



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

HSİL HASTALARINDA EKSİZYONEL PROSEDÜR
SONRASI CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ VE
İNVAZİV KANSERLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Çağla Yıldırım Varol

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

HSIL HASTALARINDA EKSİZYONEL PROSEDÜR
SONRASI CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ VE
İNVAZİV KANSERLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Çağla Yıldırım Varol

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Resul Karakuş
Doç. Dr. Filiz Bilir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca tecrübelerini bize aktaran, hastaya yaklaşım ve hasta yönetimini özveri ile bizlerle paylaşan, bir hekimin sahip olması gereken iş ahlakı, etik ve vicdani değerleri bize işleyen, eğitimimiz dışında karşılaştığımız diğer zorluklarda da yol gösteren değerli hocam, hastanemiz başhekimisi ve tez danışman hocam Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Cerrahi eğitimime katkıda bulunan ve tez yazım sürecimde her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, tecübe ve bilgilerini sabırla aktaran ikinci tez danışman hocam Doç. Dr. Filiz BİLİR'e,

Tezime yardımlarından dolayı patoloji hocamız Doç. Dr. Ecmel KAYGUSUZ'a ve jinekolojik onkoloji hocamız Op. Dr. Mine Güray UZUN'a

Asistanlığım boyunca sevgisini, şefkatini, desteğini ve bilgisini hiç esirgemeyen, bilimsel anlamda her türlü desteği sunan, yol göstericimiz kıymetli hocamız ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar KUMRU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim sorumlusu olarak görev yapan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa EROĞLU, Prof. Dr. Sadık ŞAHİN, Prof. Dr. Oya DEMİRCİ, Prof. Dr. Enis ÖZKAYA'ya,

Öğrenimimiz boyunca daima yanıımızda olan, asistan eğitimini her şeyin üstünde tutan, kendimize güvenmemizi sağlayan, şimdi ve gelecekte her zaman yanıımızda olacağını hissettiren değerli hocam Doç. Dr. Çetin KILIÇÇI'ya,

Cerrahi eğitimimize katkı sağlamak için verdikleri emeklerden dolayı Op. Dr. Reyhan Gökçen İşcan, Op. Dr. Önder Tosun, Op. Dr. Sultan Seren Karakuş, Op. Dr. Ayşe Doğru, Op. Dr. Özgür Aktaş, Op. Dr. Eralp Bulutlar, Op. Dr. Gizem Boz İzceyhan, Op. Dr. Ayşe Betül Albayrak Denizli, Op. Dr. Zuhall Dinç, Op. Dr. Aslı Cilli, Op. Dr. Gizem Ceren Ekici'ye,

Obstetri konusunda bilgilerini bize aktaran Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan, Doç. Dr. Erbil Çakar, Op. Dr. Nazan Tarhan'a; perinatoloji takibini öğreten başta Op. Dr. Oya Gökçer, Doç. Dr. Mücize Eriç Özdemir, Op. Dr. Lütüye Uygur'a ; tüp bebek eğitime katkılarından dolayı Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU, Op. Dr. Elif TOZKIR, Op. Dr. Müşerref Banu YILMAZ ve Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ'ye,

Asistanlığa başladığımdan bu yana birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastanedeki ilk günümünden beri varlıklarından güç ve mutluluk duyduğum dört yılımı güzelleştiren sevgili çalışma arkadaşlarım, Op. Dr. Hazal SAĞKOL, Op. Dr. Hilal YÜKSEL, Op. Dr. Berk ÖZGİT, Op. Dr. Melisa İNAN ve Op. Dr. Mehmet Can KEYFOĞLU'na

Her türlü sorunumda kapısını çaldığım, tezime büyük destek olan sevgili Arzu DEMİRCİ'ye,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği ve özveriyi gösteren sevgili annem Deniz BAHADIR'a, her zaman yanımda olan kıymetli babam Arif İzzet YILDIRIM'a, doğduğum günden beri en yakın arkadaşım ve destekçim olan canım abim Çelebi YILDIRIM'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi asistanlık ve tez sürecimde de yanımda olan, sevgisini her daim hissettiğim, karşılaştığım bütün zorluklarda bana güç ve enerji veren sevgili eşim Şevki Erdem VAROL'a ve hayatımızı güzelleştiren biricik oğlumuz Taylan Özgür VAROL'a

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Çağla YILDIRIM VAROL

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SERVİKS UTERİ	3
2.2. SKUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE VE TRANSFORMASYON ZONU	3
2.3. İNSAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) ÖZELLİKLERİ VE HPV ENFEKSİYONU.....	5
2.4. SERVİKAL KANSER TARAMA ALGORİTMASI.....	8
2.5. SERVİKAL SİTOLOJİK İNCELEME (PAP SMEAR).....	10
2.6. KOLPOSKOPİ.....	10
2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİ.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	19
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR	21
4.1. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.2. İNVAZİV KANSER SAPTANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	26
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR

AGC	: Atipik Glandüler Hücre
AIS	: Adenokarsinoma İn Situ
ASC	: Atipik Skuamöz Hücreler
ASCCP	: Amerikan Kolposkopi ve Patoloji Topluluğu
ASC-H	: HSIL'in Ekarte Edilemediği Atipik Skuamöz Hücreler
ASC-US	: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECC	: Endoservikal Küretaj
HPV	: İnsan Papilloma Virüs
HSIL	: Yüksek Gradeli Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi
LAST	: Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
LSIL	: Düşük Gradeli Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi
NOS	: Başka Şekilde Sınıflandırılmayan Atipik Glandüler Hücre
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SKB	: Skuamokolumnar Bileşke
TZ	: Transformasyon Zonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların HPV pozitifliği ve alt tiplerinin dağılımları	21
Tablo 2: Kolposkopi eşliğinde alınan biyopsi sayıları ve hastalara dağılımları	22
Tablo 3: Hastaların HSIL olarak sonuçlanan biyopsi sayıları ve dağılımları	22
Tablo 4: Hastaların kolposkopi eşliğinde alınan serviks biyopsilerinin patoloji sonuçları ve dağılımları.....	23
Tablo 5: Kolposkopi sırasında alınan ECC patoloji sonuçları ve dağılımları.....	23
Tablo 6: Eksizyonel Cerrahi Prosedür ile Eksize Edilen Serviks Dokusunun Patoloji Sonuçları ve Dağılımları	24
Tablo 7: Eksizyonel Cerrahi Prosedür Sonrası Yapılan ECC Patoloji Sonuçları ve Dağılımları	24
Tablo 8: HPV Tipleri ve Cerrahi Sınır Pozitifliğinin Ki-Kare Yöntemi İle Kıyaslanması.....	25
Tablo 9: HPV Tipi ve İnvaziv Kanser Saptanma İlişkisi	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Skuamokolumnar bileşke görünümü.....	3
Şekil 2: Serviks anatomosi ve skuamokolumnar bileşke.....	5
Şekil 3: HPV enfeksiyonu sonrası servikal kanser gelişim aşamaları.....	7
Şekil 4: HPV tarama süreci algoritması	9
Şekil 5: Histolojik HSIL (Daha Fazla Spesifiye Edilmemiş) olgularına yaklaşım: ..	16
Şekil 6: Histolojik HSIL (CIN2) olgularında tedavinin ilerideki olası gebelik sonuçlarına olumsuz etkileri ile ilgili kaygısı olan hastalarda yönetim	18



ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda, servikste premalign lezyon şüphesiyle eksizyonel cerrahi prosedür (LEEP ve soğuk bıçak konizasyon) uygulanan hastaların, eksize edilen serviks dokusundaki cerrahi sınır pozitifliğini etkileyebilen klinik, kolposkopik ve histopatolojik durumların değerlendirilmesi ve bu hastalarda invaziv kanser saptanmasına etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 2020-2024 yılları arasında S.B.Ü Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniklerine başvurarak kolposkopik biyopsi yapılan ve servikal biyopsi patoloji sonucu HSIL saptanan ve/veya kolposkopi esnasında alınan ECC patoloji sonucu HSIL saptanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, özgeçmişleri ve patoloji sonuçları (HPV, kolposkopik biyopsi, konizasyon/LEEP, ECC ve smear) retrospektif olarak tarandı ve kayıt altına alındı. Hastaların invaziv karsinom saptanması ve/veya konizasyon işlemi sonucunda alınan cerrahi materyalin patoloji sonucunun cerrahi sınırının pozitif saptanmasında etkili faktörlerin araştırılması planlandı.

Bulgular: Çalışmamıza servikal biyopsi sonucu ve/veya kolposkopi esnasında alınan endoservikal küretaj patoloji sonucu HSIL olan 636 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 419 hastaya eksizyonel cerrahi prosedür uygulanmış olup, uygulanmayan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $37,74 \pm 9,14$ saptandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değeri $28,4 \pm 6,22$ saptandı. İlk cinsel ilişki yaşı $20,23 \pm 2,67$ idi. Hastaların 311'i (%74,2) premenopazal, 108 hasta (%25,8) ise postmenopozal dönemde idi. Hastaların 190'ında (%45,3) sigara kullanma öyküsü mevcuttu.

Hastaların eksizyonel cerrahi prosedür patoloji sonuçları incelendiğinde 117 (%27,9) hastada cerrahi sınır pozitif, 302 (%72,1) hastada cerrahi sınır negatif saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitif ve negatif hasta gruplarının yaşları kıyaslandığında, yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin arttığı saptanmıştır ($p:0,037$). Kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi sonuçları cerrahi sınır pozitifliği ile kıyaslandığında

CIN3 ile CIN2 arasında CIN3 lehine anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Kolposkopi sırasında alınan biyopsi sayıları ile cerrahi sınır pozitifliği değerlendirildiğinde, toplam biyopsi sayısı ve HSIL biyopsi sayısı cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p:0,041$, $p<0,001$). Kolposkopi sırasında alınan ECC patoloji sonuçları ile cerrahi sınır pozitifliği kıyaslandığında, CIN3 pozitifliği malignite negatif saptanan hasta grubuna kıyasla anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Eksizyonel cerrahi prosedür sırasında elde edilen servikal dokuda glandüler tutulum varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Eksizyonel cerrahi prosedür sonrası çıkarılan serviks dokularının patoloji sonucu değerlendirildiğinde 10 hastada (%2,4) invaziv kanser saptanmıştır. İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının yaşları değerlendirildiğinde, invaziv kanser saptanan hastalarda yaş anlamlı yüksek saptandı ($p:0,0006$). İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının smear sonuçları değerlendirildiğinde, smear sonucu ASC-H ve AGC olan hasta gruplarında invaziv kanser saptanması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Sonuç: Sonuç olarak ileri yaş, kolposkopi sırasında yapılan ECC patoloji sonucunun CIN3 gelmesi ve kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi patoloji sonucunun CIN3 gelmesi eksizyonel cerrahi prosedürler sonrası cerrahi sınır pozitifliğiyle ve invaziv kanser saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kolposkopi eşliğinde alınan toplam biyopsi sayısı, patoloji sonucu HSIL gelen biyopsi sayısı ve eksizyonel prosedürlerle çıkarılan servikal dokuda glandüler tutulum varlığı cerrahi sınır pozitifliğiyle ilişkili bulunmuştur. Servikal sitoloji sonucu ASC-H ve AGC olması ise invaziv kanser saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: CIN, kolposkopi, konizasyon, LEEP, serviks kanseri

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to evaluate the clinical, colposcopic, and histopathological conditions that may affect surgical margin positivity in cervical tissues excised from patients undergoing excisional surgical procedures (LEEP and cold knife conization) due to suspected premalignant lesions of the cervix. Additionally, we aimed to investigate the factors that influence the detection of invasive cancer in these patients.

Materials and Methods: Our study included patients who presented to the gynecology and gynecologic oncology outpatient clinics of the Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital between 2020 and 2024, underwent colposcopic biopsy, and were diagnosed with HSIL on cervical biopsy pathology and/or ECC pathology obtained during colposcopy. The demographic characteristics, clinical features, medical histories, and pathological results (HPV, colposcopic biopsy, conization/LEEP, ECC, and smear) of the patients were retrospectively reviewed and recorded. This study aimed to investigate the factors influencing the detection of invasive carcinoma and/or the positivity of surgical margins in the pathology results of surgical material obtained from conization procedures.

Results: In total, 636 patients with HSIL on cervical biopsy and/or endocervical curettage pathology obtained during colposcopy were included in our study. Excisional surgical procedures were performed in 419 patients, and those who did not undergo such procedures were excluded from the study. The mean age of the patients was 37.74 ± 9.14 years. The mean body mass index (BMI) was 28.4 ± 6.22 . The mean age of first sexual intercourse was 20.23 ± 2.67 years. Among the patients, 311 (74.2%) were premenopausal and 108 (25.8%) were postmenopausal women. A history of smoking was present in 190 (45.3%) patients.

When examining the pathological results of the excisional surgical procedures, the surgical margins were positive in 117 (27.9%) patients and negative in 302 (72.1%) patients. Comparing the ages of the patients with positive and negative surgical

margins, it was found that the positivity of surgical margins increased with age ($p=0.037$). When comparing the cervical biopsy results obtained under colposcopy with surgical margin positivity, a significant difference was found in favor of CIN3 over CIN2 ($p<0.001$). Evaluating the number of biopsies obtained during colposcopy in relation to surgical margin positivity, both the total number of biopsies and the number of HSIL biopsies showed a statistically significant difference in surgical margin positivity ($p=0.041$ and $p<0.001$, respectively). When comparing ECC pathology results obtained during colposcopy with surgical margin positivity, CIN3 positivity was significantly higher than that in the group with negative malignancy ($p<0.001$). When comparing the presence of glandular involvement in the cervical tissue obtained during excisional surgical procedures with surgical margin positivity, a statistically significant difference was observed ($p<0.001$).

Upon evaluating the pathology results of cervical tissues excised during excisional surgical procedures, invasive cancer was detected in 10 patients (2.4%). The age of patients with and without invasive cancer was significantly higher than of that patients with invasive cancer ($p=0.0006$). Evaluating the smear results of patients with and without invasive cancer, the detection of invasive cancer was found to be significantly higher in patients with ASC-H and AGC smear results ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: Advanced age, ECC pathology results of CIN3 obtained during colposcopy, and cervical biopsy pathology results of CIN3 obtained during colposcopy were found to be associated with surgical margin positivity and the detection of invasive cancer following excisional surgical procedures. Additionally, the total number of biopsies taken under colposcopy, the number of biopsies with HSIL pathology results, and the presence of glandular involvement in cervical tissue excised during excisional procedures were found to be associated with surgical margin positivity. The presence of ASC-H and AGC in the cervical cytology results was associated with the detection of invasive cancer.

Keywords: CIN, colposcopy, conization, LEEP, cervical cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, dünyada kadınlar arasında en yaygın dördüncü kanser türüdür(1). Her yıl yaklaşık 570.000 yeni vaka ve serviks kanseri nedeni 311.000 ölüm tespit edilmektedir (1). Bu yaygınlık, erken teşhis ve önleme stratejilerinin önemini vurgulamaktadır (2). Batılı ve gelişmiş ülkelerde erken teşhis ve tedavi ile serviks kanseri ve buna bağlı ölüm oranları azalmaktayken, gelişmekte olan ülkeler HPV ve diğer enfeksiyöz ajanlardan daha fazla etkilenmektedir (3).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın yayınladığı 2018 kanser raporu verilerine göre her yıl 1500 kadın serviks kanseri teşhisi almaktadır ve her 100.00 kadının 4.2’sinde serviks kanseri saptanmaktadır.

İnsan papilloma virüslerinin (HPV) serviks kanserine yol açabileceği bilinmektedir ve serviks kanseri vakalarının yüzde 99’unda HPV il enfeksiyon mevcuttur (4). HPV enfeksiyonu, skuamöz hücrelerde belirgin hücresel değişikliklere yol açar, bu değişiklikler sonucunda servikal kanser gelişebilir (5). Hücresel değişikliklerin tanımlanması, HPV enfeksiyonunun teşhisi ve takibi açısından kritiktir(6). Ayrıca HPV’ nin neden olduğu servikal intraepitelyal neoplazilerin de takip ve tedavisi servikal kansere ilerlemenin önlenmesi için gereklidir (7). Servikal kanser gelişiminde rol aldığı düşünülen diğer nedenler arasında kontraseptif ilaçların kullanımı, sigara, erken yaşta ilk koitus, birden çok seksüel partner ve multiparite sayılabilir (4).

Serviks kanseri taramaları ile servikal intraepitelyal neoplazilerin ve serviks kanserinin erken tespiti ve tedavisi mümkündür (8). Ülkemizde ve dünyada kadınlar düzenli aralıklarla taranmaktadır. Amerikan Serviks Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği taramalara 21 yaşında başlanmasını, 30 yaşa kadar sitoloji ile taranmasını ve 30-65 yaş arasında ise 5 yılda bir HPV bazlı testlerle taranmasını önermektedir (9).

Anormal Pap-smear sonuçları, yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon varlığı ya da serviks, vajen veya vulvada gözle görülür şüpheli lezyonlar durumunda kolposkopi yapılabilir (10). Bu prosedür, şüpheli hücresel değişikliklerin daha detaylı bir şekilde incelenmesini ve gerekirse biyopsi alınmasını sağlar (11). Kolposkopi, servikal kanserin erken teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynar (11).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) serviks kanseri için öncü olabilecek displastik bir durumdur (12). HPV enfeksiyonun şiddeti ve yaygınlığına göre servikal intraepitelyal neoplaziler derecelendirilir. (12). CIN2 ve CIN3 kansere ilerlemesi kuvvetli lezyonlar olarak kabul edilir (13). CIN yönetiminde kansere neden olabilecek lezyonların belirlenmesi ve tedavi edilmesi, böylece gereksiz tedaviden kaçınılması hedeflenir (13). Yüksek riskli lezyonların tedavisinde kansere ilerleme riskini azaltmak için ekziyonel prosedürlere başvurulur (14). Eksizyonel yöntemler lazer konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) ve soğuk bıçak konizasyonu içerir (15).

Bu çalışmamızda, servikte premalign lezyon şüphesiyle eksizyonel cerrahi prosedür (LEEP ve soğuk bıçak konizasyon) uygulanan hastaların, eksize edilen serviks dokusundaki cerrahi sınır pozitifliğini etkileyebilen klinik, kolposkopik ve histopatolojik durumların değerlendirilmesi ve bu hastalarda invaziv kanser saptanmasına etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS UTERİ

Serviks, yaklaşık 2-3 santimetre uzunluğunda, uterusun distal ucunu oluşturan silindirik bir yapıdır(16). Serviks, endoserviks ve ektoserviks olmak üzere iki kısımdan oluşur (16).

Vajinaya bakan serviks bölümü ektoserviks olarak adlandırılır. Bu yapı pürüzsüz parlak bir skuamoz zarla çevrilmiştir ve merkezinde eksternal osu içerir. Eksternal os nulligravidlerde dairesel bir açık iken multigravidlerde yarık şeklinde bir açıklığa sahiptir (17). Eksternal os'un üstünde yer alan servikal doku anterior dudak, altında yer alan servikal doku ise posterior dudak olarak adlandırılır (18).

Eksternal os endoservikal kanala kadar uzanır, endoservikal kanal 2-3 cm uzunluğundadır. Endoservikal kanal glandüler epitel dokusu ile çevrelenmiştir ve internal os isimli yapıyla uterin kaviteye açılır (16,19).

"Forniks" terimi vajinanın servikse bitişik anatomik bölgelerini ifade eder. Bu bölgeler ön, arka ve yan forniksleri içerir(17).

2.2. SKUAMOKOLUMNAR BİLEŞKE VE TRANSFORMASYON ZONU

Serviks 3 farklı tipte epitel ile döşelidir. Ektoserviks çok katlı skuamoz epitel ile, endoserviks tek katlı kolumnar epitel ile çevrilidir (20). Skuamoz ve kolumnar epitel arasındaki sınıra skuamokolumnar bileşke (SKB) adı verilir (Şekil 1 ve Şekil 2) (20,21).

SKB ergenlik, hamilelik ve menopoz dönemlerinde hormonal uyarılarla değişen dinamik bir yapıdır, bu dönemlerde skuamokolumnar bileşke ektoserviks üzerinde dışarı dönebilir (21). Menapoz, progesteron içeren kontraseptif yöntemleri uzun süre kullanmak, laktasyonun uzun sürmesi gibi östrojen seviyesinin düşük olduğu durumlarda SKB endoservikse doğru gerileyebilir (21).



Resim-1 A: SKB ektoservikte



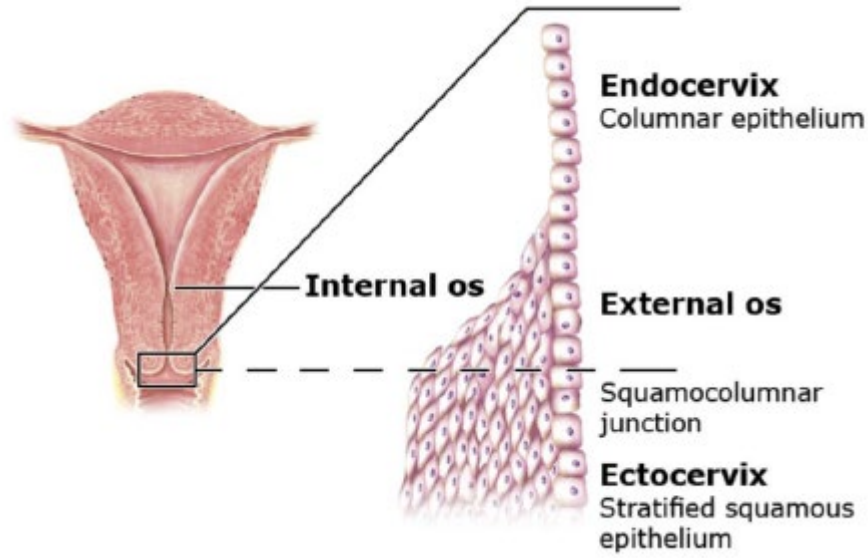
B: SKB eksternal os'un yakına yeleşmiştir

Hoffman, Williams Gynecology Third edition p: 653

Şekil 1: Skuamokolumnar bileşke görünümü

Yenidoğanlarda SKB ektoservikte bulunur (10). Menarş döneminde östrojen etkisiyle vajinal epitel glikojenle dolar; laktobasiller glikojeni kullanarak pH'ı düşürür ve subkolumnar rezerv hücrelerinin metaplaziye girmesini teşvik eder. Bu süreç, transformasyon zonunun (TZ) oluşumuna yol açar (10,21). Transformasyon zonu displazi ve malign transformasyonun en hızlı geliştiği bölgedir (21). 4 farklı hücre tabakasından oluşur, sırasıyla: bazal tabaka, parabazal tabaka, ara tabaka, yüzeyel tabaka (21).

Skuamokolumnar bileşke servikal neoplastik hastalıkların gelişimi için önemli bir bölgedir ve özellikle insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonuna karşı hassastır(22). HPV gibi bir mutajen ajanla karşılaşma sonrası birtakım değişiklikler sonucunda premalign lezyonlar ortaya çıkar (7). Nükleer genişleme, hiperkromazi, koilositik atipi gibi premalign lezyonlar ilerleyerek serviks kanserine yol açabilir (7). Bu nedenle, erken yaşta ilk cinsel aktivite ve ilk gebelik yaşı gibi faktörler, servikal kanser riskinin artmasında bilinen etkenler arasında yer alır (23).



Şekil 2: Serviks anatomisi ve skuamokolumnar bileşke

2.3. İNSAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) ÖZELLİKLERİ VE HPV ENFEKSİYONU

İnsan papilloma virüsleri (HPV), küçük, zarfsız, 72 ikozahedral kapsid proteini ile kaplı, çift sarmal DNA virüsleridir. 200'den fazla tanımlanmış HPV tipi bulunmaktadır (7,24). Bunlardan sadece mukozal tipler serviksi enfekte edebilmektedir(7). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'na göre HPV tipleri karsinogenez riskine göre 4 sınıfa ayrılır. Sınıf 1(16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) ve sınıf 2A (68) yüksek karsinogenez riski olan tipleri içerirken, sınıf 2B olası karsinojenik tipleri içerir. Karsinojenik olmayan tipler ile sınıf 3'ü oluşturur (7). HPV 16 ve HPV 18 rahim ağzı kanserlerinin %70inden sorumlu tutulmaktadır (24).

HPV genomu E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 olmak üzere altı erken proteini; L1 ve L2 olmak üzere iki geç proteini; bir de regülatuar gen bölgesini kodlamaktadır (24).

L1 ve L2 proteini viral kapsid proteinleridir, geç viral ekspresyonu yansıtmaktadırlar. Sadece iyi diferansiye keratinositlerde bulunurlar. Skuamoz epitelin süperfisyal tabakasından eksprese edilirler (25).

Erken proteinler, sıklıkla bazal ve parabazal hücrelerin bulunduğu skuamoz epitein alt kısımlarından eksprese edilirler. HPV hedef hücreleri enfekte ettiğinde E6 ve E7 onkogenleri sırasıyla tümör baskılayıcı genler p53 ve pRB'yi inaktive ederek

apoptoz direncine ve anormal hücre çoğalmasına yol açar (7). Bu genler hücrel transformasyon ile doğrudan ilişkilidir (6,26).

HPV enfeksiyonu, skuamöz hücrelerde belirgin hücrel değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler arasında en dikkat çekici olanları koilositoz ve diskeratozdur (5,25). Koilositler, HPV'nin neden olduğu hücrel anormalliklerdir ve tipik olarak geniş, berrak bir halo ve düzensiz nükleer konturlarla karakterize edilir (6). Bununla birlikte, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ilerledikçe, bu koilositler azalır ve nihayetinde kaybolur. İlerleyen evrelerde HPV'nin kopyalama sayısı da azalır (5,6). Bu süreçte, hücrelerde diskeratotik değişiklikler meydana gelir. Diskeratoz, hücrelerin anormal keratinizasyonudur ve bu hücreler daha kalın ve üç boyutlu gruplar oluşturma eğilimindedir (25). Bu anormal hücreler, Papanicolaou (Pap) testi ile incelendiğinde parlak kırmızı renkte boyanarak ayırt edilir. Pap testi, bu tür hücrel değişiklikleri saptamada önemli bir araçtır ve erken teşhis ile müdahale imkânı sağlar (6,7).

Hücrel değişikliklerin tanımlanması, HPV enfeksiyonunun teşhisi ve takibi açısından kritiktir. Ayrıca, CIN'in progresyonunun izlenmesi ve tedavi planlarının oluşturulması için de hayati önem taşır (5–7). Bu tür değişikliklerin mikroskop altında gözlemlenmesi, HPV'nin neden olduğu patolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunur ve bu da klinik uygulamalarda önemli bir rol oynar (7,25).

Karsinogenik insan papillomavirüsünün (HPV) yaklaşık 15 genotipinden biri ile kalıcı enfeksiyon, servikal kanser vakalarının neredeyse tamamına sebep olur (5).

2.3.1. HPV Enfeksiyonu Sonrası Servikal Kanser Gelişim Aşamaları

Servikal kanser gelişimi, dört ana aşamadan oluşur (Şekil 3):

1 Metaplastik Epitelin Enfeksiyonu: Servikal transformasyon bölgesindeki metaplastik epitel hücreleri, HPV ile enfekte olur. Bu enfeksiyon, cinsel aktivitenin ilk yıllarında genç kadınlarda yaygındır (5,7).

2 Viral Kalıcılık: HPV enfeksiyonlarının %90'ından fazlası geçici olup, enfeksiyonlar genellikle 6-18 ay içinde temizlenir. Enfeksiyonun bağışıklık sistemi tarafından temizlenememesi durumunda, virüs epitel hücrelerinde kalıcı hale gelir. Bu aşama, bağışıklık sisteminin HPV'yi etkili bir şekilde kontrol edememesiyle karakterizedir (5,7). HPV enfeksiyonunun bazı bireylerde kalıcı olmasının nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, kalıcılığa neden olduğu düşünülen etkenler şunlardır:

İleri yaş: Yüksek riskli HPV enfeksiyonları, yaşa bağlı olarak farklı kalıcılık oranlarına sahiptir. 25 yaşın altındaki hastalarda bu enfeksiyonların sadece %25'i kalıcı olma eğilimindedir (27). Buna karşılık, 55 yaşın üzerindeki hastalarda yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının yarısı kalıcı hale gelir (27).

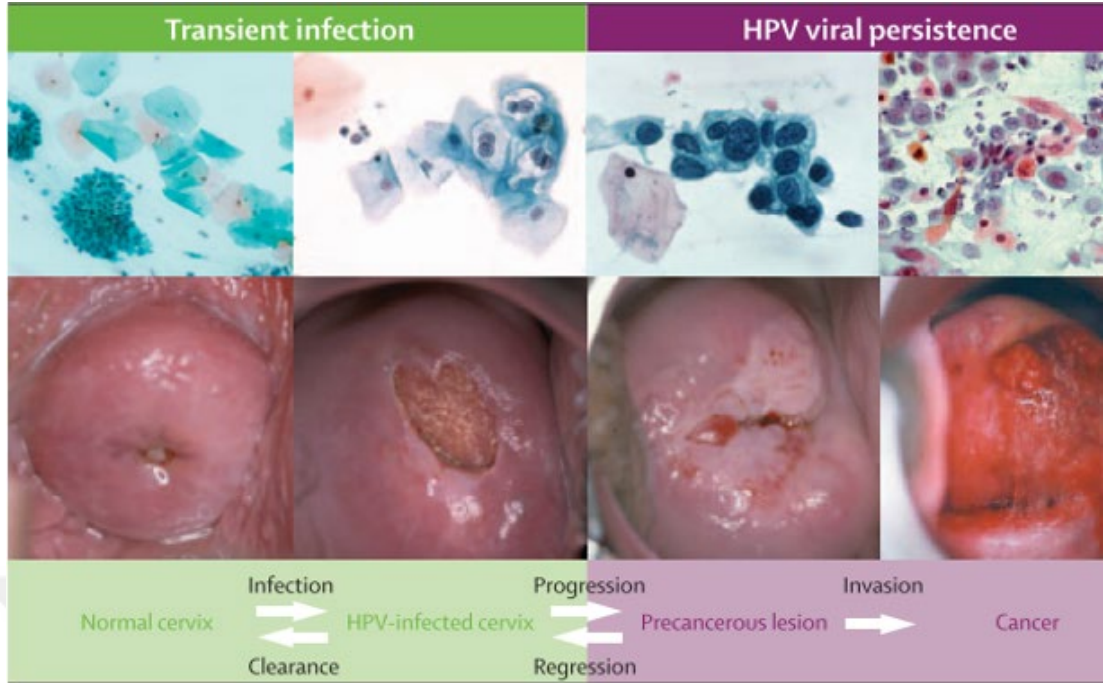
Yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon: Yüksek riskli HPV tipleri, hücresel değişikliklere ve potansiyel olarak prekanseröz lezyonlara yol açabilme kabiliyetine sahiptir (28). Bu nedenle, bu tip enfeksiyonların vücuttan temizlenmesi daha uzun sürebilir ve kalıcılık oranları daha yüksektir (28).

Multipl cinsel partner: HPV enfeksiyonunun cinsel yolla bulaşan yaygın bir hastalıktır ve cinsel aktivitenin HPV enfeksiyonu riskini artırdığını gösterilmiştir (29). Birden fazla cinsel partner, enfeksiyon riskini daha da yükseltirken, tek partnerli ilişkilerde bile riskin tamamen ortadan kalkmadığını bilinmektedir (29).

Ayrıca immün yetmezlik, enfeksiyona maruziyet süresi sigara içme, oral kontraseptif kullanımı ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonu gibi faktörlerin daha yüksek kalıcılık oranlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (30).

3 Servikal Prekansere İlerleme: Kalıcı HPV enfeksiyonu, enfekte epitel hücrelerinde genetik ve yapısal değişikliklere yol açarak prekanseröz lezyonların oluşmasına neden olur. Bu lezyonlar, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak adlandırılır ve zamanla ilerleyerek kanser öncesi bir duruma dönüşebilir (5,7).

4 İnvazyon: Prekanseröz hücreler, epitelin bazal membranını aşarak çevre dokulara yayılır ve böylece invaziv servikal kanser gelişir. Bu aşama, kanser hücrelerinin vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeline sahip olması nedeniyle en kritik evredir (5,7).



Şekil 3: HPV enfeksiyonu sonrası servikal kanser gelişim aşamaları

2.4. SERVİKAL KANSER TARAMA ALGORİTMASI

Amerikan Serviks Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği' nin tarama önerilerine göre servikal kanser taramasına 21 yaşında başlanmalıdır (31).

21-30 yaş arası kadınların 3 yılda bir sitoloji ile taranmaları; 30-65 yaş arası kadınların 5 yılda bir HPV bazlı testlerle (kotest veya primer HPV testi) taranmaları önerilmektedir (31).

İmmünesupresif hastalarda taramaya cinsel aktiviteye başladıktan sonra bir yıl içerisinde başlanmalıdır ve taramaya ömür boyu devam etmelidir (31).

2.4.1. Amerikan Serviks Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'ne Göre Serviks Kanseri Tarama Kuralları

Servikal kanser taraması, yaşa ve tıbbi geçmişe göre belirlenen özel periyotlarda yapılmalıdır:

21 yaşından önce taramaya başlanmamalıdır (31).

21-29 yaş arası kadınlar, sadece sitoloji ile üç yılda bir tarama yapmalıdır (31).

30-65 yaş arası kadınlar, tercihen beş yıllık aralıklarla ko-test veya HPV-DNA testi ile başlangıç taraması yapılmalı veya üç yılda bir sadece sitoloji ile tarama yapılmalıdır (31).

65 yaş üstü kadınlar, geçmişte CIN2-3, in situ adenokarsinom veya kanser öyküsü yoksa ve önceki negatif tarama sonuçları yeterliyse taramayı durdurabilir (31). Ancak, bu durumda olmayanlar, en az 25 yıl boyunca taramaya devam etmelidir (31).

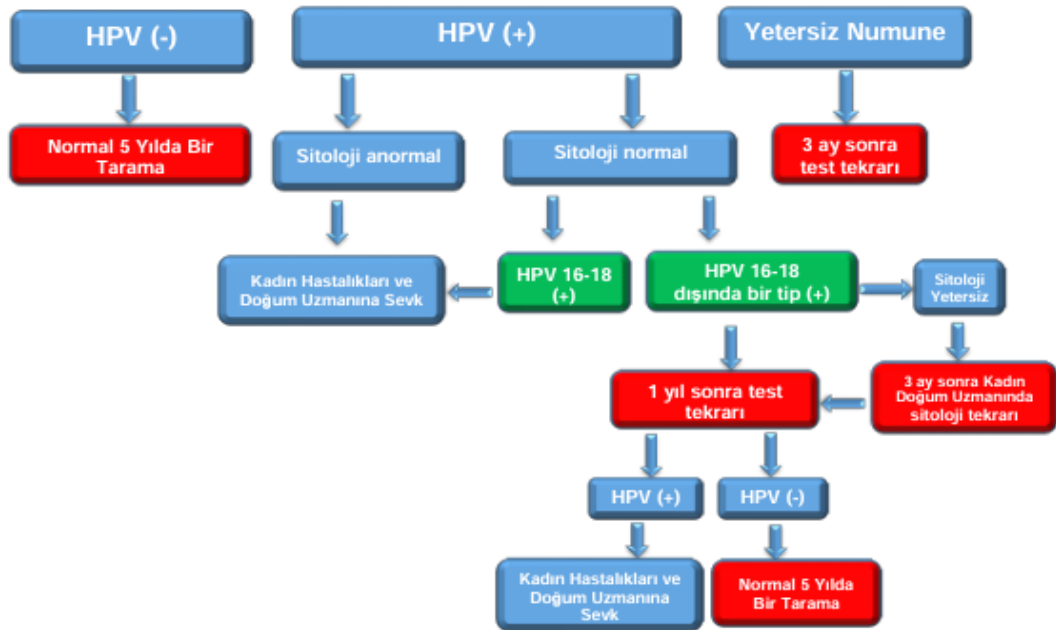
Histerektomize kadınlar, önceki CIN2-3, in situ adenokarsinom veya kanser öyküsü yoksa ve benign nedenlerle histerektomi yapıldıysa taramayı durdurabilir (31). Ancak, önceki risk faktörleri varsa veya servikal kanser nedeniyle histerektomi yapıldıysa, HPV bazlı test en az 25 yıl boyunca devam etmelidir. Supraservikal histerektomi yapılmış hastalarda ise taramaya devam edilmelidir (31).

2.4.2. Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı

Ülkemizde hedef, kadınlarda taramanın 30 yaşında başlaması ve 65 yaşında taramaya son verilmesidir. Aile hekimlerine kayıtlı bireylerin taranması esas alınmalıdır.

5 yılda bir HPV ve Pap-smear testi ile tarama önerilmektedir. Son iki HPV veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlar taramadan çıkarılır.

HPV TARAMA SÜRECİ ALGORİTMA



Şekil 4: HPV tarama süreci algoritması

2.5. SERVİKAL SİTOLOJİK İNCELEME (PAP SMEAR)

Servikal displazi, Pap smear testi kullanılarak teşhis edilebilir. Bu test, transformasyon bölgesinden dökülen yüzeysel epitel hücrelerinin toplanması ve ardından bir patolog tarafından mikroskop altında incelenmesi sürecini içerir. Bu sayede, anormal hücre değişiklikleri erken evrede tespit edilebilir.

Rutin Pap smear taramasını serviks kanserine bağlı ölümleri tüm ülkelerde %70-80, gelişmekte olan ülkelerde ise yaklaşık %90 oranında azalttığı bildirilmiştir.

Servikal sitolojik incelemenin CIN2 ve daha ileri lezyonları tespit etmede duyarlılığı %47-62 arasında olup, spesifitesi %60-95 arasında değişmektedir. Pap smear testinin adenokarsinomu tespit etmedeki duyarlılığı ise skuamöz lezyonlara göre daha düşüktür.

2.5.1. Bethesda Sınıflaması

Bethesda sınıflaması sitolojik teşhislerin raporlanmasını sağlayan bir sistemdir. Bu sınıflamada yer alan epitelyal hücre anormallikleri skuamöz hücre anormallikleri ve glandüler hücre anormallikleri olarak ikiye ayrılır.

Skuamöz hücre anormallikleri:

ASC (atipik skuamöz hücreler), ASC-US (önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler), ASC-H (HSIL'in ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler),

LSIL (düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonlar),

HSIL (yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonlar)

Glandüler hücre anormallikleri:

AGC (atipik glandüler hücreler), endoservikal, endometrial ve NOS (başka şekilde sınıflandırılmayan atipik glandüler hücreler),

AGC favor neoplasia (neoplazi düşündürülen atipik glandüler hücreler),

AIS (Adenokarsinoma in situ)

2.6. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi, rahim ağzı (serviks), vajina ve vulva gibi genital bölgelerin detaylı incelenmesi amacıyla kullanılan bir tanı yöntemidir (11). Bu işlem, kolposkop adı verilen özel bir mikroskop kullanılarak gerçekleştirilir ve genellikle anormal hücre değişikliklerini veya lezyonları tespit etmek için uygulanır (10). Anormal Pap-smear

sonucu varlığında; yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon durumunda; serviks, vajen veya vulvada gözle görülür bir şüpheli lezyon durumunda kolposkopi yapılabilir (11). Kolposkopi işlemi sırasında sırasıyla uygulanan işlemler:

1-Hazırlık: Hasta jinekolojik muayene masasına dorsolitotomi pozisyonunda yatırılır ve hastaya uygun boyutta spekulum yerleştirilir (31).

2-Kolposkop kullanımı: Kolposkop, vajina dışında, vajinaya 30 cm uzaklığa konumlandırılır ve rahim ağzı aydınlatılır. Servikste anormal görünen bölgeleri büyütürken ayrıntılı inceleme imkânı elde edilir (31).

3-Asetik asit ve lugol solüsyonu uygulaması: Servikse yüzde 3-5 derişimde asetik asit çözeltisi uygulanır. Bu işlem, anormal hücrelerin beyazlaşarak daha belirgin hale gelmesine neden olur (asetowhite). Bu aşamada lugol solüsyonu da kullanılabilir. Normal hücrelerde glikojen iyotu tutup kahverengiye dönerken, anormal hücreler renk almaz veya daha açık kalır (31,33).

4-Lezyonların değerlendirilmesi: Asetowhite alanlar, lökoplaki görülen alanlar, mozaik alanları, punktuasyon (noktalı görünüm) ve atipik damarlanma yapıları gibi bulguların varlığı kolposkopist tarafından değerlendirilir (31).

5-Biyopsi: Gerekirse şüpheli görülen alanlardan alınarak inceleme için laboratuvara gönderilir (31).

2.7. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), servikal epitelin displastik ve premalign bir durumudur (30). Bu lezyonlar, servikal kanser gelişiminin bir öncü belirtisi olabilir, ancak tüm vakaların kansere ilerlemediği bilinmektedir. CIN'nin derecesi, hücresel değişikliklerin ciddiyetine bağlı olarak CIN1'den (hafif displazi) CIN3'e (şiddetli displazi) kadar sınıflandırılır (30).

CIN, özellikle HPV enfeksiyonları ile ilişkilidir. Kalıcı HPV enfeksiyonu, bu premalign lezyonların gelişiminde anahtar bir faktördür. HPV 16 ve HPV 18 gibi yüksek riskli HPV türleri, CIN gelişiminde ve dolayısıyla servikal kanser riskinde önemli bir rol oynamaktadır (30).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tanısı, HPV enfeksiyonunun yaygınlığına ve şiddetine dayalı olarak 3'e ayrılır. CIN1 genellikle HPV enfeksiyonunun klinik olarak önemsiz bir histolojik belirteci olarak kabul edilir ve

hem düşük hem de yüksek riskli HPV alt tipleri CIN1 gelişimine neden olabilir (13,30).

CIN2 ve CIN3, yüksek dereceli lezyonlar olarak kabul edilir ve CIN1'e göre daha ciddi bir klinik izlem ve tedavi gerektirir (13,30). CIN2 hem düşük hem de yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon sonucu gelişebilen heterojen bir durumdur. Bu durum, CIN2'nin kansere ilerleme potansiyelinin belirsiz olduğu anlamına gelir, izlem ve tedavi stratejileri bireysel risk faktörlerine göre belirlenmelidir (13,30). CIN3 gerçek bir prekanser lezyon olarak kabul edilir, çünkü bu aşamadaki hücresel değişikliklerin invaziv kansere dönüşme ihtimali CIN1 ve CIN2'ye nispeten daha yüksektir (13,30). Bazı durumlarda CIN3 lezyonlarının gerileme olasılığı da mevcuttur (30).

CIN vakalarının yalnızca küçük bir bölümü servikal kansere dönüşür. Bu nedenle, CIN yönetiminde esas amaç, kanser riski yüksek olan kadınları belirlemek ve gereksiz tedavilerden kaçınmaktır. Bu yaklaşım, hastalara gereksiz yere zarar vermemeyi ve tedavi sürecini etkin bir şekilde yönetmeyi hedefler (13).

Modern CIN tedavisi genellikle orta derecede yan etkilere sahiptir. Servikal kanser ise ölümcül bir malign hastalıktır. Kadınları servikal kanserden koruma stratejileri, CIN derecesi, transformasyon bölgesinin tipi ve hastanın yaşına bağlı olarak belirlenir. Bu faktörler, tedavi planının etkinliğini ve gereksiz tedaviden kaçınmayı sağlamak için önemlidir (13).

2.7.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Yönetimi

Servikal premalign lezyonların tedavisinde amaç, düşük dereceli lezyonların kendiliğinden gerileme olasılığını dikkate alarak aşırı tedaviden kaçınmaktır (34,35). Bu yaklaşım, gereksiz tedaviye bağlı komplikasyonları ve hasta üzerindeki yükü azaltmak için önemlidir (36). Düşük dereceli lezyonlar (CIN1) genellikle kendiliğinden gerilediği için gözlem uygun bir seçenek olabilir (35,36).

Yüksek dereceli lezyonların (CIN2 ve CIN3) tedavisinde ise, bu lezyonların kansere ilerleme riskini azaltmak amacıyla daha agresif tedavi yöntemleri kullanılır (15,35). Ablatif tedaviler (kriyoterapi, lazer ablasyon, soğuk koagülasyon, diyatermi) ve eksizyonel tedaviler (soğuk bıçak konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü, lazer konizasyon) bu amaçla uygulanabilir (15,36). Bu tedavi yöntemleri,

yüksek dereceli lezyonların kansere dönüşme riskini önemli ölçüde azaltır ve erken müdahale ile başarılı sonuçlar elde edilebilir (15,36).

Tedavi seçimi, klinisyenin deneyimine, bilgisine ve mevcut ekipmana dayanır. Ablatif ve eksizyonel yöntemler arasındaki tercih, hastanın durumuna ve tedavi hedeflerine göre yapılır (37). Ablatif tedavi seçenekleri, lezyonun sınırlarının net olarak görüldüğü, histolojik ve kolposkopik olarak iyi tanımlanabilen durumlarda tercih edilmelidir. Bu yöntemler, invaziv kanser olasılığının dışlandığı vakalarda uygulanmalıdır (37).

Şüpheli mikroinvazyon varlığında, adenokarsinom veya diğer glandüler anomaliler saptandığında, endoservikal kanala uzanan lezyon varlığında, daha önce uygulanan ablasyon tedavileri sonrası nüks yaşandığında, transformasyon bölgesinin tam olarak görülemediği durumlarda, kolposkopi sonuçlarının net olmadığı durumlarda, sitoloji ve kolposkopi arasında uyumsuzluk olduğunda ve invaziv kanserin dışlanamadığı durumlarda eksizyonel cerrahi prosedürlere başvurulmalıdır (38).

2.7.1.1. Kriyoterapi:

Ektoservikste epitel hücrelerinin içindeki sıvının metal bir kriyoprob yardımıyla karbondioksit veya nitroz oksit ile soğutarak kristalleştirme yöntemidir (12). Lezyonun yok edilmesinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Hücrelerin içindeki suyun donması hücrelerin zarar görmesini sağlayarak lezyonun tedavisine katkı sağlar(12). En güçlü etkiyi sağladığı düşünülen dondur-erit-dondur tekniği, servikal dokuda probun ucundan 5 mm uzaklıkta bir buz kitlesi oluşturulması amaçlanır (39). Bu teknikte, gaz basıncının yüksekliği işlemin gerçekleşme hızını belirlemektedir (40). Kriyoterapinin başarısızlık oranı CIN için gözardı edilebilir seviyededir, bu nedenle kriyoterapi CIN tedavisinde etkin kabul edilir (41). Kriyoterapi, nadiren servikal darlığa neden olabilen, genellikle komplikasyonları az ve güvenilir bir tedavi yöntemidir (42). Tedavi sonrası kanama beklenmemekle beraber nadiren enfeksiyona bağlı kanama gelişebilir (42). Lezyonun boyutu, tedavi başarısını belirleyen önemli bir faktördür. 1 cm'den küçük lezyonlarda tedavi başarısızlığı %7 iken, lezyon ektoserviksin tamamını kapladığında başarısızlık oranı %42'ye yükselmektedir (43). Kriyoterapi başarısını endoservikal kanal küretaj sonucundan da etkilemektedir.

Endoservikal kanal küretaj sonucu pozitif olan hastalarda tedavi başarısı negatif olan hastalara kıyasla daha düşüktür (44).

2.7.1.2. Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü:

Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), servikal intraepitelyal neoplazinin tanınması ve tedavi edilmesinde değerli bir yöntemdir (45). Bu yöntem, ince bir tel halkasının elektrik akımı ile ısıtılarak anormal servikal dokuların kesilmesi ve çıkarılması esasına dayanır (45). Prosedür sırasında elektrik akımının gücü ve telin çapı, işlem sırasında oluşacak ısı hasarını belirler. Yüksek güç ve dar tel çapı, minimal ısı hasarı ile elektrocerrahi etki sağlar. Buna karşın, düşük güç veya geniş tel çapı, elektrokoter benzeri bir etki yaparak daha fazla ısı hasarına yol açabilir. İşlemin etkinliğini artırmak ve komplikasyon riskini azaltmak için bu parametrelerin dikkatlice ayarlanması kritik öneme sahiptir.

LEEP sırasında çıkarılan endoservikal alanın boyutunun ve cerrahi sınır pozitifliğinin, takip döneminde servikal intraepitelyal neoplazinin devam etmesi veya yeniden ortaya çıkması açısından kritik bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (46).

CIN2 ve CIN3 gibi yüksek gradeli lezyonların tedavisinde LEEP kullanılabilir (47). Bu prosedür hem tanı hem de tedavi imkanı sunmaktadır. (47). LEEP etkili bir tedavi yöntemi olmasına karşılık enfeksiyon, kanama, servikal hasar, servikal sternoiz, pelvik ağrı gibi yan etkileri mevcuttur (48).

2.7.1.3. Konizasyon:

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tedavisinde konizasyon, önemli bir tedavi ve tanı yöntemidir (14,48). Bu prosedürde, bistüri, elektrocerrahi iğne veya lazer gibi çeşitli cerrahi araçlar kullanılabilir (14). Konizasyonun doku çıkarılmasını sağlaması ablatif yöntemlere karşı avantajıdır. Ablasyon, yalnızca yüzeydeki anormal hücrelerin tahrip edilmesini içerirken, konizasyon daha derin ve kesin bir doku örneklemesi sunar (49). Böylece, anormal servikal hücrelerin derecesi ve yayılımını daha doğru bir şekilde değerlendirebilir (50). Ayrıca, bu işlem invaziv kanser teşhisini doğrulamak için de kullanılır, bu da hastanın tedavi planının daha doğru ve etkili bir şekilde oluşturulmasını sağlar (48).

Konizasyon sırasında çıkarılacak doku miktarına hastanın özellikleri ve kolposkopik biyopsi sonuçları değerlendirilerek karar verilmelidir(51). Lezyon ve transformasyon zonu yalnızca endoservikte sınırlıysa ve ektoserviks sağlam görünüyorsa, ektoserviks mümkün olduğunca korunmaya çalışılmalıdır (51). Böylece serviksin büyük bir kısmı korunmuş olur ve hastanın gelecekte olası gebelik durumunda meydana gelebilecek servikal komplikasyonlar en aza indirilir (52).

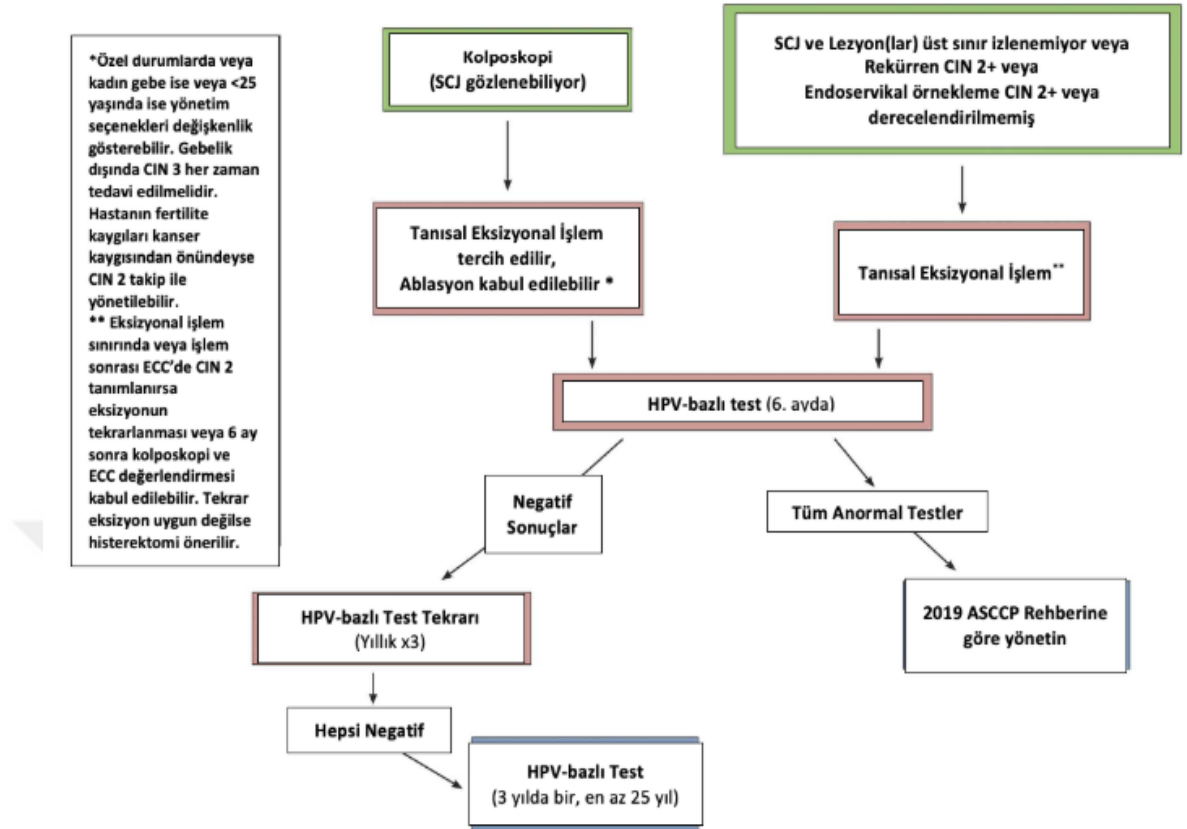
2.7.2. Histolojik HSIL (CIN2, CIN3) İçin Amerikan Kolposkopi ve Patoloji Topluluğu (ASCCP) Klavuzu

CIN'lerin invaziv kansere ilerleme süresi, 12-18 ay ile onlarca yıl arasında değişebilir (53). Amerika Birleşik Devletleri'nde CIN2 ve üzeri lezyonlar eksizyonel cerrahi prosedürlerle tedavi edilmektedir; ancak CIN2'lerin önemli kısmının ve bazı CIN3'lerin prekanseröz olmadığına yönelik kanıtlar sunulmaktadır (53,54). Bu durumun mevcut klavuzların güncellenmesi ihtiyacını doğurması sonucunda 2012 ASCCP klavuzu 2019'da güncellenmiştir ve risk bazlı yönetim ilkeleri önerilmiştir (31).

ASCCP klavuzunda öneriler, mevcut sonuçların ve geçmiş sonuçların bir kombinasyonuna göre belirlenen CIN3 gelişme riskine göre hesaplanır (11).

2.7.2.1. Histolojik HSIL (daha fazla spesifiye edilmemiş) olgularına yaklaşım

Alt Anogenital Skuamoz Terminoloji (LAST) kriterlerine göre sınıflandırılmayan HSIL olgularının (CIN 2 veya CIN3 belirtilmemiş) yönetimi için sunulan öneridir. CIN3 ihtimali dışlanamadığından CIN3 kabul edilerek tedavi edilmelidir (9).



Şekil 5: Histolojik HSIL (Daha Fazla Spesifiye Edilmemiş) olgularına yaklaşım.

2.7.2.2. Histolojik HSIL (CIN2 VEYA CIN3) olgularına yaklaşım:

Gebe olmayan kadınlarda CIN3 tanısı konulduğunda, tedavi zorunludur ve gözlem önerilmez, çünkü CIN3 invaziv kansere dönüşme riski taşır. CIN2 tanısı alan gebe olmayan kadınlarda da tedavi genellikle önerilir; ancak, gelecekteki gebelik kaygıları kanser riskinden daha ağır basıyorsa, gözlem bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu durumda, düzenli takip ile lezyonun durumu izlenir ve gerektiğinde müdahale edilir (23).

Histolojik olarak yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) tedavisinde, eksizyonel cerrahi prosedürler öncelikli olarak önerilir. Ancak, kolposkopi sırasında skuamokolumnar bileşkenin tamamı net bir şekilde görüntülenebiliyorsa, ablasyon da uygun bir seçenek olabilir (9). Kolposkopi yetersiz kaldığında (skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı net değerlendirilemiyorsa), endoservikal örnekleme CIN2 veya daha yüksek dereceli lezyonlar bulunuyorsa ya da gradelenememiş CIN tespit edilmesi durumunda gözlem

yapılmaz; bu durumlarda kesinlikle tanısal eksizyonel prosedür uygulanmalıdır (9). Lezyon endoservikal kanalın içine uzanıyor veya ektoserviksin yüzde 75'inden fazlasını kaplıyorsa ablatif tedavi kabul edilmemektedir. Bunların dışında; daha önce CIN2 ve üzeri lezyon nedeniyle tedavi öyküsü varsa, yetersiz biyopsi sonucunda veya kanser şüphesi varlığında ablatif yöntemler önerilmemektedir (9).

Rezidü veya rekürren CIN2/3 durumlarında, eksizyonel cerrahi prosedür tercih edilmelidir. Bu yaklaşım, lezyonların tam olarak çıkarılmasını ve tekrarını önlemeyi hedefler (9).

LEEP uygulanabiliyorsa, kriyoterapiye tercih edilmesi önerilmektedir. LEEP, daha kesin bir doku çıkarma işlemi sağlar ve kriyoterapiye kıyasla lezyonların tam olarak çıkarılmasında daha etkilidir (9).

CIN3'ün kendiliğinden gerileme oranı, CIN2'ye göre daha düşüktür ve yüksek kanser riski taşır. Öte yandan, 25 yaş altındaki kadınlarda HPV enfeksiyonu ve CIN2 lezyonlarının spontan gerileme olasılığı oldukça yüksektir (9).

2.7.2.3. Histolojik HSIL (CIN2) olgularında tedavinin ilerideki olası gebelik sonuçlarına olumsuz etkileri ile ilgili kaygısı olan hastalarda yönetim:

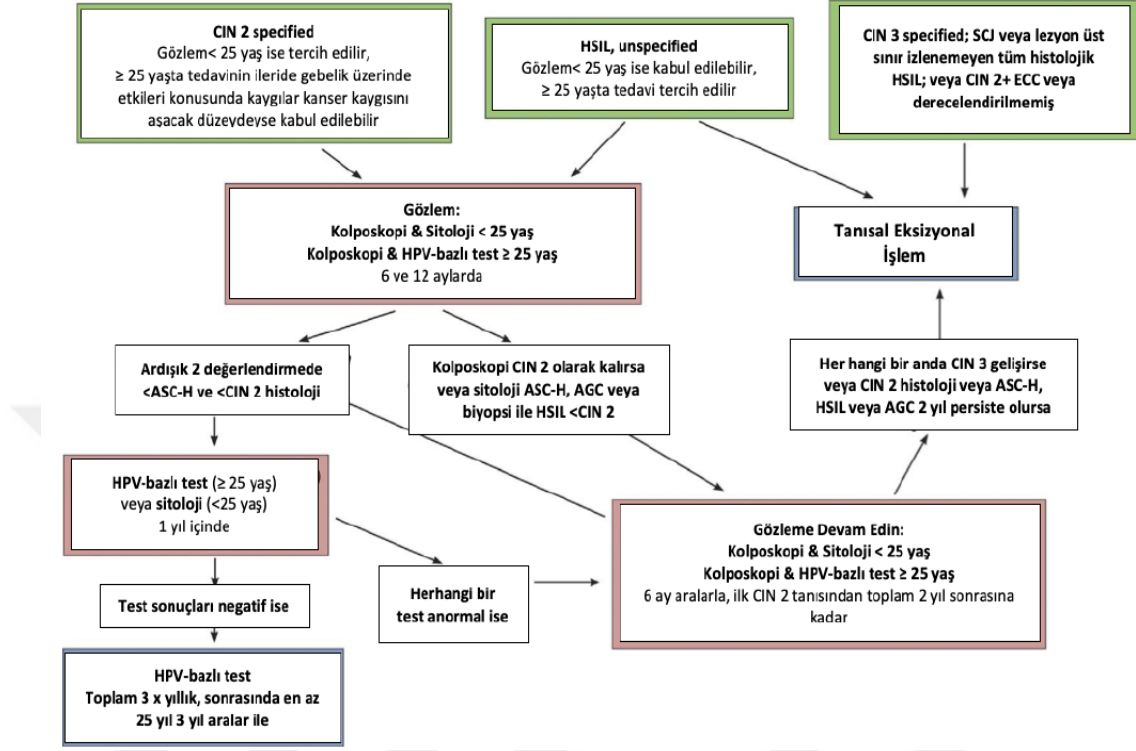
Yeterli kolposkopinin yapıldığı, endoservikal kanalda CIN2 ve üzeri lezyonun olmadığı ya da derecelenmemiş CIN tespit edilmediği durumlarda gözlem tercih edilebilir (9).

25 yaş ve üstü hastalarda takip protokolü şu şekildedir: 6 ayda bir kolposkopi ve HPV bazlı test yapılır. Eğer ardışık iki testte sitoloji ASC-H'den daha düşük bir lezyon ve histoloji CIN2'den daha düşük bir lezyon saptanırsa, bir yıl sonra tekrar HPV bazlı test yapılması önerilir. Ardışık üç test normal sonuç verirse, takip aralığı 3 yıla uzatılır ve hastanın 25 yıl boyunca takibe devam edilir (9).

25 yaş altındaki hastalarda ise takip protokolü şu şekildedir: 6 ay ara ile kolposkopi ve sitoloji yapılır. Eğer ardışık iki testte sitoloji ASC-H'den daha düşük bir lezyon ve histoloji CIN2'den daha düşük bir lezyon saptanırsa, bir yıl sonra tekrar sitoloji ile değerlendirme yapılması önerilir. Ardışık üç test normal sonuç verirse, takip aralığı 3 yıla uzatılır ve hastanın 25 yıl boyunca takibe devam edilir (9).

CIN2 lezyonunun iki yıl boyunca persiste etmesi durumunda tedavi önerilir

(9).



Şekil 6: Histolojik HSIL (CIN2) olgularında tedavinin ilerideki olası gebelik sonuçlarına olumsuz etkileri ile ilgili kaygısı olan hastalarda yönetim

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza, 2020-2024 yılları arasında S.B.Ü Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniklerine başvurarak kolposkopik biyopsi yapılan ve servikal biyopsi patoloji sonucu HSIL saptanan ve/veya kolposkopi esnasında alınan ECC patoloji sonucu HSIL saptanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, özgeçmişleri ve patoloji sonuçları (HPV, kolposkopik biyopsi, konizasyon/LEEP, ECC ve smear) hastane kayıt sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı ve kayıt altına alındı. Hastaların invaziv karsinom saptanması ve/veya eksizyonel prosedürler sonucunda cerrahi sınır pozitifliğinde etkili faktörlerin araştırılması planlandı.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 1- Hastanemizde kolposkopik biyopsi yapılan hastalar
- 2- Kolposkopik biyopsi sonucu HSIL olması sebebiyle eksizyonel cerrahi prosedür uygulanan hastalar
- 3- Hastaların 21 yaş üstünde olması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1- Dış merkezde kolposkopik biyopsi yapılan hastalar.
- 2- Kolposkopik biyopsi sonucu HSIL olmasına rağmen hastanemiz bünyesinde eksizyonel cerrahi prosedür uygulanmayan hastalar
- 3- Gebe hastalar
- 4- İmmüsuprese hastalar
- 5- 21 yaş altı hastalar

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri analizleri SPSS 29.0.1 (New York, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler için iki grubun ortalamalarını karşılaştırmak üzere Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamalarını karşılaştırmak için ise Kruskal-Wallis testi

kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın Rho korelasyon katsayısı ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Bulgular, ortalama $\pm$ standart sapma formatında sunulmuştur. Değişkenler arasındaki korelasyonlar, verilerin dağılımına bağlı olarak Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile ifade edilmiştir. Sonuçlar, $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza servikal biyopsi sonucu ve/veya kolposkopi esnasında alınan endoservikal küretaj patoloji sonucu HSIL olan 636 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 419 hastaya eksizyonel cerrahi prosedür uygulanmış olup, uygulanmayan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $37,74 \pm 9,14$ saptandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değeri $28,4 \pm 6,22$ saptandı. İlk cinsel ilişki yaşı $20,23 \pm 2,67$ idi. Hastaların 311'i (%74,2) premenopazal, 108 hasta (%25,8) ise postmenopozal dönemde idi. Hastaların 190'ında (% 45,3) sigara kullanma öyküsü mevcuttu.

Hastaların geriye yönelik taramasında 419 hastadan 396'sında HPV sonucuna ulaşılabilirken 23 hastada HPV sonucuna ulaşamadı. 396 hastanın 383'ünde (96,7) HPV pozitifliği saptanmış olup 13 hastada (%3,3) HPV negatif saptanmıştır. Hastaların 214'ünde (%55) HPV 16 pozitifliği, 47'sinde (%12) HPV 18 pozitifliği, 296'sında (%77) diğer yüksek riskli HPV (HPV diğer) tiplerinin pozitif olduğu saptandı. İzole HPV diğer pozitifliği olan hasta sayısı 140 (%36) idi. HPV diğer pozitifliğine eşlik eden HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği bulunan hasta sayısı 156 (%41) saptandı. HPV diğer negatif iken HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği saptanan hasta sayısı 87 (%23) idi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların HPV pozitifliği ve alt tiplerinin dağılımları

HPV Tipi	Pozitif Hasta Sayısı (n)	Pozitif Hasta Yüzdesi (%)
HPV 16	214	%55
HPV 18	47	%12
HPV diğer	296	%77
HPV diğer pozitif, 16 ve 18 negatif	140	%36
HPV diğer pozitif ve HPV 16 ve/veya 18 pozitif	156	%41
HPV 16 ve/veya 18 pozitif, HPV diğer negatif	87	%23

Hastaların 406'sının smear sonucuna ulaşılabilirdi. Bunların 142'sinde (%35) malignite negatif saptandı. 109 hastada (%26,8) ASCUS, 51 hastada (%12,6) LSIL, 66 hastada (%16,3) ASC-H, 34 hastada (%8,4) HSIL ve 4 hastada (%1) AGC saptandı.

Hastaların tamamından kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi alınmış olup, toplam biyopsi sayılarının ortalaması $2,74 \pm 0,81$ olup bir hastadan en fazla 6 adet biyopsi alınmıştır. Hastalardan alınan toplam biyopsi sayılarının dağılımı ve HSIL patoloji sonucu gelen biyopsi sayılarının dağılımı tablo 2 ve tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Kolposkopi eşliğinde alınan biyopsi sayıları ve hastalara dağılımları

Biyopsi Sayısı	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
1	17	4,1
2	146	34,8
3	190	45,3
4	62	14,8
5	2	0,5
6	2	0,5
Toplam	419	100

Tablo 3: Hastaların HSIL olarak sonuçlanan biyopsi sayıları ve dağılımları

HSIL Olarak Sonuçlanan Servikal Biyopsi Sayısı	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
0*	19	4,5
1	241	57,5
2	99	23,6
3	49	11,8
4	11	2,6

(* 19 hastanın servikal biyopsi sonucu HSIL olmayıp, kolposkopi sırasında alınan ECC sonucu HSIL olduğu için çalışmaya dahil edildi.)

Hastaların kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, 8 hastada (%1,9) malignite izlenmemiştir. Hastaların 10'unda (%2,4) CIN1, 238'nde (%56,8) CIN2 ve 163'inde (%38,9) CIN3 saptanmıştır (Tablo 4). Ayrıca 37 hastada (%8,8) glandüler tutulum saptanmıştır.

Tablo 4: Hastaların kolposkopi eşliğinde alınan serviks biyopsilerinin patoloji sonuçları ve dağılımları

Serviks Biyopsi Sonucu	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Negatif	8	1,9
CIN1	10	2,4
CIN2	238	56,8
CIN3	163	38,9

Hastaların kolposkopi esnasında alınan endoservikal örneklerinin patoloji sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %7'sinden alınan örnek tanısal değildi. Hastaların %67,5'inde malignite izlenmemiştir. Hastaların %5,1'inde CIN1, %11,3 CIN2, %9,1'inde CIN3 saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Kolposkopi sırasında alınan ECC patoloji sonuçları ve dağılımları

Endoservikal Küretaj Patoloji	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Negatif	280	67,5
Tanısal Olmayan	29	7,0
CIN1	21	5,1
CIN2	47	11,3
CIN3	38	9,1

Hastaların eksizyonel cerrahi prosedür sonrası eksize edilen serviks dokusunun patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 30 (%7,2) hastada malignite izlenmemiştir. 79 (%18,9) hastada CIN1, 155 (%37,0) hastada CIN2, 144 (%34,4) hastada CIN3 izlenmiştir. Ayrıca 10 (%2,4) hastada SCC ve 1 (%0,2) hastada AIS saptanmıştır (Tablo 6). Ayrıca 82 (%19,6) hastada glandüler tutulum saptanmıştır.

Tablo 6: Eksizyonel Cerrahi Prosedür ile Eksize Edilen Serviks Dokusunun Patoloji Sonuçları ve Dağılımları

Eksizyonel Cerrahi Prosedür Patoloji Sonuçları	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Negatif	30	7,2
CIN1	79	18,8
CIN2	155	37,0
CIN3	144	34,4
SCC	10	2,4
AIS	1	0,2

Hastaların eksizyonel cerrahi prosedür sonrası yapılan ECC patoloji sonuçları incelendiğinde ECC materyallerinin %3,3'ü tanısal değildi. Hastaların %90,2'sinde malignite izlenmemiştir. Hastaların %2,3'ünde CIN1, %2,5'inde CIN2, %1,5'inde CIN3 ve %0,3'ünde SCC saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Eksizyonel Cerrahi Prosedür Sonrası Yapılan ECC Patoloji Sonuçları ve Dağılımları

Eksizyonel Cerrahi Prosedür Sonrası Yapılan ECC Patoloji Sonuçları	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
Negatif	360	90,2
Tanısal Değil	13	3,3
CIN1	9	2,2
CIN2	10	2,5
CIN3	6	1,5
SCC	1	0,3

Eksizyonel cerrahi prosedür ile çıkarılan serviks dokularının boyutları incelendiğinde kalınlık median değeri 1cm (min:0,1cm-max 4cm), çap median değeri 2,5cm (min:0,8cm-max:5cm) saptanmıştır.

Hastaların eksizyonel cerrahi prosedür patoloji sonuçları incelendiğinde 117 (%27,9) hastada cerrahi sınır pozitif, 302 (%72,1) hastada cerrahi sınır negatif

saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitif saptanan hastaların 82'sinde ektoservikal cerrahi sınır pozitifliği, 35'inde endoservikal cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır.

4.1. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cerrahi sınır pozitif ve negatif hasta gruplarının yaşları kıyaslandığında, yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin arttığı saptanmıştır (p:0,037).

Hastaların eksizyonel cerrahi prosedür sonrası, cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen faktörler değerlendirildi. Smear sonuçları ile cerrahi sınır pozitifliği karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,83). HPV sonuçları ile cerrahi sınır kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: HPV Tipleri ve Cerrahi Sınır Pozitifliğinin Ki-Kare Yöntemi İle Kıyaslanması

HPV Tipi	Cerrahi Sınır Pozitif Hasta Sayısı (n)	Cerrahi Sınır Negatif Hasta Sayısı (n)	p
HPV 16	60	154	0,621
HPV 18	10	37	0,442
HPV diğer	87	209	0,067
HPV diğer pozitif, 16 ve 18 negatif	42	98	0,323
HPV diğer pozitif ve HPV 16 ve/veya 18 pozitif	45	111	0,509
HPV 16 ve/veya 18 pozitif, HPV diğer negatif	19	68	0,273

Kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsi sonuçları cerrahi sınır pozitifliği ile kıyaslandığında CIN3 ile CIN2 arasında CIN3 lehine anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Kolposkopi sırasında alınan ECC patoloji sonuçları ile cerrahi sınır pozitifliği kıyaslandığında, CIN3 pozitifliği malignite negatif saptanan hasta grubuna kıyasla anlamlı saptanmıştır (p<0,001). Servikal biyopsi materyalinde AIS varlığı ve

glandüler tutulum cerrahi sınır pozitifliği açısından anlamsız saptanmıştır (sırasıyla $p:0,580$, $p:0,11$). Kolposkopi sırasında alınan biyopsi sayıları ile cerrahi sınır pozitifliği değerlendirildiğinde, toplam biyopsi sayısı ve HSIL biyopsi sayısı cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p:0,041$, $p<0,001$). LSIL biyopsi sayısı ve transformasyon zon görülmeyen biyopsi sayısı cerrahi sınır pozitifliği ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,514$, $p:0,530$).

Cerrahi sınır pozitif ve negatif hasta gruplarının eksizyonel cerrahi prosedür sırasında çıkarılan servikal dokularının çapları kıyaslandığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,783$). Yine iki grubun eksizyonel cerrahi prosedür sırasında çıkarılan servikal dokularının kalınlığı kıyaslandığında, doku kalınlığı azaldıkça cerrahi sınır pozitifliğinin arttığı saptanmıştır ($p:0,04$).

Cerrahi sınır pozitif ve negatif hasta grupları vajinal doğum sayıları açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,197$).

Eksizyonel cerrahi prosedür sırasında elde edilen servikal dokuda glandüler tutulum varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

4.2. İNVAZİV KANSER SAPTANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının yaşları değerlendirildiğinde, invaziv kanser saptanan hastalarda yaş anlamlı yüksek saptandı ($p:0,0006$).

İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının smear sonuçları değerlendirildiğinde, smear sonucu ASC-H ve AGC olan hasta gruplarında invaziv kanser saptanması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının HPV sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: HPV Tipi ve İnvaziv Kanser Saptanma İlişkisi

HPV Tipi	SCC Saptanan	SCC Saptanmayan	p
HPV 16	8	205	0,116
HPV 18	1	46	1
HPV diğer	6	289	0,281
HPV diğer pozitif, 16 ve 18 negatif	1	139	0,105
HPV diğer pozitif ve HPV 16 ve/veya 18 pozitif	5	150	0,523
HPV 16 ve/veya 18 pozitif, HPV diğer negatif	4	83	0,237

İnvaziv kanser saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının kolposkopi sırasında alınan toplam biyopsi sayıları değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0,222). Yine iki grubun HSIL olarak sonuçlanan biyopsi sayıları değerlendirildiğinde, invaziv kanser saptanan grupta HSIL biyopsi sayısı anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,041). Bu grupların LSIL saptanan biyopsi sayıları ve transformasyon zon görülmeyen biyopsi sayıları kıyaslandığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p:0,807, p:0,707). Yine bu biyopsilerde glandüler tutulum olması ile invaziv kanser saptanması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,219). Kolposkopi sırasında alınan ECC sonuçları ile invaziv kanser saptanması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ECC sonucu CIN3 olan hasta grubunda CIN2 olan hasta grubuna kıyasla invaziv kanser saptanması anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

5.TARTIŞMA

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın dördüncü kanser türüdür ve her yıl yaklaşık 570.000 yeni vaka teşhis edilmektedir (55). Bu kanser türü, çoğunlukla HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve erken evrelerde genellikle belirti vermemektedir (56). Pap smear ve HPV testleri gibi tarama yöntemleri sayesinde erken teşhis edilebilmekte ve tedavi edilebilirliği artmaktadır (2). Aşılama programları ile HPV enfeksiyonlarının önlenmesi, serviks kanseri insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (57). Bu çalışmamızda kolposkopik biyopsi sonucu HSIL gelen hastalarda eksizyonel cerrahi prosedür sonrası cerrahi sınır pozitifliği ve invaziv kanser saptanmasını etkileyen faktörleri araştırdık.

Literatürde serviksin premalign lezyonlarına yönelik yapılan eksizyonel cerrahi girişim sonrası cerrahi sınır pozitifliği insidansı değişkenlik göstermektedir. Dinh ve arkadaşlarının LEEP kullanılan hastaları dahil ettiği bir çalışmada, cerrahi sınır pozitifliği oranı %27,6'dır (58). Konizasyon uygulanan hastaların dahil edildiği bir çalışmada cerrahi sınır pozitifliği %40,2 bulunmuştur (59). Ayas ve arkadaşlarının yaptığı, konizasyon yapılan 252 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 35 (%13,8) hastada cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır(60). Ulrich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, cerrahi konizasyon işlemini uygulayan kişilerin tecrübesi arttıkça daha az cerrahi sınır pozitifliği görüldüğünü saptanmıştır(61). Bizim çalışmamızda hastaların %27,9'unda cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamıza hem LEEP hem konizasyon yapılan hastalar dahil edilmiş olup, cerrahi sınır pozitifliği insidansı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Literatür verileri incelendiğinde yaş ve cerrahi sınır pozitifliği ilişkisini gösteren çalışmalar mevcutsa da birtakım çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir. Öz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 315 eksizyonel cerrahi prosedür uygulanan hasta dahil edilmiş olup, cerrahi sınır pozitifliği saptanan hastaların yaş ortalaması 43,5 ve saptanmayan hastaların yaş ortalaması 39,3 saptanmıştır (62). Aynı çalışmada cerrahi sınır pozitifliği saptanan hasta grubu ile cerrahi sınır pozitifliği saptanmayan hastaların yaşları kıyaslandığında, iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (62). Kliemann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan cerrahi sınır pozitifliği saptanan hastaların yaş ortalaması 37,7, saptanmayan hastaların yaş ortalaması 37,6 saptanmış

olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (59). Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliği saptanması riskinin arttığı saptanmıştır (63). Cong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliği riskinin arttığı gösterilmiştir(64). Mosseri ve arkadaşlarının lazer eksizyon veya LEEP uygulanan hastaları değerlendirdiği çalışmalarında, yaş ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitif ve negatif hasta gruplarının yaşları kıyaslandığında, yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin arttığı saptanmıştır (p:0,037). Bu veri, eksizyonel cerrahi prosedür uygulanan hastalarda ileri yaş varlığının cerrahi sınır pozitifliğine etki eden bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde, konizasyon yüksekliği ve çapının cerrahi sınır pozitifliğini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Öz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konizasyon yüksekliği arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin azaldığı gösterilmiştir ancak konizasyon çapı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunamamıştır(62). Ayrıca aynı çalışmada 21mm ve üzerindeki konizasyon yüksekliğinin cerrahi sınır negatifliği elde etmede %93 sensitivite ve %71 spesifite sağladığı bulundu(62). Kliemann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cerrahi sınır negatifliği saptanan hastalarda konizasyon yüksekliği anlamlı yüksek bulunmuştur(59). Mosseri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LEEP ve laser eksizyon uygulanan hastalarda çıkarılan materyalin hem çapı hem de derinliği ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda konizasyon yüksekliği arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır (p:0,04) ancak konizasyon çapı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır (p:0,783). Çalışmamıza göre konizasyon yüksekliği cerrahi sınır pozitifliğini etkileyen bir faktör olarak görülmektedir.

Durmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada smear sonuçlarında HSIL saptanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin daha sık görüldüğü saptanmıştır(65). Cong ve arkadaşlarının 618 LEEP işlemi uygulanan hastada yaptığı çalışmada, servikal sitolojide HSIL saptanan hastalarda internal sınırdaki cerrahi sınır pozitifliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Alukal ve arkadaşlarının LEEP uygulanan 158 hastada yaptığı çalışmada servikal sitolojide HSIL saptanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(66). Mosseri ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, operasyon öncesi alınan servikal sitoloji ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda smear sonuçları ile cerrahi sınır pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır (p:0,83). Literatürdeki bu farklılık, çalışma popülasyonlarımızdaki demografik ve klinik özelliklerin yanı sıra cerrahi tekniklerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca, çalışmamızın örneklem büyüklüğü bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.

HPV pozitifliği ve cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, Durmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HPV pozitifliği ve cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır(65). Purut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da HPV pozitifliği ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(67). Bizim çalışmamızda da HPV pozitiflikleri 6 ayrı grupta incelendi: HPV 16 pozitifliği, HPV 18 pozitifliği, diğer yüksek riskli HPV tiplerinin pozitifliği, HPV16 ve/veya 18 pozitif iken HPV diğer negatif, HPV 16 ve/veya 18 pozitif ve HPV diğer pozitif, HPV diğer pozitif ve HPV 16 ve 18 negatif. Bu grupların hiçbirinde cerrahi sınır pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Alukal ve arkadaşlarının LEEP uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada, ECC’de endoservikal kanal tutulumun olması pozitif cerrahi sınır ile ilişkili bulunmuştur(66). Purut ve arkadaşlarının konizasyon uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada cerrahi sınır pozitif olan hasta grubunda, cerrahi sınır negatif olan hasta grubuna kıyasla endoservikal kanal tutulumu açısından istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kolposkopi sırasında alınan ECC materyalinde HSIL patoloji saptanması, eksizyonel cerrahi prosedür sonrası cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda olmayan hastalara kıyasla daha fazla idi (p:0,0006). Literatürdeki bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda endoservikal kanal tutulumu ile cerrahi sınır pozitifliği arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında endoservikal glandüler tutulum saptanması ile servikal biyopside HSIL patoloji saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir(68–70). Srijarusith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endoservikal glandüler tutulum varlığının olması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(71). Durmuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endoservikal glandüler tutulum saptanması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (65). Literatürde glandüler tutulum varlığı ile biyopside HSIL patoloji olması arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma olsa da glandüler tutulum ile cerrahi sınır pozitifliğini irdeleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda kolposkopi esnasında alınan biyopside gladüler tutulum olması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0,219) ancak eksizyonel cerrahi prosedür ile çıkartılan materyalde glandüler tutulum olması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,001). Bu sonuçlar, glandüler tutulumun cerrahi sınır pozitifliği üzerindeki potansiyel etkisini vurgulamaktadır. Çalışmamızda kolposkopi biyopsisi sonuçlarının eksizyonel cerrahi materyallerle uyumsuzluk göstermesi, biyopsi yöntemlerinin ve değerlendirme kriterlerinin farklılıklarından kaynaklanabilir. Daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Cong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada operasyon öncesi yapılan servikal biyopside patoloji saptanması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (64). Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif alınan servikal biyopside HSIL patoloji ve servikal kanser saptanan hastalar ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.(63) Bizim çalışmamızda operasyon öncesi alınan servikal biyopsi sonucunun CIN3 olarak saptanması, CIN2'ye kıyasla daha çok cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler, CIN3 lezyonlarının cerrahi sınırlarda pozitiflik olasılığının CIN2 lezyonlarına göre belirgin derecede yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Kolposkopi esnasında alınan servikal biyopsi materyallerinde HSIL olarak sonuçlanan lezyonların sayısı arttıkça, cerrahi sınır pozitifliği riskinin arttığına yönelik çalışmalar mevcuttur(62,65). Bizim çalışmamızda da HSIL biyopsi sayısı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,000092). Ayrıca alınan toplam biyopsi sayısı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p:0,041). Mevcut verilerimiz literatür ile uyumlu görünmektedir. Sonuç olarak, kolposkopi esnasında alınan servikal biyopsi materyallerinde HSIL lezyonlarının sayısının artması, cerrahi sınır pozitifliği riskini artırmakta olup, bu durum klinik uygulamalarda dikkate alınmalıdır.

Serviksin premalign lezyonların tedavisi için uygulanan eksizyonel cerrahi prosedürler ile invaziv servikal kanser saptanabilmektedir (72). Wright ve arkadaşları özellikle ileri evre CIN (CIN II ve CIN III) tanısı almış hastalarda servikal kanser saptanma ihtimalinin yüksek olabileceğini göstermiştir (73).

Literatür tarandığında, eksizyonel cerrahi prosedür sonrası çıkartılan servikal materyalin patolojisinde SCC görülme insidansı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Öz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SCC görülme insidansının %2,5 civarında olduğu belirtilmiştir (62). Cong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCC görülme insidansı %0,6 olarak belirtilmiş olup, adenokarsinom görülme insidansı da %0,2 olarak belirtilmiştir (64). Alukal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SCC görülme insidansı %14,1 olarak belirtilmiştir (66). Bizim çalışmamızda 419 hastanın 10'unda (%2,3) SCC saptanmıştır. 2 hastada SCC'ye eşlik eden AIS mevcuttur.

İnvaziv kanser saptanan hastaların yaş median değeri Samaila ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 46 olarak, Reimers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 49 olarak ve Halle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 45 olarak belirtilmiştir (74–76). Bizim çalışmamızda da SCC saptanan hastaların median yaşı 45 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki SCC yaş median değeri diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Shyu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üzerinde SCC görülme riskinin arttığı belirtilirken, Low ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş arttıkça SCC görülme insidansının arttığı belirtilmiştir (77,78). Bizim çalışmamızda servikal kanser görülen ve görülmeyen grup kıyaslandığında, servikal kanser görülen grupta yaşın belirgin yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,002$). Bu bulgular bize SCC saptanma riski için ileri yaşın bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Kolposkopi esnasında alınan servikal biyopsi sayısı arttıkça, prekanseröz patoloji tespit etme ve dolayısıyla SCC saptanma ihtimalinin arttığı bilinmektedir. Wentzensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tek biyopside HSIL tespit etme sensitivitesi %60,6 iken iki biyopside %85,6'ya üç biyopside %95,6'ya yükseldiği tespit edilmiştir (79). Bizim çalışmamızda alınan biyopsi sayısı ile, SCC saptanması arasında doğrudan bir ilişki saptanamamış ($p:0,222$) olsa da SCC saptanan hasta grubu ile saptanmayan hasta grubunun HSIL olarak sonuçlanan biyopsi sayısı kıyaslandığında, SCC saptanan hasta grubunda HSIL olarak sonuçlanan biyopsi sayısı belirgin yüksekti ($p:0,041$).

Bizim çalışmamızda HPV tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, eksizyonel cerrahi prosedürde invaziv kanser saptanması ihtimalini değiştirmediği saptanmıştır. Ancak invaziv kanser saptanan hasta grubu ile saptanmayan hasta grubu pap-smear sonucu açısından değerlendirildiğinde, invaziv kanser saptanan hasta grubunda yüksek riskli sitoloji sonucunun (HSIL, AGC ve ASC-H) saptanmayan hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, servikste premalign lezyon şüphesiyle eksizyonel cerrahi prosedür (LEEP ve soğuk bıçak konizasyon) uygulanan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği ve invaziv kanser saptanmasını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Bulgular, servikal biyopsi sonuçlarının ve hastaların demografik özelliklerinin cerrahi sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Cerrahi sınır pozitifliği oranı literatürle uyumlu olarak %27,9 bulunmuştur. Yaş, cerrahi sınır pozitifliği üzerinde etkili bir faktör olarak belirlenmiş ve yaş arttıkça cerrahi sınır pozitifliği riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca, konizasyon yüksekliği arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinin azaldığı görülmüştür. Smear sonuçları ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamış, ancak kolposkopi sırasında alınan ECC materyalinde HSIL patoloji saptanması cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur.

Endoservikal glandüler tutulumun cerrahi sınır pozitifliği üzerinde belirgin bir etkisi olduğu, ancak kolposkopi biyopsilerinde glandüler tutulum ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Cerrahi prosedür sonrası çıkartılan servikal dokularda glandüler tutulumun cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, biyopsi yöntemlerinin ve değerlendirme kriterlerinin farklılıklarından kaynaklanabilir ve daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

HSIL biyopsi sayısının artması, cerrahi sınır pozitifliği riskini artırmaktadır. Bu bulgu, klinik uygulamalarda dikkate alınmalı ve kolposkopi esnasında alınan biyopsi sayısının cerrahi sonuçlar üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

İnvaziv kanser saptanma oranı %2,3 olarak bulunmuş ve bu hastalarda yaş ortalamasının belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. İnvaziv kanser saptanan hastaların smear sonuçlarında yüksek riskli sitoloji (HSIL, AGC, ASC-H) daha sık görülmüştür.

Sonuç olarak, ileri yaş, konizasyon yüksekliği, kolposkopi sırasında alınan ECC patoloji sonucunun HSIL olması ve glandüler tutulum, cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili faktörlerdir. Ayrıca, smear sonuçlarının yüksek riskli sitoloji göstermesi, invaziv kanser saptanma riskini artırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020 Apr 1;112(2):229–32.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jun 12];8(2):e191. Available from: [/pmc/articles/PMC7025157/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031672/)
3. Akinyemiju TF. Socio-Economic and Health Access Determinants of Breast and Cervical Cancer Screening in Low-Income Countries: Analysis of the World Health Survey. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2024 Jun 14];7(11):e48834. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048834>
4. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. W.B. Saunders; 2019. p. 166–74.
5. Schiff M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S, Castle PE, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* [Internet]. 2007;8(370):890–907. Available from: www.thelancet.com
6. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. Vol. 32, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier; 2005. p. 7.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* [Internet]. 2007 Sep 8 [cited 2024 May 25];370(9590):890–907. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673607614160/fulltext>
8. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Jun 14];8(11):985–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK74480/>
9. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr 1;24(2):102–31.
10. Fish CR. Handbook of Colposcopy: Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier BV; 1990. p. 615.
11. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 May 30];21(4):223–9. Available from: https://journals.lww.com/jlgt/fulltext/2017/10000/asccp_colposcopy_standards_role_of_colposcopy.3.aspx
12. Jones HW. *Bailliere's Clinical Obstetrics & Gynaecology S*. Vol. 9. Baillière Tindall; 1995. 133–143 p.

13. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(5):641–51.
14. Bjerre B, Eliasson G, Linell F, Söderberg H, Sjöberg NO. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 May 15;125(2):143–52.
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 17, S1–S27 | 10.1097/LGT.0b013e318287d329. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 1];17:1–27. Available from: <https://sci-hub.se/10.1097/LGT.0b013e318287d329>
16. Leppert PC. Anatomy and Physiology of Cervical Ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(2):267–79.
17. Fadare O, Roma AA. Atlas of Uterin Pathology [Internet]. Vol. 1. Springer, Cham; 2019 [cited 2024 May 22]. 193–196 p. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-17931-1_8
18. Wilbanks GD, Richart RM. Postpartum cervix and its relation to cervical neoplasia. A colposcopic study. *Cancer*. 1966;19(2):273–6.
19. Berek DL. Berek and Novak Gynecology. 16th ed. Berek DL, editor. Stanford: Wolters Kluwer; 2019.
20. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. Vol. 28, *International Journal of Clinical Oncology*. Springer; 2023. p. 965–74.
21. Reijntjes B, Eising M, Kleppe M, Geuken E, Woolderink JM. The clinical relevance of excisional margins after large loop excision of the transformation zone for the persistence of cervical dysplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 May 25];163(1):140–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.14888>
22. Maru Y, Kawata A, Taguchi A, Ishii Y, Baba S, Mori M, et al. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 1;12(3).
23. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [Internet]. Vol. 17, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2013. Available from: <http://www.asccp.org/>
24. Zu Y, Ou Z, Wu D, Liu W, Liu L, Wu D, et al. Genetic characteristics of human papillomavirus type 16, 18, 52 and 58 in southern China. *Genomics*. 2021 Nov 1;113(6):3895–906.
25. Cheah P, Loo LM. Biology and pathological associations of the human papillomaviruses: a review. *Malaysian Journal Pathology*. 1998;20(1):66.
26. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. Vol. 98, *Cancer Science*. 2007. p. 1505–11.

27. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 1];103(1):21–4. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.ygyno.2006.07.019>
28. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Feb 12 [cited 2024 Jun 1];338(7):423–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199802123380703>
29. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 1];70(4):1–187. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7004a1.htm>
30. Mitra A, Tzefetas M, Lyons D, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med*. 2016;77(8):118–23.
31. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 May 28];24(2):102–31. Available from: https://journals.lww.com/jlgt/fulltext/2020/04000/2019_asccp_risk_based_management_consensus.3.aspx
32. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.178085002> [Internet]. 2012 Aug 8 [cited 2024 May 30];17(8):085002. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-17/issue-8/085002/Effects-of-acetic-acid-on-light-scattering-from-cells/10.1117/1.JBO.17.8.085002.full>
33. Wright TC, Massad ; L Stewart, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 1];11(4):201–22. Available from: www.asccp.org
34. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PPL, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2024 Jun 1];2017(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012847/full>
35. World Health Organisation. Comprehensive Cervical Cancer Control. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 1];151–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/>
36. Salcedo MP, Phoolcharoen N, Schmeler KM. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vagina, vulva): Etiology, Screening, Diagnosis, Management. *Comprehensive Gynecology*. 2022 Jan 1;637-647.e2.

37. Ppl MH, E P, A B, HO D. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
38. Soegaard Andersen E, Thorup K, Larsen G. The Results of Cryosurgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Vol. 30, GYNECOLOGIC ONCOLOGY. 1988.
39. Hemmingsson E, Stendahl U, Stensón S. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia with follow-up of five to eight years. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Jan 15;139(2):144–7.
40. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH. The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five, and ten years. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(2):268–73.
41. S.Berek J. Berek & Novak Jinekoloji. 16th ed. Yıldırım G, Türk VA, editors. 2021. 397–398 p.
42. Townsend DE. Cryosurgery for CIN. *Obstetrics & Gynecological Survey*. 1979;34(11):828–828.
43. Anderson MC, Hartley RB. Cervical Crypt Involvement By Intraepithealial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecological Survey*. 1979;34(11):852–3.
44. Whiteley PF, Oláh KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Experience with the low-voltage diathermy loop. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(5):1272–7.
45. Brockmeyer AD, Wright JD, Gao F, Powell MA. Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5 SPEC. ISS.):1379–81.
46. Kennedy AW, Belinson JL, Wirth S, Taylor J. The role of the loop electrosurgical excision procedure in the diagnosis and management of early invasive cervical cancer. Vol. 5, *Int J Gynecol Cancer*. 1995.
47. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. Vol. 132, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 266–71.
48. Baggish MS. A comparison between laser excisional conization and laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(1):39–44.
49. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A Randomized Prospective Study Comparing Three Techniques Of Conization: Cold Knife, Laser and LEEP. *Gynecol Oncol*. 1993;54(2):175–9.
50. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2017;72(8):494–9. Available from: www.obgynsurvey.com
51. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. Vol. 205, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. p. 19–27.
52. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for Frequent Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia-Grade 2. Vol. 113, *Obstet Gynecol*. 2009.
53. Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncology* [Internet]. 2008;9(5):404–6. Available from: <http://oncology.thelancet.com>

54. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];68(6):394–424. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
55. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 12];55(4):244. Available from: [/pmc/articles/PMC1769629/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11769629/)
56. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2024 Jun 12];394(10197):497. Available from: [/pmc/articles/PMC7316527/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316527/)
57. Dinh TA, Garcia MN, Waag IM, Dinh T V., Lucci III JA, Ramos T, et al. Conservative management of positive resection margins after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 1998;2(3):141–3.
58. Kliemann LM, Silva M, Reinheimer M, Rivoire WA, Capp E, Dos Reis R. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;165(2):342–6.
59. L U, S S, S A, N K, ARINKAN SA. Servikal Konizasyon Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği Olan ve Histerektomi Yapılan 252 Olgunun Değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 12];47(2):35–8. Available from: <http://search.yayin/detay/238652>
60. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: Does the level of gynecologist's training predict margin status? *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012 Jul;31(4):382–6.
61. Öz M, Çetinkaya N, Korkmaz E, Seçkin KD, Meydanlı MM, Güngör T. Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2016 Sep 1;17(3):159–62.
62. Sun Y, He Y, Zhuoma M, Hua Z, Sun Z, Jiang N, et al. Are “additional cuts” effective for positive margins in cervical conization? It varies according to the doctor. *World J Surg Oncol*. 2023 Dec 1;21(1).
63. Cong Q, Yu Y, Xie Y, Li Y, Sui L. Risk factors of LEEP margin positivity and optimal length of cervical conization in cervical intraepithelial neoplasia. *Front Oncol*. 2023;13.
64. Durmuş Y, Karalök A, Başaran D, Kamani MO, Boran N, Koç S, et al. Can we predict surgical margin positivity while performing cervical excisional procedures? *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2020 Jul 3;40(5):666–72.
65. Alukal AT, Rema P, Suchetha S, Dinesh D, Mathew A, Krishna KMJ, et al. Evaluation of Factors Affecting Margin Positivity and Persistent Disease After Leep for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2021 Aug 1;71(4):411–6.
66. Purut YE, Giray B, Akis S, Peker EK, Babayeva G, Kabaca C, et al. Effect of Human Papillomavirus Subtype on the Rate of Positive Surgical Margin After Cervical Conization. *Int J*

- Surg Pathol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jun 13];31(1):20–5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10668969221143460>
67. Nagi CS, Schlosshauer PW. Endocervical glandular involvement is associated with high-grade SIL. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):240–3.
 68. Kir G, Karabulut MH, Topal CS, Yilmaz MS. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion. Vol. 38, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2012. p. 1206–10.
 69. Kir G, Karabulut MH, Yilmaz MS, Topal CS, Gocmen A. Cytohistological correlation of endocervical gland involvement with high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Cytol*. 2012 Apr;29(2):121–4.
 70. Srijarusith N, Rodpenpear N. The Appropriate of Cone Depth in Loop Electrical Excision Procedure (LEEP) for Negative Pathological Margin from High Grade Precancerous Lesion of Cervix, Retrospective Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2022;23(2):659–64.
 71. Paula Carvalho J, Marino Carvalho F, Maciel Pincerato K, Gay Pereyra EA. Conization, Frozen Section Examination, And Planned Hysterectomy In The Treatment Of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001;56(6):169–72.
 72. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2024 Jun 13];197(4):346–55. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937807009301/fulltext>
 73. Halle MK, Ojesina AI, Engerud H, Woie K, Tangen IL, Holst F, et al. Clinicopathologic and molecular markers in cervical carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Oct 1;217(4):432.e1-432.e17.
 74. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2009 Mar;18(3):792–800.
 75. Moa S, Ag A, AO K. Evaluation Of Cervical Punch Biopsy In The Diagnosis Of Cervical Cancer. *Highland Medical Research Journal*. 2008;5(1):33–7.
 76. Low EL, Simon AE, Lyons J, Romney-Alexander D, Waller J. What do British women know about cervical cancer symptoms and risk factors? *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(16):3001–8.
 77. Shyu IL, Hu LY, Chen YJ, Wang PH, Huang BS. Risk factors for developing depression in women with cervical cancer: A nationwide population-based study in Taiwan. *Int J Womens Health*. 2019;11:135–41.
 78. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple Biopsies and Detection of Cervical Cancer Precursors at Colposcopy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Jun 13];33(1):83. Available from: [/pmc/articles/PMC4268255/](http://pmc/articles/PMC4268255/)
 79. Aynaci G, Gusku Z. Awareness of HPV and HPV vaccination in undergraduate students in the north west region of Turkey: Near future outlook. *J Infect Dev Ctries*. 2019 Jun 1;13(6):516–25.

80. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 28];70(5):321–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>

