin östrojene maruziyetini göstermektedir.

Atrofik epitelyum: Menopoz döneminde epitel incelir ve transparandır. Bu nedenle kapillerler net olarak görülür. Damarlar yüzeye daha yakın olduğundan travmaya ve kanamaya daha yatkındır. Bu kapiller kanama alanları farklı formasyonlar göstererek atipik damarlanma ile karıştırılabilir.

Gebelik: Servikste damarlanama ve lenf ağında artışa ve stromada görülen ödeme sebep olur. Bu durum, punktuasyon benzeri bir hal gelişmesine neden olur, fakat inflamasyonda görüldüğü gibi bu değişiklikler lokal olmayıp tüm vajen ve serviksi içine alacak şekildedir.

Kondilomatöz değişiklikler

2.7. TARAMA ÖNERİLERİ

Ülkemizde serviks kanseri güncel tarama programı [72];

Ülkemizde serviks kanseri taramaları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülür. Alınan materyaller Türkiye Halk Sağlığı Kurumu veya Halk Sağlığı Müdürlüklerince belirlenen merkezlerde incelenmektedir.

Çeşitli tarama yöntemleri aşağıdaki gibidir:

- ✓ **Tek başına sitoloji testi:** Hücresel anormallikleri değerlendirmek için servikal sitoloji yapılır. Önerilen tarama aralığı her üç yılda birdir.
- ✓ **Birincil ya da Primer HPV DNA testi**: Birincil HPV testinde, servikal sitoloji olmadan tek başına bir HPV testi yapılır; önerilen tarama aralığı her beş yılda birdir. hrHPV testi pozitifse, HPV tip16 ve 18 için refleks genotipleme ve refleks sitoloji gerçekleştirilir.
- ✓ **Birlikte test ya da Co-test**: Hem sitoloji testi hem de HPV DNA testi alınır ve sonuçlar aynı anda sağlanır, önerilen tarama aralığı her beş yılda birdir.
- ✓ **Refleks ya da Triyaj HPV testi**: Servikal sitoloji sonucu ASC-US olarak geldiğinde, HPV testi servikal sitoloji için toplanan numune üzerinde otomatik olarak gerçekleştirilir.

HPV testini içeren tarama ile ilişkili servikal kanser ölümleri, Pap-smear testini içeren tarama ile 1000 hasta başına 0.23 ila 0.29 ölüme karşılık 1000 hasta başına 0.30 ila 0.76 ölüm arasında değişmekteydi [73].

Serviks kanseri kuruluşlara göre tarama önerileri [74][75][76]:

- ❖ **ACS/ASCCP/ASCP 2012 kılavuzuna göre;**

  *** Yaş 21-29:** 3 yılda bir Pap-smear testi

  *** Yaş 30-65**: 5 yılda bir co-test (tercih edilir), 3 yılda bir Pap testi (kabul edilebilir)

  *** ≥65 yaş sonlandırma için:** Önceden yeterli negatif taraması olan (en son test son 5 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde ardışık negatif sitoloji sonuçları veya 2 ardışık negatif co-test) ve son 20 yılda CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan hastalar da taramaya devam edilmemelidir.

  *** Histerektomi sonrası takip:** Son 20 yılda CIN 2, CIN 3 veya daha önce serviks kanseri öyküsü olmayan, serviksin çıkarıldığı benign nedenlerle histerektomi olan hastalara tarama önerilmez.

- ❖ **ACOG 2016 kılavuzuna göre;**

  *** Yaş 21–29:** 3 yılda bir Pap-smear testi veya ***Yaş ≥25** 3 yılda bir HPV DNA testi

  *** Yaş 30-65:** 5 yılda bir co-test (tercih edilir),3 yılda bir Pap testi (kabul edilebilir)

  *** ≥65 yaş sonlandırma için:** Önceden yeterli negatif taraması olan (en son test son 5 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde ardışık negatif sitoloji sonuçları veya 2 ardışık negatif co-test) ve CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan hastalar da taramaya devam edilmemeli.

*** Histerektomi sonrası takip:** CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan, serviksin çıkarıldığı iyi huylu histerektomi geçirmiş hastalara tarama önerilmez.

- **USPSTF 2018 kılavuzuna göre;**

  *** Yaş 21–29:** 3 yılda bir Pap-smear testi

  *** Yaş 30–65:** 3 yılda bir Pap-smear testi veya her 5 yılda bir primer HPV DNA testi veya her 5 yılda bir co-test

  * **≥65 yaş sonlandırma için:** Önceden yeterli negatif taraması olan (en son test son 5 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde ardışık negatif sitoloji sonuçları veya 2 ardışık negatif co-test) ve CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan hastalar da taramaya devam edilmemeli.

  *** Histerektomi sonrası takip:** CIN 2 ve üzeri lezyon öyküsü olmayan, serviksin çıkarıldığı iyi huylu histerektomi geçirmiş hastalara tarama önerilmez.

- **ACS 2020 kılavuzuna göre;**

  *** Yaş 25-65:** Her 5 yılda bir pimer HPV DNA testi (tercih edilir) veya her 5 yılda bir co-test veya 3 yılda bir Pap-smear testi

  *** ≥65 yaş sonlandırma için:** Önceden yeterli negatif taraması olan (en son test son 5 yıl içinde olmak üzere son 10 yıl içinde 2 ardışık negatif primer HPV testi veya co-test veya en son test son 3 yılda olmak üzere son 10 yıl içinde 3 ardışık negatif Pap testi) ve son 25 yıl içinde CIN 2 ve üzeri lezyon geçmişi olmayan hastalar da taramaya devam edilmemeli.

  *** Histerektomi sonrası takip:** Son 25 yılda CIN 2, CIN 3, serviks kanseri öyküsü olmayan, serviksin çıkarıldığı benign nedenlerle histerektomi geçirmiş hastalara tarama önerilmez.

- **Avustralya 2021 Modeli:**

  ***Yaş 25-74:** Her 5 yılda bir primer HPV DNA testi ile tarama yapılması önerilmektedir.

- **DSÖ 2021 Kılavuzu:**

  ***Yaş 30-50:** Her 5 ile 10 yılda bir primer HPV DNA testi ile tarama yapılması önerilmektedir.

  ***Sonlandırma için:** Son iki ardışık test sonucu negatif ise taramanın 50 yaşında sonlandırılması önerilmektedir. Eğer 50-65 yaş arası daha önce hiç tarama yaptırmamış ise tarama programına devam edilmesi önerilmektedir.

❖ **T.C. Sağlık Bakanlığı**:

***Yaş 30-65**: Her 5 yılda bir HPV DNA ve/veya Pap-smear testi ile tekrarlanır.

***Sonlandırma için**: Son iki HPV DNA ve/veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir.

*** Histerektomi sonrası takip**: Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olguların takibi gerekli değildir. Ancak CIN II ve üzeri lezyonlarda histerektomi yapılan olgularda; 3 yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama kesilmelidir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Retrospektif gözlemsel çalışmamız, 21/06/2021 tarihli etik kurul toplantısında incelenmiş olup, 248 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışmamızda 01.01.2017 ile 01.04.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve kolposkopiye yönlendirilen 2040 hastanın medikal kayıtları değerlendirildi. Postmenopozal dönemde olan 486 kadın tespit edildi. Bunlar içerisinde; servikal muayenede bariz servikal kanser düşündüren 12, histerektomize olan 15, daha önce premalign/malign lezyon tanısı alan 27 ve medikal kayıtlarına ulaşılamayan 40 hasta olmak üzere toplam 94 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kayıtları tam olan toplam 392 postmenopozal kadın çalışmamıza dahil edildi.

Postmenopozal dönem en az 1 yıllık amenore olarak tanımlandı. Tüm hastaların yaşı, paritesi, servikal sitoloji ve HPV DNA test sonuçları, kolposkopi endikasyonu, patoloji raporları değerlendirildi. Hastalar kolposkopi endikasyonlarına göre klinik şüpheli serviks, hrHPV pozitifliği ve anormal sitoloji olarak gruplandırıldı.

Servikal muayenede aşağıdaki özellikleri içeren postmenopozal hastalar klinik şüpheli serviks olarak tanımlandı:

- Servikste ektropion/erozyon, hiperemik ve kontakt kanamalı lezyon
- Ekzoservikste damarlanma artışı
- Ekzoservikste lökoplaki, kondilom benzeri lezyonlar
- Postmenopozal kanama

- Postkoital kanama şikayeti
- Tedaviye dirençli kötü kokulu vajinal akıntı
- Servikste ekzofitik, nekroze, kitlesel ya da ülsere lezyon varlığı.

Premalign veya malign servikal lezyon öyküsü olup takip ve tedavi alanlar ile ekzojen hormon tedavisi alan olgular, histerektomize olgular, servikal muayenede bariz invaziv servikal kanseri düşündüren lezyonu (evre 1b2 ve üzeri serviks kanseri) olup kolposkopi yapılmadan servikal biyopsi yapılanlar ve medikal kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde poliklinik muayenesi sırasında hastaya uygun spekulum ile öncelikle serviks değerlendirilmektedir. Ekzofitik kitle, ektropion/erozyon, renk değişikliği, damarlanma artışı, kondilom, lökoplaki, servikovajinal akıntı gibi patolojiler dikkate alınarak, klinik şüpheli serviks açısından inceleme yapılıp, sonra bimanuel muayene ve ultrasonografi yapılmaktadır. Servikal kanser tarama test sonuçları incelendikten sonra servikal sitoloji, HPV DNA ve serviks muayenesine göre endikasyonu olan hastalar kolposkopiye yönlendirilmektedir.

Tarafımıza başvuran hastalardan servikal sitoloji için numune alınırken hasta litotomi pozisyonunda, spekulum vajene kayganlaştırıcı jel kullanmadan yerleştirilir. Işık kaynağı altında serviks tam olarak görüldükten sonra smear fırçası ile sürüntü alınıp, solüsyon bulunan şişe içerisinde fırça karıştırılır ve fırça ucu içine atılır. Örnekler laboratuvarımızda sıvı bazlı sitoloji yöntemi kullanılarak, Bethesda 2014 sınıflamasına göre yorumlanmaktadır. Hastanemizde HPV DNA rutin olarak çalışılmamaktadır bu nedenle hastalara bilgi verilip, HPV DNA testine yönlendirilmekte ve sonuçları değerlendirilmektedir. Kliniğimizin kolposkopi merkezi olması nedeniyle hastanemiz dışında servikal kanser tarama programı ile yönlendirilen hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Kolposkopi işlemi öncesi hastalar bilgilendirilip, servikal biyopsi için onam alınmaktadır. Kurumumuzun eğitim araştırma hastanesi olması dolayısıyla kolposkopik muayene ve biyopsiler farklı kolposkopistler tarafından yapılmıştır.

Kolposkopi tekniği:

Serviks, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra mukus gibi artefaktlar spanç yardımıyla temizlenir. Ardından kolposkop ışığı altında spekulum muayenesinde tüm vajen, ön-arka forniksler ve serviks incelenip, anormallikler not edilir. Sonrasında %3-5 asetik asit solüsyonu uygulanıp, LEICA marka DFC295/M60 model binoküler kolposkop ile önce küçük sonra büyük büyütmelerle inceleme yapılmaktadır. Ardından lugol solüsyonu ile değerlendirilir. Asetobeyaz epitel, mozaik patern, punktuasyon, atipik damarlanma gibi anormal kolposkopik bulgular açısından incelenip,

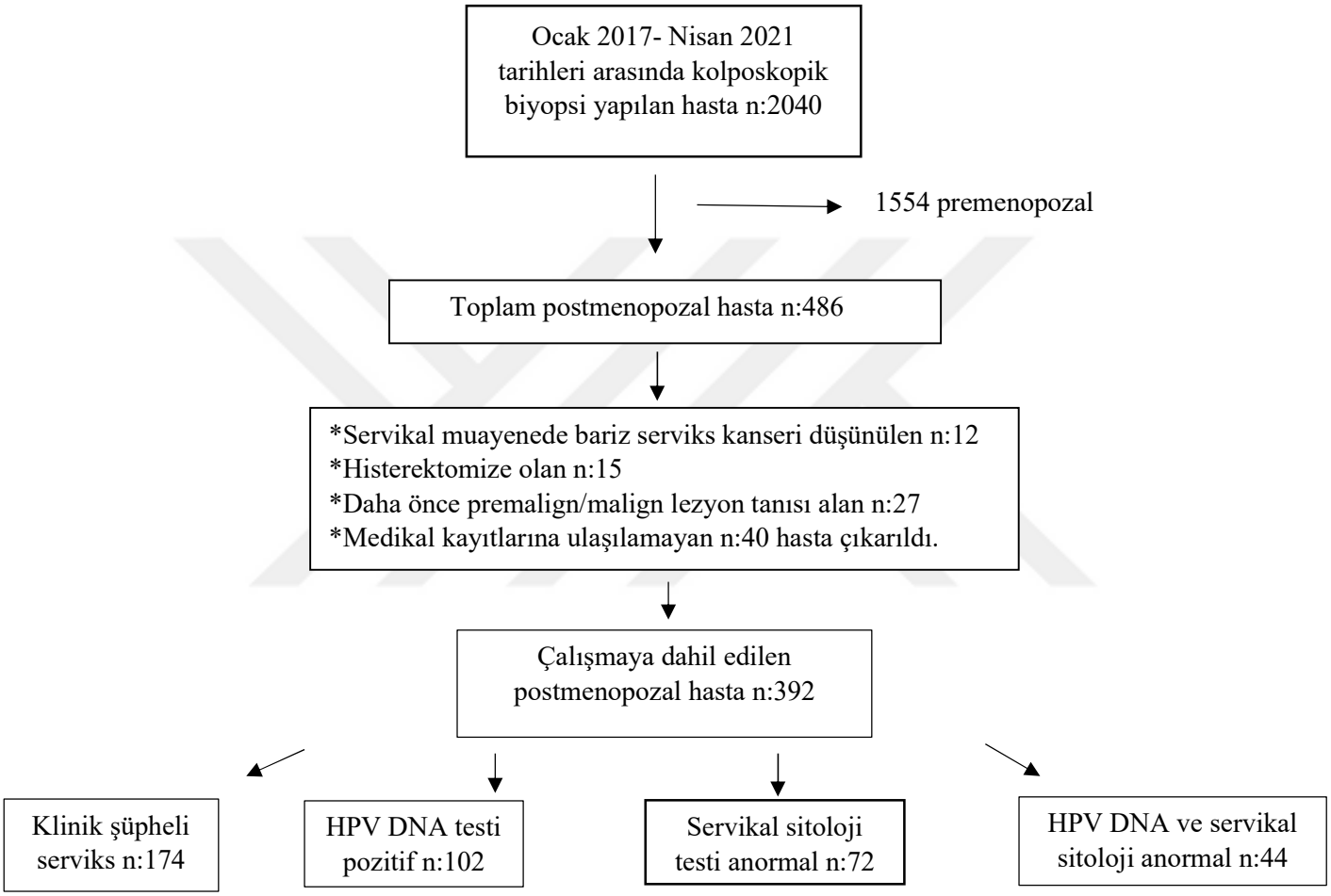
anormallik tespit edilen yerlerden servikal biyopsi alınmaktadır. İncelediğimiz hasta grubunun postmenopozal dönemde olması nedeniyle TZ'nin endoservikal kanala doğru yer değiştirmesi öngörüldüğünden bu olgulara aynı zamanda endoservikal küretaj (ECC) eklenmiştir. Kolposkopik değerlendirme de anormal bulgu saptanmayan postmenopozal hastalardan random 4 kadran biyopsi örneği alınmıştır. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderilmektedir.

Postmenopozal klinik şüpheli serviks endikasyonuyla yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları, anormal servikal sitoloji ve pozitif hrHPV endikasyonu ile yapılan kolposkopi sonuçları ile karşılaştırıldı. Premalign ve malign lezyonları belirlemede duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı.

Çalışma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 20.0 (SPPS Inc, Şikago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Normalite ve homojenite analizleri Kolmogorov-Simirnov ve Levene's testleri ile yapılmıştır. Yaş ve parite bulgularının ortalama ve standart sapma değerlerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası dağılımını incelemek amacıyla ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Farklı değerlendirme yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Tüm verilerin değerlendirilmesinde %95 güven aralığı ve p =0.05 anlamlılık düzeyi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza klinik şüpheli serviks, HPV DNA ve sitoloji sonucuna göre kolposkopiye yönlendirilen 45-86 yaş arası 392 postmenopozal hastayı dahil ettik (Şekil 15).



Şekil 15: Çalışmamızdaki hastaların dağılımı

Kolposkopi endikasyonlarına göre klinik şüpheli serviks, HPV pozitifliği ve anormal sitoloji olmak üzere incelediğimiz 3 grup arasında yaş ve parite dağılımları benzerdi (Tablo 4).

Tablo 4: Klinik şüpheli serviks, HPV pozitifliği ve anormal sitolojide yaş ve parite dağılımı

	Yaş Ortalama ± SD (Min- Max)	**Parite** Ortalama
Klinik şüpheli serviks	57 ± 9 (45- 86)	4
HPV pozitif	54 ± 5 (46- 66)	3
Anormal sitoloji	57 ± 7 (45- 70)	3
p	0.064	0.091

Tablo 5: Klinik şüpheli serviksi olan hastaların yaş aralığına göre dağılımı

Yaş aralığı	**Klinik şüpheli serviks**	**Kolposkopik biyopsi sonucu**	
		Benign	**Premalign/ Malign**
≥45-55	83	30	53
≥55-65	61	26	35
≥65	30	13	17
Toplam	**174**	**69**	**105**

Klinik şüpheli serviks nedeniyle kolposkopik biyopsi yapılan postmenopozal hastaların 2/3'ünde premalign/malign lezyon vardı. 65 yaş üzeri hastaların ise yarıdan fazlasında CIN1 ve üzeri servikal lezyon mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 6: Klinik şüpheli serviks, HPV DNA ve servikal sitoloji testine göre kolposkopik biyopsi sonuçları

	Kolposkopik biyopsi sonuçları		
Klinik şüpheli serviks	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	78	140	**218**
Pozitif	69	105	**174**
Toplam	**147**	**245**	**392**
HPV DNA testi	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	45	25	**70**
Pozitif	47	99	**146**
Toplam	**92**	**124**	**216 ***
Servikal Sitoloji	Negatif	Pozitif	Toplam
Negatif	100	136	**236**
Pozitif	36	80	**116**
Toplam	**136**	**216**	**352 ****

* HPV DNA test sonucu bilinmeyen veya test yaptırmayan 155 hasta ve serviks kanseri tarama programı dışında olan ≥65 yaş 21 hasta dahil edilmemiştir.

** Sitoloji test sonucuna ulaşılamayan 40 hasta çıkarılmıştır.

Tablo 7: Servikal premalign/ malign lezyonlarda klinik şüpheli serviks, HPV pozitifliği ve anormal sitolojinin belirleyiciliği

	Duyarlılık	**Özgüllük**	**Doğruluk**	**PPD**	**NPD**
Klinik şüpheli serviks	%43	%53	%47	%60	%36
HPV pozitif	%80	%49	%67	%68	%64
Anormal sitoloji	%37	%73	%51	%69	%42

Karşılaştırma yaptığımız 3 grup arasında pozitif prediktif değerleri neredeyse eşitti. HPV pozitifliği en yüksek duyarlılığa sahipti. Klinik şüpheli serviksin, anormal sitolojiye göre daha yüksek duyarlılığı ancak daha düşük özgüllüğü mevcuttu (Tablo 6- 7).

Tablo 8: Klinik şüpheli serviks tanı kriterlerine göre kolposkopik biyopsi sonuçları

Klinik şüphe tipi	**Kolposkopik biyopsi sonuçları**		**TOPLAM N (%)**	***p***
	Negatif	**Pozitif**		
Ekzofitik kitle	20	29	49 (%28.1)	0,943
Erozyon / Ektropion	11	13	24 (%13.7)	
PMK	7	14	21 (%12)	
Damarlanma artışı	9	11	20 (%11.4)	
Kontakt kanamalı lezyon	6	10	16 (%9.1)	
Postkoital kanama	4	10	14 (%8)	
PMK+ ek klinik şüphe birlikteliği	5	7	12 (%6.8)	
Anormal vajinal akıntı	4	7	11 (%6.3)	
Lökoplaki	3	3	6 (%3.4)	
Servikal kondilom	0	1	1	
Toplam	**69**	**105**	**174**	

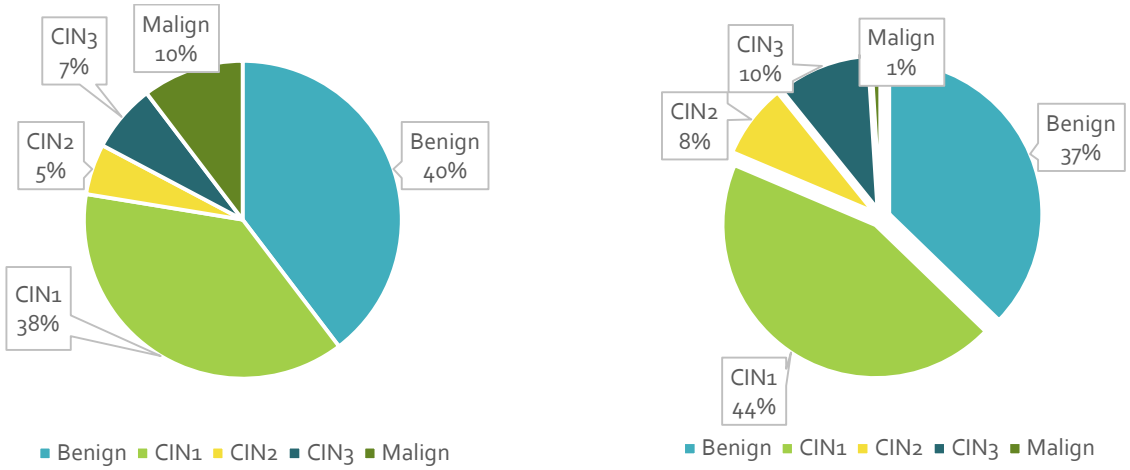
*PMK: Postmenopozal kanama

Çalışmamızda klinik şüpheli serviks nedeniyle kolposkopiye yönlendirilme endikasyonlarının çoğunluğunu ekzofitik kitle, erozyon/ektropion, postmenopozal kanama şikayeti ve servikste damarlanma artışı oluşturmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 9: Klinik şüpheli serviks tanı kriterlerine göre patoloji sonuçlarının dağılımı

Kolposkopik biyopsi	**Normal**	**CIN1**	**CIN2**	**CIN3**	**Malignite**	**Toplam**
Ekzofitik kitle	20 (%40,8)	20 (%40,8)	0	3 (%6)	6 (%12)	49
Erozyon/Ektropion	11 (%45,8)	7 (%29)	4 (%16,6)	0	2 (%8,3)	24
PMK	7 (%33,3)	6 (%28,5)	0	4 (%19)	4 (%19)	21
Damarlanma artışı	9 (%45)	9 (%45)	1 (%5)	0	1 (%5)	20
Kontakt kanamalı lezyon	6 (%37,5)	5 (%31,2)	1 (%6,2)	2 (%12,5)	2 (%12,5)	16
Postkoital kanama	4 (%28,5)	8 (%57)	0	1 (%7)	1 (%7)	14
PMK+ek klinik şüphe birlikteliği	5 (%41,6)	3 (%25)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	2 (%16,6)	12
Anormal vajinal akıntı	4 (%36,3)	5 (%45,4)	1 (%9)	1 (%9)	0	11
Lökoplaki	3 (%50)	3 (%50)	0	0	0	6
Servikal kondilom	0	0	1 (%100)	0	0	1
Toplam	**69 (%40)**	**66 (%38)**	**9 (%5)**	**12 (%7)**	**18 (%10)**	**174**

Servikal kanserin en önemli semptomları olan postkoital ve postmenopozal kanamada CIN1 ve üzeri lezyonların saptanma oranı daha yüksekti. Malignite saptanan olgularda ise postmenopozal kanama, ekzofitik kitle ve kontakt kanamalı lezyon öne çıkan klinik şüphe durumlarını oluşturmaktaydı (Tablo 9).



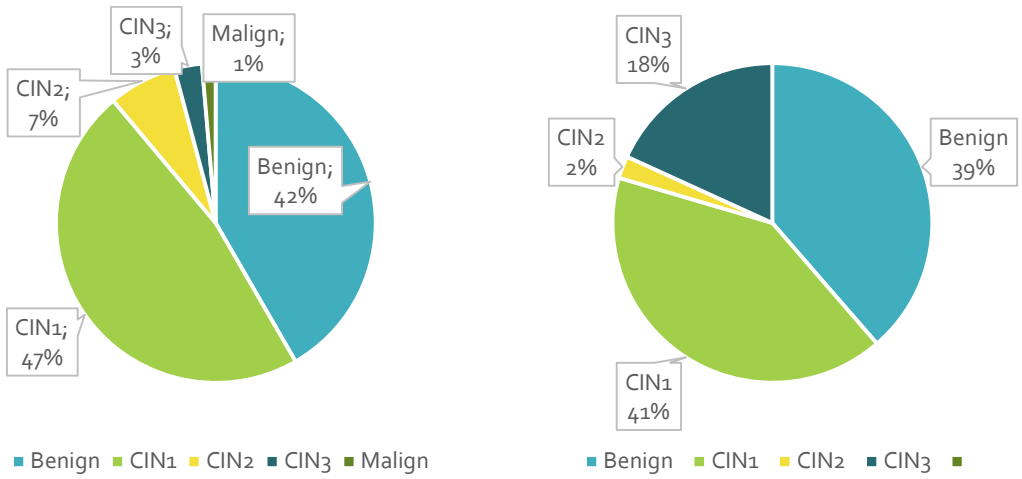
A: Klinik şüpheli serviks **B:** HPV DNA testi pozitif

Şekil 16: Klinik şüpheli serviks ve HPV DNA testi pozitif olan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı

Klinik şüpheli serviksi olan 174 hastanın patoloji sonuçlarına göre %60 oranında CIN1 ve üzeri servikal lezyon vardı (Şekil 16-A). Bu oran HPV DNA testi ve sitoloji sonucuna göre kolposkopi yapılanlarda benzerdi ve sırasıyla %63, %58 idi.

Klinik şüphe nedeniyle kolposkopi yapılan olguların %10 (n:18)'unda malignite tespit edilirken (Şekil 16-A), HPV DNA testi pozitif ve anormal sitoloji olan gruplarda ise sadece 1'er hastada malignite mevcuttu (Şekil 16-B ve Şekil 17-A).

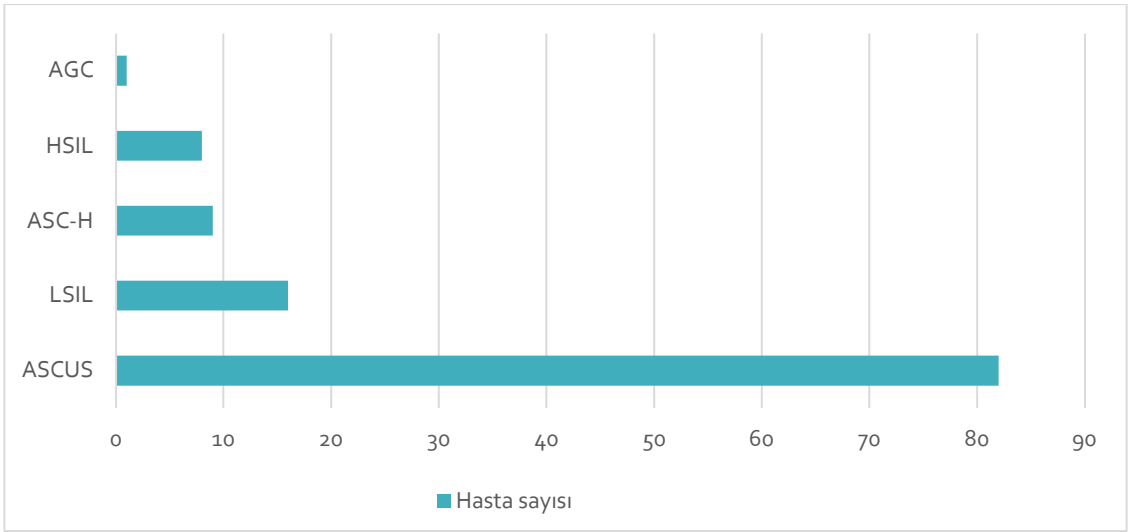
Hem sitoloji testi hem de HPV DNA testi pozitif olup kolposkopi yapılan 44 hastanın patoloji sonuçlarında %61 CIN mevcuttu. Bu grupta malignite izlenmedi (Şekil 17-B).



A: Sitoloji testi anormal

B: Sitoloji+ HPV DNA testi pozitif

Şekil 17: Sitoloji testi anormal olan ve hem sitoloji hem de HPV DNA testi pozitif olan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı



Şekil 18: Sitoloji sonuçlarının dağılımı

Smear sonucu bilinen 352 hasta içerisinde sitoloji testi pozitif olan %33 (n:116) hasta bulunmaktaydı. Anormal sitoloji sonuçlarının dağılımına baktığımızda %70 (n:82) ASCUS, %14 (n:16) LSIL, %8 (n:9) ASC-H, %7 (n:8) HSIL mevcuttu. 1 hasta da AGC vardı.

Beklendiği gibi hrHPV pozitifliği olanlarda, kolposkopide anormal patoloji daha yüksek oranda saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: HPV'nin onkojenik risk potansiyeline göre kolposkopi sonuçları

HPV tipi	**Kolposkopik biyopsi sonuçları**		**Toplam**	***p***
	Negatif	**Pozitif**		
Düşük risk	2	1	3	0.189
Olası yüksek risk	2	1	3	
Yüksek risk	33	86	119	
Bilinmeyen tip*	10	11	21	
Toplam	**47**	**99**	**146****	

*Bilinmeyen tip: HPV testi pozitif ancak HPV tipi bilinmemektedir.

**146 hasta içerisinde 44 hastanın hem sitoloji hem HPV DNA testi pozitifti.

Tablo 11: Kolposkopik biyopsi ve ECC sonuçlarının karşılaştırılması

	Kolposkopik biyopsi + ECC		
Kolposkopik biyopsi	Negatif	Pozitif	**Toplam**
Negatif	141	11	**152**
Pozitif	0	240	**240**
Toplam	**141**	**251**	**392**

Kolposkopik biyopsinin premalign/malign lezyonları öngörmede duyarlılığı %96, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %93 dür. Ayrıca 392 hasta içerisinde kolposkopik biyopsisi negatif olan 11 hastaya sadece ECC ile tanı konuldu. Bu hastaların patoloji sonuçlarında 5 hastada CIN3, 1 hastada CIN2, 3 hastada CIN1, 2 hastada invaziv kanser vardı.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri, kadınlar arasında en sık görülen dördüncü malignitedir [1]. Serviks kanseri taramasında pelvik muayene, servikal sitoloji, HPV DNA ya da co-test (hem sitoloji hem de HPV DNA testi) kullanılmaktadır. Kolposkopi ve servikal biyopsi ise tanıda altın standarttır. HPV, serviks kanserinin etyolojisinde en önemli patojendir ve olguların %99,7'sinde mevcuttur [2].

Günümüzde kolposkopi endikasyonlarının büyük çoğunluğunu hrHPV pozitifliği ve anormal sitoloji oluşturmaktadır. Ancak HPV pozitifliği ve anormal sitoloji kolposkopik biyopsinin tek endikasyonu değildir. Bunun dışında kolposkopiye yönlendirilen hastaların önemli bir kısmını klinisyenin yönlendirdiği klinik şüpheli serviks oluşturmaktadır. Ancak klinik şüpheli serviksi tanımlamak ve tek bir başlık altında toplamak oldukça zordur. Çünkü servikal muayene ister çıplak göz ile ister kolposkopik muayene ile olsun subjektif bir değerlendirmedir. Literatüre baktığımızda bu konuda genel bir değerlendirme yapan çalışma sayısının ve çalışma içerisindeki hasta sayısının az olduğunu görmekteyiz. 2011 yılında Casey ve arkadaşlarının yayınladıkları rehberde anormal görünümlü servikal lezyonları; servikal polip ve myom, servikal ektropion, servikal endometriozis, servisit, postkoital kanama ve in utero DES maruziyeti ile ilişkili lezyonlar olarak tanımlamışlardır [20]. Benzer şekilde 2019 yılında genel populasyonda yapılan bir çalışmada ise servikal ektopi/ektropion, şüpheli kitle, ülser, hipertrofi varlığı, lökoplaki ve servikal siğil dahil edilmiştir [77]. Biz de klinik şüpheli serviks başlığı altında ekzofitik kitle, erozyon/ektropion (menopoz durumu dikkate alınarak), damarlanma artışı, kontakt kanamalı lezyon, anormal kronik vajinal akıntı, lökoplaki, kondilom ve postmenopozal/postkoital kanama şikayetini topladık.

2019 yılında Kaur ve arkadaşları, 44-70 yaş arası 30 postmenopozal kadının kolposkopi sonuçlarını incelemişler. Bu hastaların %50'si postmenopozal kanama, %13'ü anormal vajinal akıntı, %6'sı postkoital kanama, %23'ü şüpheli lezyon nedeniyle kolposkopiye refere edilmiştir [78]. Bizim incelediğimiz 45-86 yaş arası 174 postmenopozal hasta sonuçlarına baktığımızda ise %28'i servikste ekzofitik kitle, %14'ü erozyon/ektropion, %12'si postmenopozal kanama, %11'i servikste

damarlanma artışı, %9'u kontakt kanamalı lezyon, %8'i postkoital kanama, %7'si postmenopozal kanama ile birlikte diğer şüpheli serviks, %6'sı anormal vajinal akıntı, %3'ü lökoplaki nedeniyle kolposkopiye yönlendirilmişti.

Çalışmamızda klinik şüpheli serviksi olan 174 hastanın kolposkopik biyopsi sonuçlarında hastaların %60'ında CIN1 ve üzeri lezyon tespit ettik. Çalışmamıza benzer şekilde Goyal ve arkadaşları genel popülasyonda klinik şüpheli serviks olgularında kolposkopik biyopsi sonuçlarının analizini yaptıklarında servikal displazi açısından %60 oranında anlamlı sonuç elde etmişlerdir [79]. 2019 da yapılan farklı bir çalışmada ise bu oran %30 olarak bulunmuştur [78]. Milingos ve ark. ise klinik şüphe endikasyonuyla değerlendirdikleri 95 hastanın kolposkopi sonuçlarının %20'sinde premalign ve malign lezyon tespit etmişlerdir [80]. Çalışmalarda servikal patolojiler açısından farklı sonuçlar elde edilmesi hasta sayılarının sınırlı olması, klinik şüpheli serviks tanımının subjektif olması ve genel popülasyona dayalı çalışmalar olmasına bağlı olabilir.

Postmenopozal dönemde SKB genellikle endoservikal kanala doğru yer değiştirdiğinden, reprodüktif dönemdeki kadınların aksine servikal erozyon/ektropion bu dönemde görülmesi beklenen bir durum değildir. Postmenopozal hastalarda servikal ektropionun, CIN ve servikal kanserden makroskopik görüntüleme ile kesin ayrımı mümkün olmadığından, şüpheli olgularda sitoloji ve/veya kolposkopi ile servikal premalign/malign lezyonlardan ayrımının yapılması gerektiği literatürde de belirtilmiştir [81]. Çalışmamızda da servikal erozyon/ektropionu olan 24 postmenopozal hastanın yarısında anormal patoloji tespit ettik.

Serviks kanseri ileri evre hastalık oluşana kadar asemptomatik kalabilir. Semptomatik olduğunda en sık görülen klinik belirti vajinal kanama (en sık postkoital olmak üzere postmenopozal veya intermenstruel kanama) ve sulu, mukoid, pürülan, kötü kokulu olabilen vajinal akıntıdır. 2007 yılında yapılan retrosepktif çalışmada ise negatif sitolojiye sahip, postkoital kanama nedeniyle kolposkopiye refere edilen 87 kadının, %7'sinde CIN tespit edilmiştir. Ancak invaziv kanser izlenmemiştir [82]. Başka bir retrospektif çalışmada ise postkoital kanama şikayeti ile başvuran 314 kadının kolposkopi sonuçlarının %4'ünde invaziv kanser, %17'sinde CIN tespit edilmiştir [83]. Biz de çalışmamızda postkoital kanama şikayetinin servikal lezyonları gösterme açısından önemli bir semptom olduğunu bulduk. Bu şikayet ile kolposkopik biyopsi yaptığımız 14 postmenopozal hastanın 10'unda CIN1 ve üzeri premalign/ malign lezyon mevcuttu.

Serviks kanseri semptomatik olduğunda önemli göstergelerden bir diğeri ise postmenopozal kanamadır. Serviks kanseri olan 148 kadını inceleyen bir çalışmada olguların %70'inin semptomatik

olduğu ve başvurudaki en sık semptomun ise %33 oranla postmenopozal kanama olduğu bulunmuştur [84]. Biz de postmenopozal kanama şikayeti olan 21 hastanın kolposkopi sonuçlarının 2/3'ünde premalign ya da malign patoloji tespit ettik. 6 hastada CIN1, 4 hastada CIN3 ve 4 hastada invaziv kanser vardı. Postmenopozal kanamaya ek olarak diğer şüpheli serviks durumu varlığında ise incelediğimiz 12 hastanın yarıdan fazlasında anormal patoloji izlendi. Bu veriler de bize postmenopozal kanamanın serviks kanserinin önemli belirteçlerinden biri olduğunu göstermektedir. Literatürde de postmenopozal kanama etyolojisinde serviks kanserinin dışlanması için pelvik muayene, sitoloji ve kolposkopinin gerekliliği önerilmektedir [85].

Günümüzde servikal kanser tarama programları ile servikal lezyonlar preinvaziv dönemde tespit edilerek yakın takip ya da tedavi ile invaziv lezyona ilerlemesi önlenebilmektedir. Servikal tarama yöntemleri ve sonuçlarının yönetimi ile ilgili çalışmaların standardizasyonu yeni ortaya konulan çalışmalar ışığında sürekli olarak güncellenmektedir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın güncel servikal tarama programı kılavuzunda, 30-65 yaş arası kadınlara, her 5 yılda bir HPV DNA veya Pap-smear testi ile takip önerilmektedir. Son iki HPV veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaş ve üzeri kadınlarda taramanın durdurulması önerilmektedir. Araştırmamızda 65 yaş ve üzeri olan 43 postmenopozal hastanın yaklaşık %70 (n:30)'i klinik şüpheli serviks nedeniyle kolposkopiye yönlendirilmişti. Bu 43 hasta içerisinde patoloji sonucu premalign/malign servikal lezyon olan toplam 27 hasta vardı. Bu hastalarında yarısından fazlasında klinik şüpheli serviks mevcuttu.

Çoğu güncel kılavuzlara ve ülkelerin kendi standardize ettiği kılavuzlara baktığımızda servikal tarama programlarının 65 yaşında sonlandırılması önerilmektedir. Ancak araştırmamızda 65 yaş ve üzeri olan 43 hastanın patoloji sonuçlarına dayanarak, serviks kanseri açısından kümülatif riskin devam ettiğini, artık dünya da yaşam yaşı sınırının artış göstermesiyle 65 yaş üzerinde de taramanın gerekliliğini savunmaktayız. Çalışmamızda 65-86 yaş aralığındaki 43 hasta içerisinde 11 hastada CIN1, 2 hastada CIN2, 3 hastada CIN3 ve 11 hastada malignite mevcuttu. 45-65 yaş arası 349 hastanın ise %2 (n:7)'sinde malignite mevcuttu. Bu veriler bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde, ileri yaşlarda servikal malignite riskinin devam ettiğini ve tarama testlerinin devam ettirilmesiyle ciddi oranda malignitenin önlenebileceğini göstermektedir. Ancak bu konu ile ilgili geniş popülasyonda ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatüre baktığımızda bu konudaki görüşü destekleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin; 2013 yılında ABD'de yapılan popülasyona dayalı vaka kontrol çalışmasında, 1980-2010 yılları arası serviks kanserinden hayatını kaybeden 120 kadının geçmişe dönük servikal kanser tarama sonuçlarını incelemişler ve serviks kanserinden ölümlerin

%36'sının 55-79 yaş arasında olduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında servikal kanser tarama programlarının 65 yaş ve üzerindeki kadınları da kapsaması gerektiğini vurgulamışlardır [4]. 2014 yılında Castanon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 50-64 yaş arası yeterli negatif tarama testi olan kadınlar ile 65-83 yaş arası tarama geçmişi olmayan kadınlar kıyaslandığında serviks kanseri riski negatif tarama testi olan grupta 6 kat daha az bulunmuştur. Bu nedenle yeterli negatif taramaya sahip kadınlarda 60-69 yaşları arasında taramanın durdurulması mantıklı görünmüştür. Ancak tüm dünyada yaşam beklenti yaşı artmaya başladığı için taramanın daha ileri yaşlarda da yapılmasının haklı görülebileceği de vurgulanmıştır [86]. Ancak Rositch ve ark., Castanon'un yaptığı çalışmaya getirdiği eleştirel makalede 65 yaş üzerindeki kadınlar da serviks kanseri açısından var olan kümülatif riskin taramanın durdurulmasını gerektirecek kadar düşük olmadığını vurgulamışlar [5]. 2753 invaziv servikal kanser tanılı kadının dahil olduğu bir çalışmada yaşla birlikte serviks kanseri riskinin devam ettiği, çoğu kanser vakalarının hala 65 yaş üstü kadınlarda ortaya çıktığı ve daha ileri yaşlarda da taramanın devam etmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmada serviks kanseri vakalarının yaklaşık %20 sinin 55-69 yaş, %19 unun ise 70 yaş ve üstünde olduğu tespit edilmiştir [87].

Kolposkopik biyopsi ile birlikte rutin ECC'nin birlikte uygulandığı standart bir yöntemi kullanmak için geniş popülasyonlu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. 2010 yılında yapılan retrospektif çalışmada genel popülasyondaki 13115 kolposkopik biyopside saptanan CIN2 ve üzeri lezyonların yaklaşık %1'inde sadece ECC'nin pozitif olduğunu görmüşler ve özellikle yaşlı kadınlarda kolposkopik prosedüre ek olarak ECC yapılmasını önermişlerdir [88]. 2007 yılında Solomon ve ark. sitoloji sonucu ASCUS veya LSIL olan çok merkezli randomize, 1119 kadınla yaptıkları çalışmada sadece ECC'nin CIN2 ve üzeri lezyonların yaklaşık %4'ünü tespit ettiği ve özellikle 40 yaş üstü kadınlarda duyarlılığı arttığı için kolposkopi yapılan yaşlı hastalarda faydalı olacağı gösterilmiştir. 40 yaş altında CIN2 ve üzeri lezyonlar için ECC'nin duyarlılığı %11, 40 yaş üstünde ise %26 olarak bulunmuştur [89]. 2004 yılında, CIN2 ve üzeri lezyonların tanısı için kolposkopik biyopsi, lezyon görülmediğinde alınan random biyopsi ve ECC'nin diagnostik güçlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada sırasıyla %57, %37 ve %5 olarak bulunmuştur. Sonuçta invaziv kanser olan her 20 kadından birine sadece ECC ile tanı konulabildiğini göstermişler ve high grade sitolojisi olan olgularda lezyon görülmediğinde random biyopsi alınmasını önermişlerdir [90]. Liu ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada ise ECC'nin CIN2 ve üzeri lezyonların %14 ünü tespit ettiği ve özellikle 45 yaş üstü HPV tip16+ olan, 30 yaş üstü high grade sitoloji sonucu olan ve yetersiz kolposkopik bulgular olan kadınlarda tanı değerinin arttığını ve kolposkopik biyopsiye ek olarak ECC yapılması

gerektiğini önermişlerdir [91]. Araştırmamızda 392 hasta içerisinde kolposkopik servikal biyopsi sonucu normal olup sadece ECC ile patolojik tanı koyduğumuz 11 hasta mevcuttu. Sadece ECC ile 3 hastada CIN1, 1 hastada CIN2, 5 hastada CIN3 ve 2 hastada da invaziv kanser tespit ettik. Sonuçlarımız özellikle postmenopozal hastalarda kolposkopik biyopsi ile birlikte ECC'nin rutin olarak uygulanması gerektiğini desteklemektedir.

Pap-smear'in servikal prekanseröz lezyonların teşhisindeki doğruluğunu araştıran bir çalışmada duyarlılığı %55, özgüllüğü %75, PPD %88 ve NPD %33 olarak rapor edilmiştir [92]. 2020'de 160 hasta ile yapılan bir çalışmada ise Pap smear'in duyarlılığı %47, özgüllüğü %65, PPD %89, NPD %38 olarak, kolposkopinin ise sırasıyla %65, %53, %76 ve %95 olarak bulunmuş. Bu çalışmanın sonuçları, kolposkopinin pap-smear ile karşılaştırıldığında servikal premalign ve malign lezyonları tespit etmede daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir [93]. Akhter ve ark.'nın yaptığı çalışmada smear ile kolposkopik biyopsi sonuçlarını kıyasladıklarında; smear testinin premalign/malign lezyonları öngörmede %38 sensitivite, %72 spesifiteye sahip olduğunu ve düşük diagnostik değere sahip olduğunu göstermişlerdir [94]. HPV ve smear sonuçlarını göre kolposkopi yapılan olguları kıyaslayan bir çalışmada ise CIN2 ve üzeri lezyonları tespit etmede HPV duyarlılığını %95, smear testinin %55olarak, özgüllüklerini ise sırasıyla %94 ve %97 olarak bulmuşlardır [95]. Bizim çalışmamızda ise sitoloji sonucuyla yapılan kolposkopinin servikal lezyonları saptamada düşük duyarlılığa (%37) ancak yüksek özgüllüğe (%73) sahip olduğunu bulduk. HPV DNA testi, sitoloji testine göre yüksek duyarlılığa (%80'e karşı %37) ancak daha düşük özgüllüğe sahipti (%49'a karşı %73). Klinik şüpheli serviks varlığında yapılan kolposkopik biyopsi, sitoloji sonucuna göre yapılana kıyasla daha yüksek duyarlılığa (%43'e karşı %37) ancak daha düşük özgüllüğe sahipti (%53'e karşı %73). Klinik şüpheli serviks varlığında kolposkopik biyopsinin PPD ise HPV DNA ve sitoloji sonucuyla yapılan kolposkopik biyopsiye benzer oranlardaydı. Bu da bize klinik şüpheli serviksin servikal patolojileri göstermede en az tarama testleri kadar, gerçek hastayı tespit etme oranına sahip olduğunu göstermektedir.

Hasta sayımızın kısıtlı olması ve bu çalışmayı toplumun kesitsel bir bölümünde yapmış olmamız, çalışmamızın limitasyonunu oluşturmaktadır. Premenopozal hastalarda da aynı sonucun alınıp alınmayacağını belirlememektedir. Ayrıca klinik şüpheli serviksin subjektif bir tanımlamasının olması da çalışmamızın diğer bir limitasyonunu oluşturmaktadır. Ancak biz bu tanımlamayı yaparken literatürde sınırlı birkaç çalışmayı temel aldık. Klinik şüpheli serviks tanımında bir standart oluşturmak için çok merkezli, geniş popülasyon bazlı, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Servikal lezyonların tanısında altın standart yöntem kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi ve histopatolojik incelemedir. Kolposkopiye yönlendirilen hasta grubunun çoğunluğunu günümüzde servikal sitoloji ve/veya hrHPV DNA testinin pozitif olduğu durumlar oluşturmaktadır. Ancak çalışmamızda bu tarama testlerine benzer oranda premalign/ malign lezyonları tespit etmede büyük role sahip olan klinik şüpheli serviksi de önemli bir endikasyon olarak bulduk. Özellikle incelediğimiz yaş grubu ve menopoz durumu göz önüne alındığında önemi daha da artmaktadır. Postmenopozal hasta grubunda servikal muayene ve semptomların, klinisyen tarafından değerlendirildikten sonra hastanın direk kolposkopik biyopsiye yönlendirilmesinin, premalign ve malign lezyonları tespit etmede en az tarama testleri kadar başarılı olduğu sonucuna vardık.

7. KAYNAKLAR

[1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

[2]. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12.

[3]. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, Guerra CE, Oeffinger KC, Shih YT, Walter LC, Kim JJ, Andrews KS, DeSantis CE, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC, Smith RA. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2020 Sep;70(5):321-346. doi: 10.3322/caac.21628. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32729638.

[4]. Rustagi AS, Kamineni A, Weiss NS. Point: cervical cancer screening guidelines should consider observational data on screening efficacy in older women. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1020-1022. doi:10.1093/aje/kwt167

[5]. Rositch AF, Silver MI, Gravitt PE. Cervical cancer screening in older women: new evidence and knowledge gaps. *PLoSMed*. 2014;11(1):e1001586. doi:10.1371/journal.pmed.1001586

[6]. www.pathologyresources.com. (Accessed on May 03, 2012).

[7]. Robboy SJ, Bernhardt PF, Parmley T. Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. In: Kurman RJ, ed. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract (4th ed). New York, NY: Springer-Verlag, 1994:8-10.

[8]. Meyer R. Die epithelentwicklung der cervix und portio vajinalis uteri und die pseudoerosio congenita (congenitales histologisches ektropium).Arch Gynecol Obstet. 1910;91:579-598.

[9]. Lock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology Dokuzuncu Basım (Türkçe basım). 2005:1231-1254.

[10]. Sankaranarayan R. Basu P. IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC

[11]. Burger RA, Creasman WT, DiSaia PJ, Monk BJ, Mutch DG. invaziv serviks kanseri. In DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Klinik Jinekolojik Onkoloji. 6th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:53-111

[12]. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition, 2006:409-422.

[13]. A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia IARC Technical Publication No.41 Edited By Sankaranarayanan R,Wesley RS 2003

[14].M.Sinan Beksaç, A. Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. Jinekolojik Onkoloji Kitabı. 2006:1317-1325,1633-4

[15]. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004; Bölüm 98; sf: 1145-1163

[16]. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64:1.

[17]. J. M. Moshi et al., "Switches of SOX17 and SOX2 expression in the development of squamous metaplasia and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix," Cancer Med., vol. 9, no. 116 17, pp. 6330–6343, Sep. 2020, doi: 10.1002/cam4.3201.

[18]. Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. Cervical Polyps. [Updated 2020 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562185/

[19]. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Mar;27(3):e263-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22409368.

[20]. Casey PM, Long ME, Marnach ML. Abnormal cervical appearance: what to do, when to worry? Mayo Clin Proc. 2011 Feb;86(2):147-50; quiz 151. doi: 10.4065/mcp.2010.0512. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270291; PMCID: PMC3031439.

[21]. Bright PL, Norris Turner A, Morrison CS, Wong EL, Kwok C, Yacobson I, Royce RA, Tucker HO, Blumenthal PD: Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. Contraception. 2011, 84 (5): 512-519. 10.1016/j.contraception.2011.02.002.

[22]. Selo-Ojeme DO, Dayoub N, Patel A, Metha M: A clinico-pathological study of postcoital bleeding. Arch Gynecol Obstet. 2004, 270 (1): 34-36.Return to ref 16 in article

[23]. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classifi cation of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27.

[24]. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 90.) 1, Human Papillomavirus (HPV) Infection. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321770/4

[25]. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science. 1990 Apr 6;248(4951):76-9. doi: 10.1126/science.2157286. PMID: 2157286.

[26]. Dyson, N., Howley, PM, Münger, K. & Harlow, E. İnsan papilloma virüsü-16 E7 onkoproteini, retinoblastoma gen ürününe bağlanabilir. *Science* 243, 934-937 (1989).

[27]. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. Cancer 2007; 111: 1-12

[28]. F. Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé, Chapter 1: Human Papillomavirus and Cervical Cancer—Burden and Assessment of Causality, *JNCI Monographs*, Volume 2003, Issue 31, June 2003, Pages 3–13, https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479

[29]. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(1):10-30

[30]. http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm (Accessed on April 27, 2012).

[31]. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis

[32]. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338:423.

[33]. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003; 157:218.

[34]. Bedoya AM, Jaramillo R, Baena A, et al. Location and density of immune cells in precursor lesions and cervical cancer. *Cancer Microenviron.* 2012 Jan 31; (Epub ahead of print)

[35]. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classifi cation of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.

[36]. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014 Aug 29;63(RR-05):1-30. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2014 Dec 12;63(49):1182. PMID: 25167164.

[37]. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, Brisson M. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Ann Intern Med. 2020 Jan 7;172(1):22-29. doi: 10.7326/M19-1182. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31816629; PMCID: PMC7217714.

[38]. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816. Erratum in: Clin Infect Dis. 2014 Jul 1;59(1):144. PMID: 24421306.

[39]. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA; Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. Ann Intern Med. 2020 Mar 3;172(5):337-347. doi: 10.7326/M20-0046. Epub 2020 Feb 4. Erratum in: Ann Intern Med. 2020 May 5;172(9):640. PMID: 32016359.

[40]. Soca Gallego L, Dominguez A, Parmar M. Human Papilloma Virus Vaccine. [Updated 2021 Jun 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562186/#

[41]. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1982;35(1):1-13.

[42]. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". J Low Genit Tract Dis. 2015 Jul;19(3):175-84. doi: 10.1097/LGT.0000000000000115. PMID: 25943863.

[43]. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol. 2013 Jan;32(1):76-115. doi: 10.1097/PGP.0b013e31826916c7. Erratum in: Int J Gynecol Pathol. 2013 Jul;32(4):432. Erratum in: Int J Gynecol Pathol. 2013 Mar;32(2):241. PMID: 23202792.

[44]. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. Anticancer Res. 2008 May-Jun;28(3B):1763-6. PMID: 18630456.

[45]. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernándes, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Feb 27; 360: k499. doi: 10.1136/bmj.k499. PMID: 29487049; PMCID: PMC5826010.

[46]. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):425-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18407790.

[47]. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):105-13. doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.043. PMID: 15295350.

[48]. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: J Low Genit Tract Dis. 2020 Oct;24(4):427. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428.

[49]. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2114-9. doi: 10.1001/jama.287.16.2114. PMID: 11966386.

[50]. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstet Gynecol. 2006 Mar;107(3):701-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68. PMID: 16507944.

[51]. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, Koutsky LA. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar;188(3):677-84. doi: 10.1067/mob.2003.164. PMID: 12634640.

[52]. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, Lorey TS, Chen X, Gage JC, Castle PE, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS, Schiffman M. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):144-147. doi: 10.1097/LGT.0000000000000530. PMID: 32243309; PMCID: PMC7141756.

[53]. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA. 2007 Feb 28;297(8):813-9. doi: 10.1001/jama.297.8.813. PMID: 17327523.

[54]. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007 Feb 15;120(4):885-91. doi: 10.1002/ijc.22357. Erratum in: Int J Cancer. 2007 Jun 1;120(11):2525. Berrington de González, Amy [removed]; Green, Jane [removed]. PMID: 17131323.

[55]. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002 Apr 11;346(15):1105-12. doi: 10.1056/NEJMoa011688. PMID: 11948269.

[56]. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. Br J Cancer. 2004 May 4;90(9):1787-91. doi: 10.1038/sj.bjc.6601764. PMID: 15150591; PMCID: PMC2409738.

[57]. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1159-67. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2. PMID: 12686037.

[58]. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.

[59]. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. J Womens Health (Larchmt). 2012 Oct;21(10):1031-7. doi: 10.1089/jwh.2011.3385. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22816437; PMCID: PMC3521146.

[60]. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Nov;147(2):279-280. doi: 10.1002/ijgo.12969. Erratum for: Int J Gynaecol Obstet. 2019 Apr;145(1):129-135. PMID: 31571232.

[61]. https://www.uptodate.com/ cervical lesion diagnosis and screening methods
[62]. American College of Obsteticians and Gynecologists.ACOG practice bulletin.Cervical Cytology screening.Number 45,August 2003.Int J Gynaecol Obstet 2003;83(2):237-47.
[63]. Sherman ME, Carreon JD, Schiffman M. Performance of cytology and human papillomavirus testing in relation to the menstrual cycle. Br J Cancer. 2006 Jun 5;94(11):1690-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6603151. PMID: 16670716; PMCID: PMC2361316.
[64]. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh
International Edition, 2006:409-422.
[65]. 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

[66]. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, Nouhou H, Sakande B, Wesley R, Somanathan T, Sharma A, Shastri S, Basu P. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. Int J Cancer. 2008 Jul 1;123(1):153-60. doi: 10.1002/ijc.23489. PMID: 18404671.

[67]. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ Jr, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, Conageski C, Schiffman MH, Gold MA, Apgar BS, Chelmow D, Choma KK, Darragh TM, Gage JC, Garcia FAR, Guido RS, Jeronimo JA, Liu A, Mathews CA, Mitchell MM, Moscicki AB, Novetsky AP, Papasozomenos T, Perkins RB, Silver MI, Smith KM, Stier EA, Tedeschi CA, Werner CL, Huh WK. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. J Low Genit Tract Dis. 2017 Oct;21(4):216-222. doi: 10.1097/LGT.0000000000000322. PMID: 28953109.

[68]. https://www.uptodate.com/contents/colposcopy
[69]. Hilal Z, Tempfer CB, Burgard L, Rehman S, Rezniczek GA. How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jul;223(1): 101.e1-101.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.038. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31981505.
[70]. Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas. Erich Burghardt, Hellmuth Pickel, Frank Girardi
[71]. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual
[72]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html

[73]. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 Aug 21;320(7):706-714. doi: 10.1001/jama.2017.19872. PMID: 30140882.
[74]. Curry SJ. Screening for cervical cancer: United States Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018; 320:674.
[75]. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2020.

[76]. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin No. 157. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016; 127: e1.

[77]. Darwish AM, Kamel MA, Zahran K, Aboulela M. Office Cervicoscopy versus Stationary Colposcopy in Suspicious Cervix: A Randomized Controlled Trial. J Midlife Health. 2019 Jul-Sep;10(3):115-122. doi: 10.4103/jmh.JMH_135_18. Retraction in: J Midlife Health. 2020 Oct-Dec;11(4):264. PMID: 31579194; PMCID: PMC6767956.

[78]. KAUR, Arshdeep; SINGH, Gursewak. Colposcopy in postmenopausal women: a challenging procedure**.** International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, [**S.l.], v. 9, n. 8, p. 3341-3344, july 2020. ISSN 2320-1789. Available at: <https://ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/3636>. Date accessed: 26 dec. 2021. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20203320.

[79]. Goyal R, Mohi KM, Bal Singh M. AgNOR Count and its Correlation with Colposcopy in Suspicious Cervix. J Obstet Gynaecol India. 2012 Aug;62(4):437-41. doi: 10.1007/s13224-012-0300-3. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23904706; PMCID: PMC3500951.

[80]. Milingos DS, Harry VN, Cruickshank ME. The clinically suspicious cervix--how often is it cancer? J Low Genit Tract Dis. 2010 Jul;14(3):196-9. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181cb4c7d. PMID: 20592554.

[81]. Aggarwal P, Ben Amor A. Cervical Ectropion. 2020 Nov 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32809544.

[82]. Sahu B, Latheef R, Aboel Magd S. Prevalence of pathology in women attending colposcopy for postcoital bleeding with negative cytology. Arch Gynecol Obstet. 2007 Nov;276(5):471-3. doi: 10.1007/s00404-007-0362-0. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17429668.

[83]. Rosenthal AN, Panoskaltsis T, Smith T, Soutter WP. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. BJOG. 2001 Jan;108(1):103-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00008.x. PMID: 11212982.

[84]. Myriokefalitaki E, Potdar N, Barnfield L, Davies Q, Moss EL. Cervical cancer still presents symptomatically 20 years after the introduction of a structured national screening programme. Cytopathology. 2016 Aug;27(4):229-36. doi: 10.1111/cyt.12315. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26919275.

[85]. Bronz L, Dreher E, Almendral A, Studer A, Haller U. Leitlinie zur Abklärung von postmenopausalen Blutungen. Arbeitsgruppe PMPB der SGGG [Guideline for the diagnosis of postmenopausal bleeding. PMPB Working Group of the SGGG]. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2000;40(2):71-9. German. doi: 10.1159/000022335. PMID: 10971089.

[86]. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. PLoS Med. 2014 Jan;11(1):e1001585. doi: 10.1371/journal.pmed.1001585. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24453946; PMCID: PMC3891624.

[87]. 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 Jul 7;89(1):88-93. doi: 10.1038/sj.bjc.6600974. PMID: 12838306; PMCID: PMC2394236.

[88]. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. Am J Obstet Gynecol. 2010 Nov;203(5): 481.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.048. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20800216; PMCID: PMC2975767.

[89]. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. Obstet Gynecol. 2007 Aug;110(2 Pt 1):288-95. doi: 10.1097/01.AOG.0000270154.69879.09. PMID: 17666602.

[90]. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):430-4. doi: 10.1016/j.ajog.2004.02.065. PMID: 15343217.

[91]. Liu AH, Walker J, Gage JC, Gold MA, Zuna R, Dunn ST, Schiffman M, Wentzensen N. Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology. Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1218-1225. doi: 10.1097/AOG.0000000000002330. PMID: 29112672; PMCID: PMC5709212.

[92]. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. Trop Doct. 2019 Jan;49(1):34-39. doi: 10.1177/0049475518798532. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30222058.

[93]. Najib FS, Hashemi M, Shiravani Z, Poordast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. Indian J Surg Oncol. 2020 Sep;11(3):453-458. doi: 10.1007/s13193-020-01118-2. Epub 2020 Jun 23. PMID: 33013127; PMCID: PMC7501362.

[94]. Akhter S, Bari A, Hayat Z. Variability study between Pap smear, Colposcopy and Cervical Histopathology findings. J Pak Med Assoc. 2015 Dec;65(12):1295-9. PMID: 26627510.

[95]. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 18;357(16):1579-88. doi: 10.1056/NEJMoa071430. PMID: 17942871.