



T.C. SAğLIK BAKANLIėI
ANTALYA
İL SAğLIK MüDüRLüėü
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

PATOLOJİ

**SERVİKOVAJİNAL YAYMALARDA ATİPİK GLANDÜLER
KATEGORİSİNDE TANI ALAN HASTALARIN
SİTO-HİSTOLOJİK KORELASYONU VE HUMAN PAPİLLOMA
VİRÜS POZİTİFLİK DURUMU: 10 YILLIK DENEYİMİMİZ**

Dr. Fatoş Tuğçe ÖZBARAN ÇATLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2024



T.C. SAğLIK BAKANLIėI
ANTALYA
İL SAğLIK MüDüRLüėü
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

PATOLOJİ

**SERVİKOVAJİNAL YAYMALARDA ATİPİK GLANDÜLER
KATEGORİSİNDE TANI ALAN HASTALARIN
SİTO-HİSTOLOJİK KORELASYONU VE HUMAN PAPİLLOMA
VİRÜS POZİTİFLİK DURUMU: 10 YILLIK DENEYİMİMİZ**

Dr. Fatoş Tuėe Özbaran ath

Doç. Dr. Canan SADULLAHOğLU
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	11
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.EMRİYOLOJİ	2
2.2.ANATOMİ VE HİSTOPATOLOJİ	2
2.3. UTERİN SERVİKS KANSERLERİ	3
2.4. ENDOMETRİAL KANSERLER	4
2.5. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS	5
2.5.1. Genom Yapısı ve Servikal Karsinogenez	5
2.6. SERVİKAL SİTOLOJİ TARAMA YÖNTEMLERİ	8
2.6.1. Servikal Smear Tarama Yöntemi	9
2.6.2. HPV tarama testleri	20
2.6.3. HPV Aşı	22
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇLAR	39
7.KAYNAKLAR	40
8.ÖZGEÇMİŞ	48
9.EKLER	49

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, çalışmanın her aşamasında yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımla ilgilenen tez hocam Doç. Dr. Canan SADULLAHOĞLU' na;

Asistanlık sürem boyunca değerli katkılarından dolayı başta S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji İdari Sorumlusu Doç. Dr. Arsenal SEZGİN ALİKANOĞLU ve Patoloji Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Dinç SÜREN olmak üzere tüm hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala asistan olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma;

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen eğitim sürecimde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakârlık ve özveriyi gösteren, hayatımın her anında yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime;

Ve desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Mutlu ve biricik oğlum Batuhan' a tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Fatoş Tuğçe ÖZBARAN ÇATLI

ANTALYA/2024

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGH: Atipik Glandüler Hücre

AİS: Adenokarsinoma İn Situ

AK: Adenokarsinom

ASC-H: Atipik Skuamöz Hücre-Yüksek Dereceli Skuamöz Lezyon Dışlanamaz (Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion)

ASCCP: Amerikan Kolokoskopi ve Servikal Patoloji Derneği (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology)

ASC-US: Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücre (Atypical squamous cells of undetermined significance)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E: Erken Bölge

E6-AP: E6 bağımlı Protein

EAI: Endoservikal adenokarsinoma in situ (EAI)

EİN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi

HPV: Human Papilloma Virus

hrHPV: Yüksek Riskli Human Papilloma Virus (High-risk Human Papillomavirus)

HSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (High-grade squamous intraepithelial lesion)

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer)

L: Latent Bölge

LCR: Uzun Kontrol Bölgesi (Long Control Region)

LSIL: Düşük Dereceli Skuamöz İnterepitelyal Lezyon (Low-grade squamous intraepithelial lesion)

NILM: İnterepitelyal Lezyon ve Malignite Negatif (Negative for intraepithelial lesion or malignancy)

NOS: Sınıflandırılmayan (Not otherwise specified)

RB: Retinoblastom

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SKB: Skuamo-kolumnar Birleşke



TABLÖLAR

Tablo 1: Servikovajinal sitoloji için Bethesda 2014 sınıflandırma sistemi	13
Tablo 2 Endoservikal ve endometrial adenokarsinom sitomorfolojik özellikleri	19
Tablo 3 Hastaların yaş aralığı, smear, histopatolojik ve HPV test sonuçları	25
Tablo 4 Sitolojik olarak AGH-NOS ve AGH-NL olan hastalarda neoplastik lezyon varlığı	26
Tablo 5 Histolojik tanı ve hrHPV pozitifliği	27
Tablo 6 Yaş aralığı ve yüksek riskli HPV pozitifliği	27
Tablo 7 Sitolojik tanı gruplarına göre yüksek riskli HPV ile Histolojik tanıların karşılaştırılması.....	29
Tablo 8 Yaş gruplarına göre yüksek riskli HPV ile Histolojik tanıların karşılaştırılması	29
Tablo 9 HPV pozitif 23 hastada sık izlenen HPV genotipleri.	30
Tablo 10 HPV genotip sayısı ve neoplastik lezyon gelişim sıklığı	30
Tablo 11 Yüksek riskli HPV saptanan servikal skuamöz ve glandüler neoplazili hastalarda izlenen HPV genotipleri	31

ŞEKİLLER

Şekil 1. E6 ve E7 proteinleri Fonksiyonları (18)	7
Şekil 2: Genel hatları ile HPV'nin hayat döngüsü (10).	8
Şekil 3. 3a ve 3b. Serviksin skuamöz ve endoservikal hücreleri (27).	12
Şekil 4a ve b: Servikal smear endometrial ve metaplastik hücreler (27).....	12
Şekil 5: Atipik glandüler hücreler kategorisininin tedavi yönetimi	15
Şekil 6: Atipik endometrial hücreler, NOS A.Nükleol belirginliği gösteren küçük hücre grupları (atipik endometrial hiperplazi/EİN) B. İntermediete hücre nükleusunun yaklaşık iki katı büyüklüğüne sahip kalabalık hücre grubu (İyi differansiye endometrioid adenokarsinom)(31).	16
Şekil 7 A. Atipik endoservikal hücreler, NOS, B.Atipik endoservikal hücreler-NL (31).	17
Şekil 8 A. Tüysü görünüm oluşturan endosevikal hücre grupları. B.Oval nükleuslu geniş sitoplazmalı HSIL hücresi ve hiperkromatik elonge nükleuslu dar sitoplazmalı adenokarsinoma in situ hücreleri (31).....	18
Şekil 9 A. Adenokarsinom, NOS: Berrak hücreli karsinom, vakuolize sitoplazmalı tümör hücreleri. B.Papilla benzeri yapı oluşturan pleomorfik nükleuslu tümör hücreleri (31).	19
Şekil 10 Serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma (40).....	22

ÖZET

Amaç: Atipik glandüler hücreler (AGH) olarak raporlanan ve yüksek riskli Human Papilloma Virus (HPV) testi uygulanan olgularda sito-histolojik korelasyon, HPV pozitiflik oranı ve sık izlenen yüksek riskli Human Papilloma Virus (hrHPV) alt tiplerininin saptanması.

Gereç ve Yöntem: 2014 Ocak-2023 Aralık yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Surepath sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulanan 53325 hastanın Bethesda 2014 sistemine göre değerlendirilen Pap (Papanicolaou) smear test sonuçları retrospektif olarak incelendi. AGH tanısı alan 377 hastanın histolojik tanısı ve yüksek riskli HPV testi Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular System) ile 14 adet hrHPV DNA Genotipleri (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) incelenen 171 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, yaşları, smear, histopatolojik ve HPV sonuçları ile yüksek riskli HPV pozitif olguların HPV alt tipleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 171 olgunun yaşları 21 ile 82 arasında değişmekteydi. Olguların yaş ortalaması 49.53 ± 11.05 'tir. Hastaların %2,3'ü 30 yaş altında, %52,7'si 30-49 yaş arasında ve %45'ü ise 50 yaş üzerindedir. Hastaların %22,2'si (n=38) normal, %39,2'si (n=67) benign, %3,5'i (n=6) LSIL, %6,4'ü (n=11) HSIL, %1,8'i (n=3) endometrial hiperplazi, %0,6'sı (n=1) EIN, %5,8'i (n=10) servikal glandüler neoplazi (servikal adenokarsinom), %1,8'i (n=3) skuamöz hücreli karsinom ve %18,7'si (n=32) endometrial adenokarsinom histolojik tanısını almıştır. Hastaların %86,5'i (n=148) HPV negatif, %13,5'i (n=23) HPV pozitiftir. AGH-NOS ve AGH-NL tanılı hastalarda neoplastik olmayan ve neoplastik lezyon saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Yüksek riskli HPV saptanan olgularda servikal skuamöz ve glandüler neoplazi saptanma oranı neoplastik gelişim izlenmeyen ve endometrial neoplazi saptanan gruba göre daha yüksek olarak bulundu. İstatistiksel olarak yaş grupları ve hrHPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,54$).

Sonuç: AGH tanısı smear testlerinin %1'inden azında görülen nadir bir patolojidir. Çalışmamız bulguları ile ; AGH-NL kategorisinde tanı alan hastaların ileri incelemeler sonucunda malign/premalign lezyonlar tespit edilme olasılığının yüksek olduğu, HPV negatif ve 50 yaşından büyük kadınlarda endometrial patolojiler açısından daha dikkatli olunması gerektiği özellikle 30 yaşından küçük hastalarda benign ve normal bulgulara daha sık rastlanıldığı, AGH kategorisinde tanı alan hastaların %50 den fazlasını normal ve benign lezyonlar oluştursa da yüksek riskli hastaların özellikle endometrial patolojiler açısından ileri incelemelere yönlendirilmesi gerektiği yorumu yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Atipik Glandüler Hücre, Pap-Smear, Human Papilloma Virus

ABSTRACT

Objective: To determine the cyto-histological correlation, human papilloma virus (HPV) positivity rate, and commonly observed HPV subtypes in cases reported as atypical glandular cells (AGC) and tested for high-risk HPV.

Materials and Methods: The Pap (Papanicolaou) smear results of 53,325 patients, who underwent SurePath liquid-based cytology between 2015 and 2023 at the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital, were retrospectively analyzed according to the Bethesda 2014 system. Out of these, 377 patients diagnosed with AGH were further examined; the histological diagnosis and high-risk HPV testing were conducted using the Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular System), which analyzed 14 high-risk HPV DNA genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68). A total of 171 patients were included in the study. The ages, smear, histopathological, and HPV results, as well as the HPV subtypes in high-risk HPV positive cases, were recorded.

Result: The ages of the 171 subjects included in the study ranged from 21 to 82, with a mean age of 49.53 ± 11.05 . Among these, 2.3% were under 30 years old, 52.7% were between 30 and 49 years old, and 45% were over 50 years old. Histologically, 22.2% (n=38) were diagnosed as normal, 39.2% (n=67) as benign, 3.5% (n=6) as LSIL, 6.4% (n=11) as HSIL, 1.8% (n=3) endometrial hyperplasia, 0.6% (n=1) as EIN, 5.8% (n=10) as cervical adenocarcinoma, 1.8% (n=3) as squamous cell carcinoma, and 18.7% (n=32) as endometrial adenocarcinoma. Of the patients, 86.5% (n=148) tested negative for HPV, while 13.5% (n=23) were HPV positive. There was a statistically significant difference in the detection of neoplastic and non-neoplastic lesions between patients diagnosed with AGC-NOS (atypical glandular cells -not otherwise specified) and AGH-FN (atypical glandular cells-favor neoplastic). In cases with detected high-risk HPV, the rates of cervical squamous and glandular neoplasia were found to be higher compared to groups without neoplastic development and those diagnosed with endometrial neoplasia. No significant correlation was found between age groups and high-risk HPV.

Conclusion: The diagnosis of atypical glandular cells is seen in less than 1% of Pap smear tests, making it a rare pathology. Findings from our study suggest that patients diagnosed under the AGH-FN category have a higher likelihood of being found with malignant/premalignant lesions upon further investigation. It is recommended that more caution be exercised in HPV-negative women over the age of 50 regarding endometrial pathologies and that younger patients under 30 more frequently present benign and normal findings. Although more than 50% of patients diagnosed within the AGH category have normal or benign lesions, those at high risk, particularly concerning endometrial pathologies, should be referred for further investigation.

Keywords: Atypical Glandular Cells, Pap Smear, Human Papilloma Virus

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Serviks kanseri, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür (1,2). Servikal kanserlerin büyük çoğunluğunu skuamöz hücreli karsinomlar oluştururken, servikal adenokarsinomlar %10-25'ini oluşturmaktadır (2,3).

Servikal kanser ve öncü lezyonlarını saptamak amacıyla servikal sitoloji, tanı ve tarama testi olarak dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Servikal sitoloji, öncelikle skuamöz öncü lezyonları ve kanserleri saptamak amacıyla geliştirildiğinden glandüler lezyonları tespit etme açısından sensitivitesi oldukça düşüktür. Sitopatolog ve uzman patoloğ hekimlerin deneyiminin artması nedeniyle glandüler epitel (endoservikal ve endometrial) neoplaziler de artan sıklıkla tanı almaktadır (4).

Servikal kanserlerin neredeyse tamamında Human Papilloma Virüs (HPV) saptanmıştır. Endoservikal adenokanserlerde bu oran yaklaşık %85'tir (2,3). HPV'nin tanımlanan birçok alt tipi mevcuttur. Servikal kanser gelişiminde onkojenik potansiyeli yüksek HPV tipleri tanımlanmıştır. Servikal adenokarsinomlarda en sık HPV 16, 18 ve 45 alt tipleri izlenmektedir. HPV'nin serviks kanserindeki rolünün gösterilmesi aşı çalışmalarını hızlandırmıştır. Günümüzde, profilaktik amaçlı HPV aşılı kimii ülkelerde rutin aşılama programlarında yer alırken Türkiye'de isteğe bağılı olarak yapılmaktadır (1,4).

Aşılama, sitoloji ve HPV tespitine dayalı tarama programları sayesinde hastalığı önleme ve erken safhada saptayarak tedavi modalitelerininin uygulanması, servikal kanserin kontrolünde devrim yaratmıştır (1).

Çalışmamızda, servikal sitolojik incelemeler sonucunda 2014 Bethesda sınıflamasına göre Atipik Glandüler Hücreler (AGH) olarak raporlanan ve yüksek riskli HPV (hrHPV) testi uygulanan olgularda sito-histolojik korelasyon, HPV pozitiflik oranı ve sık izlenen HPV alt tiplerini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Emriyoloji

Kadın genital sistemi, sölomik mezoderm kökenli Müllerman kanal (paramezonefrik kanal) ve ürogenital sinüsten oluşan iki embriyolojik yapıdan gelişir. Müllerman kanal, kaudal kısımlarında füzyona uğrayarak ilk trimestrin sonlarına doğru Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst 1/3'ü oluşturan uterovajinal primordiumu meydana getirirler. Kaynaşmış müllerman yapıların aşağı doğru büyümesi, onları ürogenital sinüs ile temasa getirir. Gestasyonun 21. haftasında uterus ve vajen tam olarak oluşmuştur (5).

2.2.Anatomi ve Histopatoloji

Kadın genital sistemi, temel olarak dışta kas tabasından oluşan içte bağ doku ile desteklenen mukozadan oluşan fallop tüpü, uterus ve vajinadan oluşur (5). Uterus boyut ve ağırlığı, menstürel siklus döngüsünün evresine ve pariteye bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterir. Doğum yapmamış yetişkinde, uzun ekseni boyunca yaklaşık 7 ila 8 cm, en geniş kısmında 5 cm ve ön-arka boyutta 2,5 cm boyutlarında olup, 40 ila 80 g ağırlığındadır. Yetişkin uterusu korpus ve serviks olmak üzere iki kısımdan oluşur. Korpus; fundus, kornu ve isthmus olmak üzere 3 kısma ayrılır. Fundus, iki fallop tüpünün başlangıcını birleştiren çizginin üzerinde kalan kısımdır. Kornu, fallop tüplerinin intramural kısmıyla ilişkili huni şeklindeki fundusun iki yan bölgesidir. Uterusun endoservikal kanalla birleştiği kısmı isthmus olarak isimlendirilir (5,6).

Normal endometrium, üreme çağında hormonal etkiye bağlı olarak çoğalan, farklılaşan ve sonunda parçalanabilen epitelyal (yüzey ve glandüler) ve mezenkimal (stromal ve vasküler) hücrelerden oluşur (6,7). Serviks, yaklaşık olarak 1-3 cm çapında ve 2-3 cm uzunlukta olup, vajina içersinde yer alan bölümü portio vajinalis (ektoserviks) ve üst kısımda kalan bölümü ise portio supravajinalis (endoserviks) olarak isimlendirilir (6). Servikal kanalın uterus kavitesine açılan bölümüne internal os, vajene açılan bölümüne ise eksternal os ismi verilir. Endoservikal kanal ise bu iki açıklık arasında kalan yaklaşık 2-3 cm uzunluğundaki alandır. Serviks, epitelyal ve mezenkimal hücrelerden oluşmaktadır. Uterin korpusa göre daha az miktarda sirküler kas bulunur (5,6). Ektoserviks, çok katlı non keratinize skuamöz epitel ile döşelidir ve

en yüzeyden aşağıya doğru sırasıyla: Süperfisyal (yüzeyel), intermediate, parabazal, bazal tabaka olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır (6). Endoservikal kanal ise kolumnar epitel ile döşelidir. Kolumnar epitelin, ektoserviksi döşeyen skuamöz epitel ile karşılaştığı bölgeye skuamo-kolumnar bileşke (SKB) adı verilir. Endoservikal mukoza yaşam boyunca anatomik serviksin çeşitli bölümleri üzerinde yer değiştirir. Menarş öncesinde orijinal SKB eksternal osa yakın yerleşimli iken, puberteden sonra ve reproduktif dönem boyunca hormonal uyarıya yanıt olarak servikal dokudaki stromanın şişmesinden kaynaklanan mekanik bir mekanizma ile endoserviksten ektoservikse doğru yer değiştirir. Çıplak gözle kırmızı görünen ve erozyon olarak yorumlanabilen bu endoservikal mukozaya ektropion adı verilir. Yıllar boyunca endoservikal dokunun yerini yavaş yavaş skuamöz epitel alır. İlk orijinal SKB ile yeni oluşan SKB arasındaki alana transformasyon zonu adı verilir (5,6).

Uterusun arteriyel beslenmesi, internal iliak arterlerden çıkan sağ ve sol uterin arterler ile olur. Uterin arter, üreterin hemen üstünden ve dik açı ile geçerek uterusu istmus ve internal os seviyesinde ulaşır. Bu seviyede lateral olarak çıkan ve inen dallara ayrılır. Çıkan uterin arter, uterus gövdesi boyunca dolambaçlı bir şekilde yükselir ve renal arterin başlangıç seviyesinin altında aorttan çıkan ovarian arterin sonlanmalarıyla anastomoz yapar. İnen uterin arter, servikse uzanır ve üst vajinaya dallar verip vajinal arter ile anastomoz yapar. Hem çıkan hem de inen uterin arterler, miyometriuma dik açı ile nüfuz eden bir dizi radyal artere yol açar. Bu radyal damarların her biri, miyometriyumun iç üçte birlik kısmında, endometriumu penetre ederek bazal arterleri oluşturur. Endometriyumun fonksiyonel tabakasında spiral arterler olarak tanımlanır. Uterus veni artere eşlik eder ve internal iliak vene akar (5,7). Lenfatikler, serviks ve alt uterin segmentin lenfatikleri eksternal iliak zincire, fundus lenfatikleri paraaortik zincire, Round ligament düzeyindeki lenfatikler süperfisyal inguinal, femoral ve ardından eksternal iliak zincire dökülürler (5,7).

2.3. Uterin Serviks Kanseri

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) 2018 yılında yayınladığı raporuna göre; 570.000 serviks kanseri vakası ve bu hastalıktan 311.000 ölüm meydana geldi. Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda dördüncü en sık görülen kanserdir. Hatta, 145 ülkede 45 yaş altı kadınlarda ilk üç sıra kanserler arasında yer alır. Basra Körfezi ve Kuzey/Batı Avrupa'daki çeşitli ülkelerde her 100 bin kadında

4'ten daha az vaka izlenirken Doğu Afrika'daki çeşitli ülkelerde vaka sayısı 40 ve üzerindedir (8).

Serviks uterinin invaziv karsinomları, DSÖ 2020 sınıflamasına göre genel olarak skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve diğer epitelyal tümörler olmak üzere 3 gruba ayırmaktadır. Diğer epitelyal tümörler arasında karsinosarkom, adenoskuamöz, mukoepidermoid, bazal karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlar yer alır. Tüm karsinomlar arasında skuamöz hücreli karsinom (SHK) %70 oranında en sık izlenirken, adenokarsinom %25 oranında ve diğer geri kalan invaziv karsinomlar ise yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (1,8,9).

SHK ve endoservikal adenokarsinomların risk faktörlerinin çoğu benzerdir. Bunlar arasında birden fazla partnerle cinsel ilişki, oral kontraseptif kullanımı, cinsel aktivitenin erken başlaması ve düşük sosyoekonomik sınıf yer almaktadır. Ayrıca her ikisinde öncü lezyonlarında hrHPV tipleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10).

SHK'lerin yaklaşık %90-95'i hrHPV ile ilişkilidir. HPV ilişkili olanların ortalama görülme yaşı 50 iken HPV saptanmayanların ortalama yaşı 60'dır. Endoservikal adenokarsinomlarda genel olarak HPV ilişkili ve ilişkisi olmayan (gastirik, berrak hücreli ve mezonefrik) olarak ayrılır. HPV ilişkili endoservikal adenokarsinomlarda ortalama yaş 40 iken HPV ilişkili olmayan olgular ise yaklaşık 50 olarak rapor edilmiştir. HPV ilişkili olmayan endoservikal adenokarsinomların prognozu daha kötüdür (9).

2.4. Endometrial Kanserler

Endometrium karsinomları, kadınlarda izlenen maligniteler arasında 6. sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde en sık jinekolojik kanser olup ortalama görülme yaşı 60'dır (8,11). Uterin korpusun epitelyal tümörleri histolojik olarak, endometrioid, seröz, berrak hücreli, undiferansiye ve dediferansiye, miks karsinom, diğer endometrial karsinomlar ve karsinosarkomlar olarak sınıflandırılmaktadır (11).

Endometrial karsinomun etiyolojisinde en iyi bilinen risk faktörü hiperöstrojenizm ve karşılanmamış östrojene uzun süre maruz kalmaktır. Obezite, diabetes mellitus gibi hastalıklar ile erken menarş, geç menopoz ve nulliparite gibi yapısal faktörler yer almaktadır. Günümüzde, meme kanserinin tedavisinde

tamoksifenin giderek artan kullanımı endometriyal karsinom riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (11).

2.5. Human Papilloma Virüs

Genital HPV, sıklıkla cinsel yolla bulaşan virüstür. Cinsel hayatın başlangıcında prevalansı yüksek iken yaş ilerledikçe giderek azalmaktadır. Servikal skuamöz hücreli karsinomların neredeyse tamamında ve endoservikal adenokarsinomların ise %80-90'ında HPV pozitifdir. HPV'nin, serviks karsinomunu ve öncü lezyonların gelişiminde önemli rol aldığı ve diğer risk faktörleriyle birlikte karsinojenik sürecin hızlandığı bilinmektedir (11–13). HPV-negatif serviks kanseri olan hastalar daha az oranda görülmektedir. Bu hasta grubunu, rutin taramalarda saptama olasılığı daha düşük olup çoğunlukla erken müdahale ve tedavi fırsatını kaçırmaktadır (1,2).

Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Servikal onkojenitelerine bağlı olarak yüksek risk, orta risk ve düşük risk grubu olarak 3 kategoriye ayrılmıştır. HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 hrHPV, HPV tip 26, 53, 66 orta riskli ve HPV tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır (10). Yüksek riskli tipleri, serviks, vulva, vajina, anüs, penis ve orafaringeal kanserlerden sorumludur (12). Genital HPV genellikle multifokaldir ve birçok orguda alt genital sistemde birden fazla bölgeyi tutar. Bu nedenle genital sisteme yerleşmiş bir neoplazi varlığında alt genital sistemin diğer bölgeleri de araştırılmalıdır. İnvaziv serviks kanserinde en sık izlenen HPV tipleri sırasıyla HPV 16(%61), 18(%10), 45(%6), 31(%4), 33(%4), 53(%2),35(%2), ve 58 (%2)'dir (6). HPV 16 ve 18 birlikteliği skuamöz hücreli karsinomların karsinomların %70'inde saptanırken bu iki HPV alt tipi ve HPV 45 endoservikal adenokarsinomların %80'inde saptanmıştır (12).

2.5.1. Genom Yapısı ve Servikal Karsinogenez

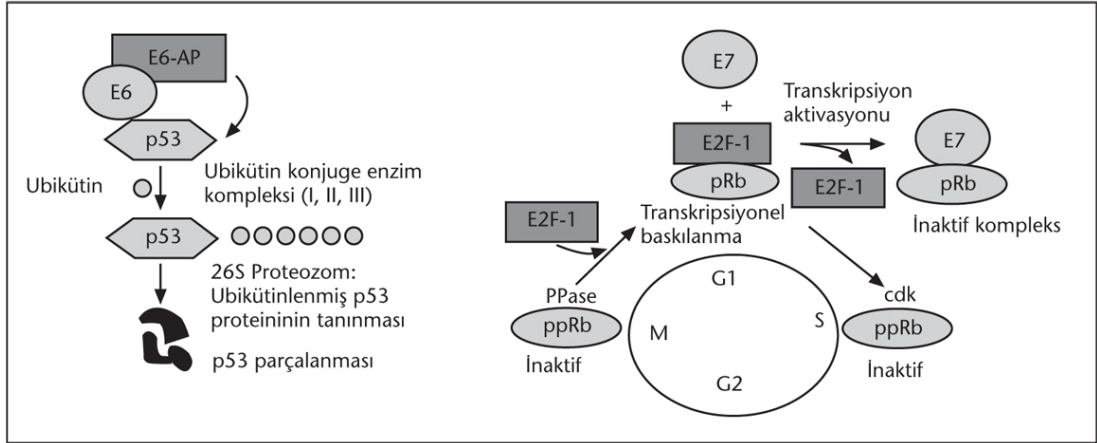
HPV, Papovaviridae ailesine ait mukoza ve deride enfeksiyon oluşturan kapsülsüz bir DNA virüsüdür. Viral genom, erken bölge (E), geç bölge (L) ve uzun kontrol bölgesi (LCR) olmak üzere üç bölgeden oluşur. Erken bölgedeki E1, E2, E4, E5, E6, E7'de kodlanan proteinler transkripsiyon ve replikasyondan sorumludur. Geç bölgedeki L1, L2'de kodlanan proteinler ise kapsid proteinlerinin sentezlerken uzun

kontrol bölgesi, transformasyon ve replikasyonun kontrollerin yapıldığı ve replikasyonu orijin alan kodlama yapmayan bölgesidir (2,14).

Servikal transformasyon zonu, HPV' nin hedef bölgesidir. Bu bölge epitelinin maturasyonunun artması malign dönüşüm ihtimalini azaltır. Bu bölgedeki maturasyonun az olduğu fetal dönem, puberte ve gebeliğin erken dönemi transformasyon zonu metaplazisinin en aktif olduğu ve malign transformasyon için en yüksek riskin olduğu dönemlerdir. HPV, mukokutanöz epitelyumda oluşan hasar sonucu, SKB'deki embriyonik hücrelere ve transformasyon zonundaki bazal hücreler veya immatür metaplastik hücrelere, majör kapsid L1 protein vasıtasıyla endositoz yoluyla girer (13,15).

HPV epitelyal hücrelerin genomuna ulaşır bu hücrelerin nükleusunda çoğalır. Düşük onkojenik riskli HPV tiplerinin genomu, benign ve düşük dereceli lezyonlarında hücre nükleusunda epizomal DNA (ekstrakromozomal epizom) olarak bulunur. Yüksek onkojenik riskli HPV tiplerinin genomları ise konak hücre DNA'sına entegre olur. E1 proteininin helikaz aktivitesi vardır ve viral DNA replikasyonunu katkı sağlar. E2 proteini ise hem viral replikasyon hem de transkripsiyonun kontrolü için gereklidir. E1 ve E2 kompleks oluşturarak LCR2'ye bağlanıp DNA replikasyonunu başlatır. Bu proteinler, HPV 'nin hücrelerin nükleusunda epizomal halde kalmasını ve replikasyonunun devamını sağlar. HPV'nin sadece bir sarmalı transkribe edilir. E2 proteini, E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonunu baskılar. E4 proteinin ise temel görevi hücre iskeletindeki ara flamanları ve keratin ağını yıkıma uğratar, hücre şeklini bozar ve koilositoz olarak karşımıza çıkar. E5 proteini, apoptozisi takiben gelişen DNA hasarında rol oynadığı bilinmektedir (2,3,16,17).

E6 ve E7 proteinleri hücreleri transforme edici proteinlerdir (Şekil 1). Transformasyonun gelişebilmesi için konak DNA'sına entegre olması gerekir. Sadece yüksek onkojenik riskli HPV tipleri, konak DNA'sına entegre olur. Entegrasyon sırasında normalde viral onkogenleri baskılayan E2 proteininin geninde bozulma meydana gelmesi sonucunda viral onkoproteinler aktive olur ve eksprese edilirler (16,17).



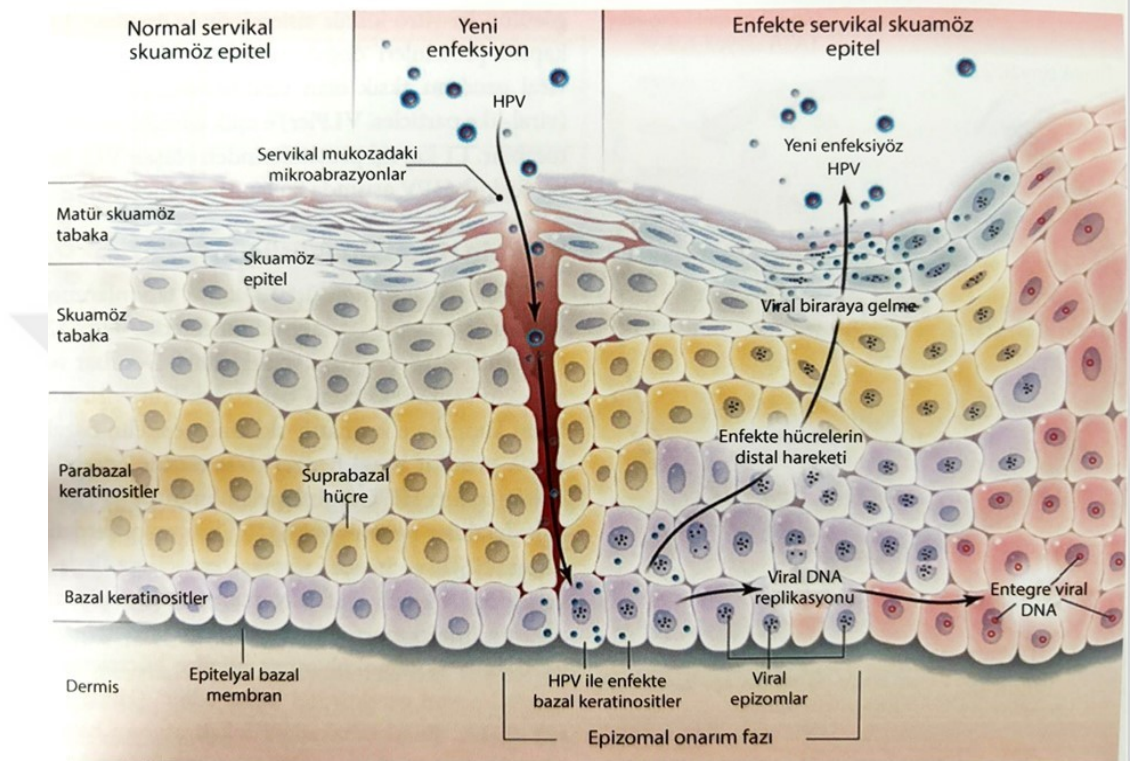
Şekil 1.E6 ve E7 proteinleri Fonksiyonları (18)

E6 proteini, hücre protein ubiquitin ligaz E6-AP (E6-associated protein) ile birleşir ve bu kompleks tümör süpresör P53 proteininin ubiquitin yoluyla 26S proteazom içinde yıkımını gerçekleştirir. Ayrıca E6'nın telomerazı aktive etmesi de hücrelerin sürekli proliferasyonuna neden olur. E6, telomeraz enzimini indükleyerek de apoptotik etkinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Telomeraz, kromozomların uç kısmında telomer uzunluğunu stabilize eden böylece replikatif yaşlanmayı önleyen bir enzimdir. Bu enzim, harabiyete uğrayan ve kısalan telomerleri tamir ederek otoregülasyonu önler, hücre yaşamının uzamasını ve apoptozisin ortadan kaldırılmasını sağlar. Telomeraz işlevi bozulduğu zaman hücrelerde sürekli bölünme, yaşlanma ve fonksiyon kaybı meydana gelir (16).

E7 proteini ise diğer bir tümör süpresör protein olan retinoblastom'a (Rb) bağlanıp inaktive eder. Hücre siklusunun S fazına ilerlemesine yol açar. E7 diğer tümör süpresör proteinler olan p107 ve p130 ile de birleşir. E7'nin Rb'ye bağlanması ile E2F serbest kalır ve hücre siklusunun devamı için gerekli proteinler sentez edilir ve hücreler sürekli çoğalır. Ayrıca E7'nin siklin bağımlı kinaz inhibitörleri olan p21 ve p27'ye bağlanması da siklin bağımlı kinazların aktivitesinin artmasına neden olur. Sonuç olarak bu iki onkoprotein ekspresyonunun artmasıyla apoptoz bloke edilir ve hücre proliferasyonu artar (14,16,17).

Bazal hücrelerde erken proteinler E1 ve E2 eksprese edilir ve infeksiyon süresince viral DNA her hücrede replike olur. Ektrakromozomal HPV genomları bazal hücreler bölündükçe yeni hücrelere geçer. Bazal tabakadan ayrılan hücreler, epitelyumun yüzeyine doğru ilerledikçe differansiye olur. Daha sonra epitelyumun üst

katlarındaki hücrelerde geç viral proteinler olan L1 ve L2 kapsid proteinleri sentezlenerek, nükleusda virüs partikülleri yapılır (2,3,10,16,17). Sonunda epiderminin yüzeyinden çok sayıda virüs ile yüklü keratinositlerin çevreye dökülmesi ile virüsler salınır (Şekil 2).



Şekil 2: Genel hatları ile HPV'nin hayat döngüsü (10).

HPV sıklıkla immun sistem sayesinde büyük çoğunluğu 1-2 yıl içerisinde kaybolur. Hastaların yaklaşık %10'unda kalıcı bir enfeksiyon gelişir ve bunların ancak %1'inde invaziv servikal kanser gelişir. İnvaziv servikal kanser gelişen kadınlarda ise öncesinde 3-5 yıl yüksek riskli HPV pozitifliği saptanmaktadır (3,14,16,17).

2.6. Servikal Sitoloji Tarama Yöntemleri

Kadınlarda sık izlenen jinekolojik malignite olması nedeniyle öncelikle preinvaziv lezyonların saptanmasına yönelik yöntem olan servikal sitolojinin keşfi ve geliştirilmesini sağladı. Böylece, özellikle tarama programları vasıtasıyla erken dönemde yakalanan lezyonların takibi ve uygulanan radikal olmayan cerrahi yöntemler ile kanser gelişimi büyük ölçüde engellendi. Kapsamlı viroloji ve

epidemioloji çalışmaları, HPV ve karsinogenezin anlaşılmasını sağladı (2,3). Servikal kanserin önlenmesinde bu çalışmalar, primer korumaya yönelik aşı çalışmalarının artmasına ve geliştirilmesine öncü oldu. HPV ve yapılan aşı çalışmaları, özellikle servikal sitoloji tarama programları uygulanan ve aşıl原因an toplumlarda eskiye göre servikal kanser gelişen vaka sayısında anlamlı düşüş sağlandığını bildirmiştir (2,8).

2.6.1. Servikal Smear Tarama Yöntemi

Servikal smear testi, serviksten elde edilen hücre örneğinin mikroskop altında incelenmesine dayanır. Servikal kanser ve öncü lezyonları, skuamöz ve glandüler hücrelerdeki anormalliklere dayanılarak tespit edilmeye çalışılır. Aslında, testin uygulamadaki ilk amacı skuamöz hücrelerdeki hücresel atipiyi tespit etmek olsa da edinilen deneyimler sayesinde servikal ve endometrial orjinli glandüler hücrelerde izlenen anormalliklerin tespitinde de katkı sağlamaktadır (4).

İlk kez, George N. Papanicolaou tarafından 1928 yılında vajinal smearde malign hücreler tespit edildi. Sonra, 1940 yılında jinekolog Herbert Traut ile birlikte çalışarak, preinvaziv servikal lezyonların ayrıntılı tanımlarını yayınladı. Günümüzde Pap smear testi ucuz ve etkili olması nedeniyle kitle tarama testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (19).

Servikal smear tarama testinin, serviksin öncü lezyonlarını tespit etmede sensitivitesi %47 (%30 ile %80 arasında) ve spesifitesi ise %95 (%86 ile %100 arasında)'dir. Yanlış negatiflik oranı ise %10-15'dir. Yanlış negatifliğin iki önemli nedeni yorumlama ya da örnekleme hatasıdır. Servikal sitolojiyi tarayan patolog/sitopatolog/sitoteknologun deneyimi önemlidir. Örneklemeyle ilgili hatalar ise sıklıkla anormal hücrelerin az olması ve bu hücrelerin kan ve mukus tarafından üzerinin örtülmesi nedeniyledir (19,20).

Servikal sitolojik örneklerin doğru ve etkin bir şekilde değerlendirilebilmesi için işlem öncesinde ve sonrasında bu materyallerin hazırlanmasında dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. İşlem öncesi Amerikan Kanser Topluluğu, ideal smear örneği alınması için önerdiği hasta talimatı mevcuttur. Buna göre;

- Hastaların, adet dönemi boyunca ve kesilmesinden sonraki ilk 5 gün içerisinde servikal örnekleme için randevu almamalarını,

- Testten 2 ila 3 gün önce tampon, doğum kontrol köpüğü ve diğer vajinal kremleri kullanmamalarını,
- Smear alınmadan önce 48 saat cinsel ilişkide bulunmamalarını önerir.

Hasta uygun pozisyona alındıktan sonra spekulum yerleştirilir. Bu işlem öncesinde spekuluma ılık su veya az miktarda suda çözünür bir kayganlaştırıcı madde sürülebilir. Aşırı yağlı maddelerin kullanımı örnek kalite ve değerlendirilmesini engelleyebilir. Spekulumu yerleştirdikten sonra bir pamuklu çubuk yardımıyla mukus ve diğer akıntılar çıkarılmalıdır. Uygun bir örnek, ektoserviksten ve endoserviksten alınan hücreleri içerir. Dikkat edilmesi gereken bir durumda örnekler Asetik asit veya Lugol iyot uygulamasından önce alınmalıdır. Sitolojik örnekler alındıktan sonra sıklıkla ya lam üzerine yayılır ya da hücre koruyucu solüsyon içeren vial içine alınır. Günümüzde, servikovajinal sitoloji materyalinden preparat hazırlamak için en sık konvansiyonel smear ve sıvı bazlı sitoloji yöntemi kullanılmaktadır (19–21).

Konvansiyonel smear, kolay ve ucuz olması nedeniyle en sık uygulanan yöntemdir. Örneklemeye için spatula, süpürge şeklinde fırça ve endoservikal fırça kullanılır. Örnek alındıktan sonra 25x50mm lam üzerine yayılır (22). Havada kurumayı önlemek amacıyla hemen iki saniye içinde hızla uygun fiksatif ile fikse edilir. Fiksatif olarak hücre koruyucu solüsyonlar (%95'lik etil alkol) içeren kap içine konarak veya sprey fiksatifler kullanılır. Sprey kullanıldığında basınç nedeni ile oluşacak hücresel hasarı önlemek için, lamdan en az 25 cm uzakta tutup püskürtülmelidir (22,23).

Sıvı bazlı sitoloji yöntemi, standart otomatize sistemlerinin kullanması, artefaktları (zeminde yer alan mukus, kan ve inflamatuvar hücreleri) azaltarak hücre ve hücre detaylarının daha iyi görünmesini sağlaması ve artakalan materyallere yardımcı tanı testlerinin (HPV test, moleküler) uygulanabilmesi nedeniyle çoğu gelişmiş ülkede konvansiyonel smearin yerini almıştır (24). Dünya genelinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı filtrasyon tekniğine dayalı ThinPrep ve Santifüj tekniğine dayalı SurePath kullanılır (20). Alınan örnekler hasta başında özel koruyucu solüsyon içeren vialler içine alınıp patoloji laboratuvarına yollanır. Bu materyaller santifüj ya da filtrasyona dayalı otomatize aletlerle üretici firmanın talimatları doğrultusunda işleme tabi tutulurlar. Sonunda kan, mukus gibi zemin kirliliği sağlayan

materyallerden arındırılan örnekler bir lam üzerine (SP' de 13mm'lik ya da TP'de 20mm'lik bir alana) tek katmanlı yayılır (22, 24, 25).

Servikal sitolojilerinin taraması manuel olarak patolog ve/veya bilgisayar destekli otomatize sistemler tarafından yapılmaktadır. Servikal sitoloji preparatının taramasını yapan patolog ya da sitoteknologun deneyimli olması ve konsantrasyonu yüksek olması çok önemlidir. Displazi ya da preinvaziv alan serviksin çok küçük bir alanında geliştiğinde sitolojik örnekler az sayıda atipik epitelyal hücre içerebilir. Deneyimi az ya da konsantrasyonun düşük olması (önerilen günlük en fazla 7 saat ve 70 lam taramalı) yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (25). Tarama programlarının maliyetini ve yanlış negatiflik oranını düşürmek amacıyla bilgisayar destekli tarama programları geliştirilmiştir. Günümüzde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı BD Focal Point Slide Profiler ve ThinPrep Imaging System sıklıkla kullanılmaktadır (25).

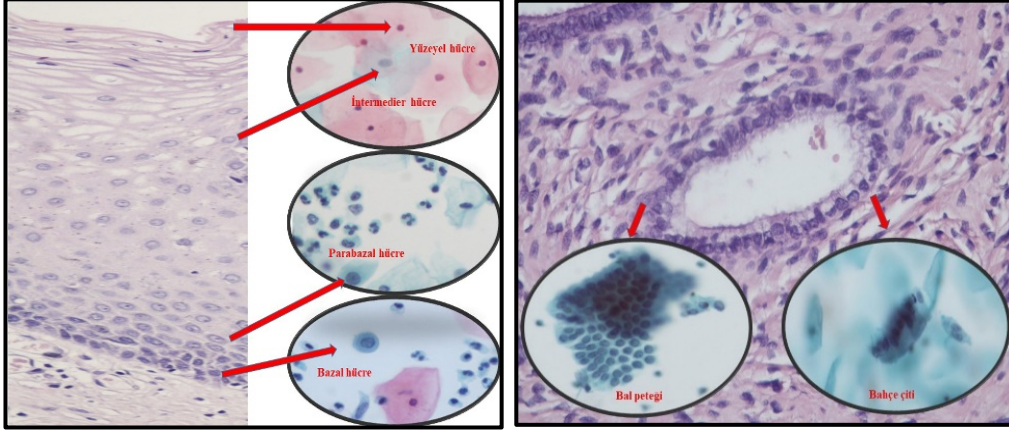
2.6.1.1.Normal servikal smearlerde izlenen hücreler

Skuamöz yüzey epitelinde, yüzeyden aşağıya doğru hücreler (Şekil 3a);

- Yüzeysel skuamöz hücreler, santrale yerleşmiş küçük nükleuslu yeşil ya da sıklıkla içerdiği intraselüler keratinden dolayı eozinofilik geniş sitoplazmaya sahiptir.
- İntermedier hücreler, santrale yerleşmiş oval/yuvarlak veziküler nükleuslu PAP boyasında geniş yeşil eozinofilik sitoplazmaya sahip yüzeysel skuamöz hücrelerden hafif küçük hücrelerdir
- Parabazal hücre, nispeten nükleolü belirgin veziküler nükleuslu ve siyanofilik (mavi-yeşil) görünümlü sınırları belirgin sitoplazmaya sahip genellikle tek tek düşen oval/yuvarlak şekilli hücrelerdir. Normalde doğurganlık çağındaki kadınların smearlerinde gözlenmez. Fakat postmenopozal kadınların smearlerinde baskın hücredir.
- Bazal hücre, parabazal hücrelere göre daha küçük hücrelerdir. Serviks yüzey epiteli hasara uğradığında smearda izlenir (22,26).

Endoservikal hücreler, bazale yerleşmiş veziküler nükleuslu vakuolize yeşil sitoplazmalı kolumnar hücreler izole ya da gruplar halinde bulunur. Servikal

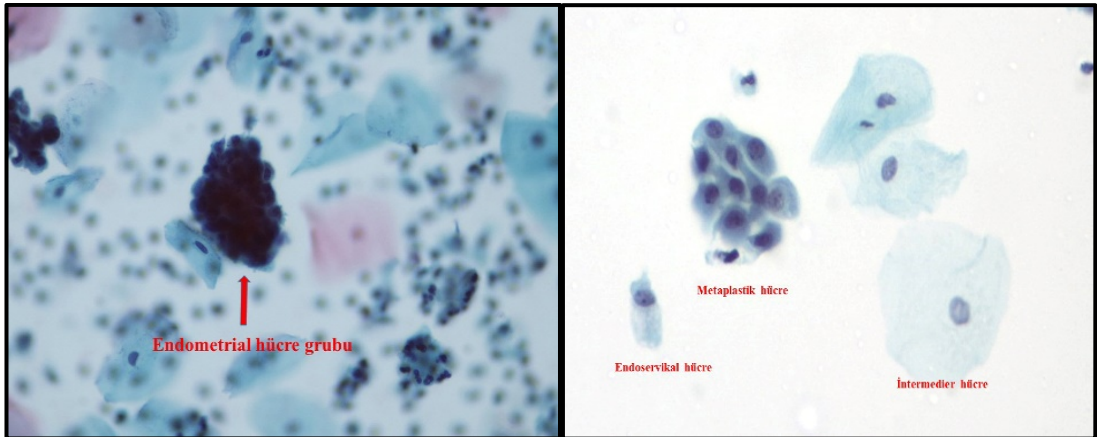
smearlerde yan yana sıralanırsa çit benzeri, dik olarak sıralanırsa bal beteği şeklinde düzenlenim gösterirler (Şekil 3b).



Şekil 3. 3a ve 3b. Serviksin skuamöz ve endoservikal hücreleri (27).

Endometrial hücreler, hiperkromatik nükleuslu ve dar sitoplazmalı sıkı hücre kümeleri oluştururlar. Bu hücrelerin doğurganlık yaşındaki kadınların smearlerinde ilk 12. güne kadar görülmesi normaldir (Şekil 4a).

Metaplastik hücreler, Genellikle transformasyon zonunda oluşur. Parabazal hücre boyutunda, siyanofilik (mavi-yeşil) sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Nükeusları parabazal hücrenininkinden büyük ve bazen sitoplazmik çekinti izlenir (24,26,27) (Şekil 4b)



Şekil 4a ve b: Servikal smear endometrial ve metaplastik hücreler (27).

İnflamatuvar hücrelerden polimorf nüveli lökositler smear preparatlarında sıklıkla bulunur ve akut inflamasyonun göstergesi değildir. Lenfosit ve plazma

hücreleri kronik inflamasyonda izlenir. Makrofajda gebelik, yabancı cisim reaksiyonu ve endometrial kanser gibi birçok durumda saptanabilir (26).

2.6.1.2. Servikal sitolojilerinin sınıflandırılması -Bethesda Sistemi

Bu raporlama sisteminin amacı, tek bir ortak dil oluşturarak standardizasyonu sağlamak ve hasta yönetimi için patolog-klinisyen arası uyumu arttırmaktır (28). İlk 1988'de Amerika Birleşik Devletinde Ulusal Kanser Enstitüsü öncülüğünde, servikal sitolojilerinde düzgün bir terminoloji ve raporlama formatı geliştirmek için oluşturuldu. Servikal sitoloji testinin raporlanmasında standardizasyon sağlamak için geliştirilen Bethesda sistemi, 1991, 2001 ve 2014 yıllarında tekrar revize edilmiştir (28)(Tablo 1).

Tablo 1: Servikovajinal sitoloji için Bethesda 2014 sınıflandırma sistemi

Spesmen tipi	Konvansiyonel (pap smear) Sıvı bazlı (pap test) Diğer
Spemen yeterliliği	Değerlendirme için yeterli Değerlendirme için yetersiz (nedeni belirtilmeli)
Genel kategorizasyon (opsiyonel)	İntraepitelyal lezyon veya malignite negatif Epitelyal hücre anormalliği Diğer (45 yaş sonrasında endometrial hücreler gibi)
Yorum veya sonuç	Intraepitelyal lezyon veya malignite negatif (NILM) Neoplastik olmayan bulgular (Skuamöz metaplazi, Atrofi vb.) Reaktif hücresel değişiklikler (inflamasyon vb) Organizmalar 45 yaş üzerinde Endometrial Hücreler
Epitelyal hücre anormalliği	Skuamöz hücre Anormallikleri <ul style="list-style-type: none"> ● Atipik skuamöz hücreler ■ Atipik skuamöz hücreler ASC-US (Önemi belirsiz hücreler) ■ ASC-H (HSIL dışlanamaz) ● Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ● Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ● Skuamöz hücreli karsinom Glandüler hücre Anormallikleri <ul style="list-style-type: none"> ● Atipik <ul style="list-style-type: none"> ○ Endoservikal hücreler, NOS ○ Endometrial hücreler, NOS ○ Glandüler hücreler, NOS ● Atipik <ul style="list-style-type: none"> ○ Endoservikal hücreler, neoplazi lehine ○ Glandüler hücreler, neoplazi lehine ● Endoservikal adenokarsinoma in situ (EAI) ● Adenokarsinom

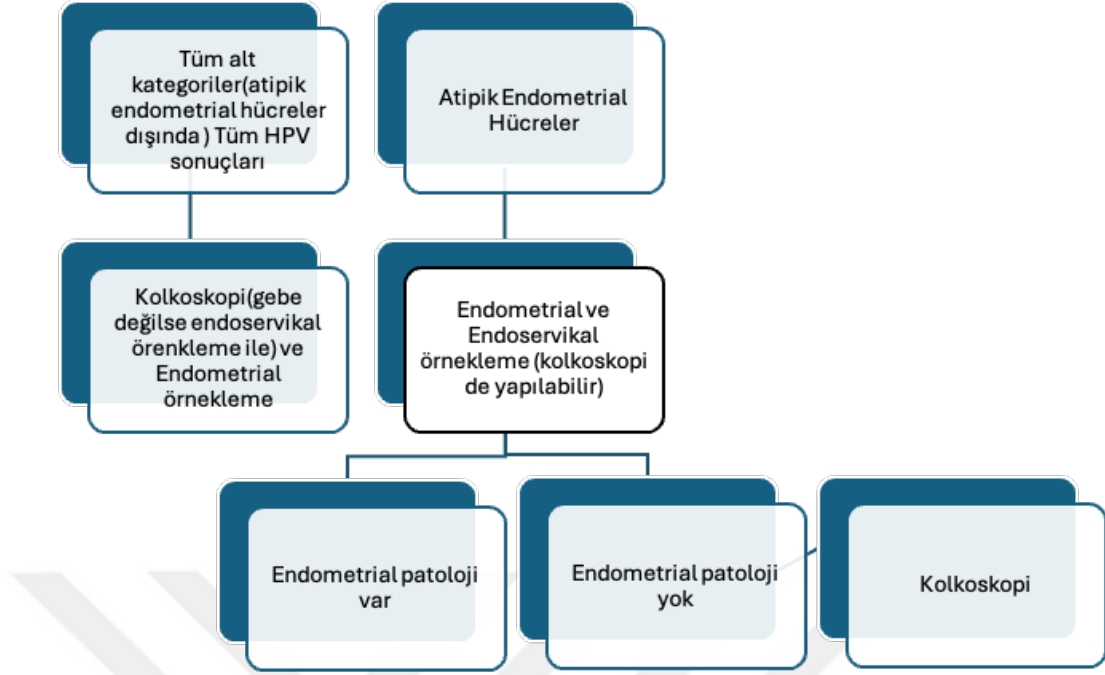
2.6.1.3. Bethesda 2014 sınıflandırma sistemi-Glandüler hücre anormalliği

Servikal sitoloji, öncelikle skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve skuamöz hücreli karsinom için bir tarama testidir. Atipik glandüler hücre, sitoloji laboratuvarlarında raporlanan tüm materyallere oranı %0-0,8 arasındadır. Örnekleme ve yorumlamadaki sorunlar nedeniyle glandüler lezyonların tespiti için testin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (29). Smear preparatlarında, reaktif epitelyal atipi gibi benign süreç ile neoplastik süreci ayırt etmek zordur. Bazen, skuamöz ya da glandüler orjinini saptamaktadır güçlükler yaşanabilmektedir (29,30). Bu sitolojik örneklerin histolojik sonuçları skuamöz reaktif lezyonlar ve neoplazisi şeklinde rapor edilmektedir (31). Sitopatolog ve deneyimli uzmanların katılımıyla yapılan çalışmada atipik glandüler hücreleri tanımlamada uyumun %33 olarak bildirilmiştir (31). Son zamanlarda, sitolojik örnekleri daha iyi değerlendirmek için geliştirilen cihazlar yanı sıra glandüler lezyonlar ve taklitçilerinin sitomorfolojik bulguları konusunda sitopatolog ve uzman hekimlerin deneyim kazanması glandüler anormallikleri tanımlamada artış sağladı (31).

a. Atipik glandüler hücreler (AGH)

Bu kategori, 1988 Bethesda sisteminde “Önemi belirsiz atipik glandüler hücreler” olarak kullanılmaya başlanmış, 1991 yılında Bethesda sınıflamasında "reaktif lehine" ve "neoplastik lehine" olmak üzere iki farklı kategoriye ayrılmıştır. Önemi belirsiz atipik glandüler hücreler terimi 2001 Bethesda sisteminde yerini AGH terimine bırakmıştır.

Glandüler hücre anormalliğini gösteren Bethesda 2014 sınıflama Tablo 1’de verilmiştir (29,32). Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin (ASCCP) Bethesda (2014) terminolojisine dayanan AGH ve EAİ olan kadınların tedavisi; atipik endometrial hücre kategorisi ve gebe olmayan kadınlar hariç HPV test sonucuna bakmaksızın endoservikal örnekleme ile kolposkopidir (29,32). Atipik endometrial hücrelere sahip olanlarda ise endometrial ve endoservikal örnekleme yapılmalı eğer endometrial patoloji tanımlanırsa kolposkopi ertelenebilir. (Şekil 5) (33) Hasta takip ve tedavi sürecindeki farklılığından dolayı Bethesda raporlama sistemi mümkünse atipik hücre orjinini (endoservikal, endometrial) verilmesini önerir.



Şekil 5: Atipik glandüler hücreler kategorisininin tedavi yönetimi (29,32)

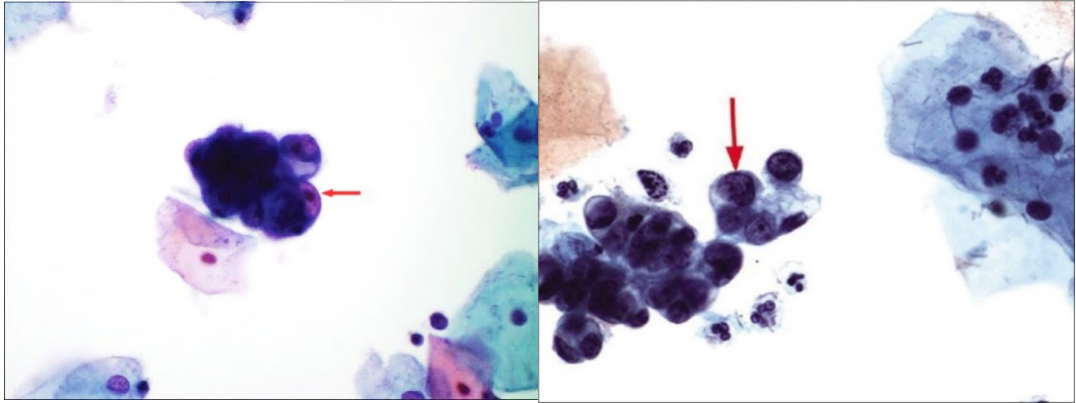
Günümüzde, yaşlı popülasyonun ve obesitenin artması nedeniyle endometrial hiperplazi ve adenokarsinomlarda dramatik artış görülürken endoservikal adenokarsinoma in situ ve endoservikal karsinom insidansı aynıdır (34). Bu lezyonları tanımlarken hastanın yaşı, son adet tarihi, oral kontraseptif kullanımı, intra uterin araç varlığı, gebelik ve eşlik eden epitelyal anomali varlığı gibi klinik bilgilerin belirtilmesi oldukça önemlidir (29,30).

Human papilloma virüs, HSIL'dakine benzer tiplerin çoğu invaziv endoservikal adenokarsinomlar ve in situ adenokarsinomlarda da gösterilmiştir (29). AGH terimi, glandüler hücrenin orijini endoservikal veya endometrial olarak belirlenemediyse, kullanılabilir. Bu sınıflamada AGH, sınıflandırılmayan (NOS) ve neoplazi lehine olmak üzere ikiye ayrılmıştır (28).

Servikal smearde görülen endometrial hücreler, menstrüasyon periyodu süresince normal bir bulgu olarak kabul edilirken postmenopozal kadınlarda bulunması anormal olarak kabul edilir. 2014 Bethesda sisteminde 40 yaş ve üzeri olan "benign görünümlü endometrial hücreler" in raporlanması için sınır 45 yaş ve üzerine çekilmiştir. Böylece, klinik tarafından öncelikle endometrial orjinli olmak üzere glandüler hücre anormallikleri açısından araştırılması gerektiği konusunda önerilerde bulunulur (28,31).

Bu kategorideki glandüler hücreler, reaktif veya reparatif değişikliklerden daha belirgin ancak adenokarsinom ile uyumlu sitomorfolojik özelliklere sahip olmayan hücrelerdir. Sitomorfolojik olarak normal glandüler hücrelere kıyasla hafif nükleer büyüme, kalabalıklaşma, hafif hiperkromazi, yer yer nükleol belirginliği ve/veya yapısal anormallikleri olan hücrelerdir (31).

Atipik endometrial hücreler, sınıflandırılmayan (NOS); Bu kategoride hücrelerin sitomorfolojik özelliği yer yer küçük nükleol ve hafif hiperkromaziye sahip sitoplazmik sınırları seçilemeyen dar sitoplazmalı küçük hücre gruplarıdır. Sıvı bazlı preparatlarda hiperkromazi ve nükleol belirginliği yayma preparatlara göre daha belirgin olabilir (28,31). Benign endometrial hücreleri, atipik hücrelerden ayırma, nükleer boyuttaki artış kriterine dayanmaktadır. Benign, reaktif ve neoplastik glandüler hücre ayırımında zorluklar yaşandığından bu kategori “sınıflandırılmayan” ve “neoplastik lehine” olarak ikiye ayrılmamıştır. Kronik endometrit, RİA kullanımı gibi benign reaktif değişikliklerden endometrial polip, hiperplazi ve adenokarsinoma kadar değişen lezyonlarda sitomorfolojik özellikler benzerlik gösterebilir (Şekil 6)(28).



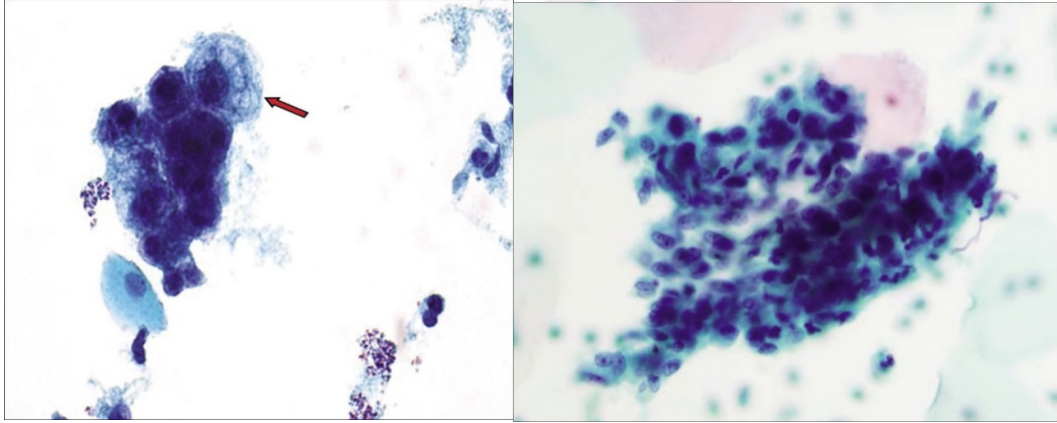
Şekil 6: Atipik endometrial hücreler, NOS A. Nükleol belirginliği gösteren küçük hücre grupları (atipik endometrial hiperplazi/EİN) B. İntermediete hücre nükleusunun yaklaşık iki katı büyüklüğüne sahip kalabalık hücre grubu (İyi differansiye endometrioid adenokarsinom)(31).

Atipik endoservikal hücreler, sınıflandırılmayan (NOS); Belirgin reaktif veya onarıcı değişiklikleri aşan nükleer atipi sergileyen ancak endoservikal adenokarsinom in situ veya invaziv adenokarsinomun kesin sitomorfolojik özelliklerini içermeyen endoservikal tip hücrelerdir (28,31).

Sitomorfolojik olarak sıklıkla normal endoservikal çekirdek alanının üç ila beş katına kadar nükleer genişleme, nükleuslarda üst üste binme, hafif nükleer hiperplazi ve kromatin düzensizliğine sahip sitoplazmik sınırları seçilebilen geniş sitoplazmalı kalabalık hücre gruplarıdır (Şekil 7a) (28,31).

Atipik endoservikal hücreler, neoplazi lehine; Atipik endoservikal hücreler, in situ adenokarsinomun ve adenokarsinom ile örtüşen sitomorfolojik özellikler nedeniyle tam anlamıyla ayırt edilemediği sitolojik örneklerde bu kategori kullanılır (28,31).

Sitomorfolojik olarak hafifçe hiperkromaziye sahip iri nükleuslu (intermediete hücrenin nükleusunun 3 ile 5 katı), nükleer/sitoplazmik oran artmış, sitoplazmik sınırları belirsiz kalabalık hücre grupları izlendi (Şekil 7b). Nadiren rozetler (gland benzeri yapılar) ve nükleusların hücre grubunun dışına kaçmış gibi tüysü görünüm oluşturan hücre grupları da izlenebilir. Nadiren mitoz izlenebilir (28,35).



Şekil 7 A. Atipik endoservikal hücreler, NOS, B. Atipik endoservikal hücreler-NL (31).

Atipik glandüler hücreler, neoplazi lehine; Neoplaziyi düşündüren glandüler kalabalık hücre gruplarının endoservikal ya da endometrial olduğuna karar verilemiyorsa bu tanı kullanılabilir (31).

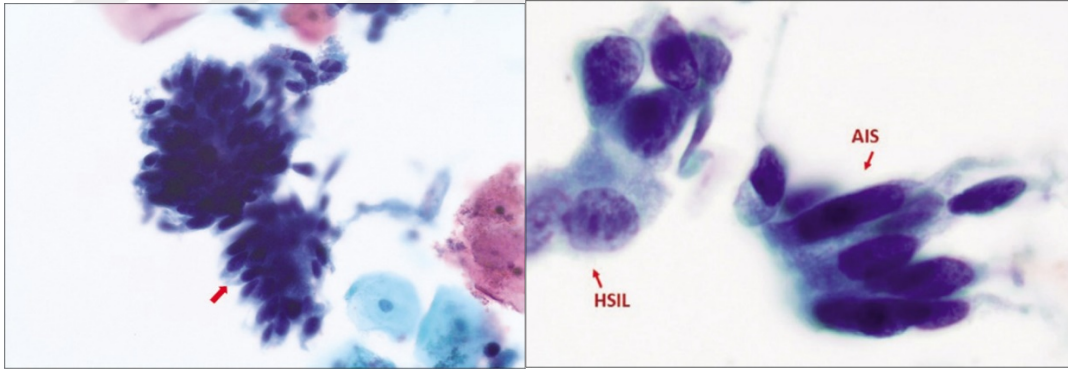
b. Adenokarsinoma in situ (AIS):

Bu kategoride, ışık mikroskopu ile küçük büyütmesinde kalabalık hücre grupları dikkati çeker. Bu hücre grupları, tabakalaşma, rozet formasyonu ve sıvı bazlı preparatlarda konvansiyoner preparatlara göre daha az farkedilen tüysü görünüm (hücre grubundan dışarı kaçmaya çalışan nükleus) oluştururlar (Şekil 8). Tüysü

görünüm, reaktif durumlarda da izlenebileceğinden bu kategorideki sitolojik örneklerde sitolojik atipide eşlik etmektedir (31,36).

Büyük büyütme ile bakıldığında değişken sayıda belirgin nükleoluslar ve nükleer membran düzensizliklerine sahip hiperkromatik nükleus izlenir. Nükleus, elonge görünüm (uzaması), molding ve hücre kalabalıklaşma oluşturur. Nükleus /sitoplazma oranı artmış sitoplazmik sınırları seçilmeyen ince vakuollü sitoplazma izlenir (31,36).

Ayırıcı tanıya reaktif süreçler, tubal metaplazi, alt üterin segment hücreleri yanı sıra endoservikal glanları tutan skuamöz epitel kaynaklı lezyonlar yer alır. Endoservikal bezleri tutan skuamöz bir lezyonda hiperkromatik nükleer elongasyonun izlenmediği daha geniş şeffaf sitoplazmalı tek tabakalı hücrelerden oluşur (Şekil 8). AIS ise nükleer kalabalıklaşma gösteren nükleolü belirgin elonge nükleuslu daha dar vakuolize sitoplazmalı, hücre grupları şeritler, rozetler ve psödostratifikasyon gösteren gerçek glandüler yapılanmaya sahiptir (31,36).



Şekil 8 A.Tüysü görünüm oluşturan endosevikal hücre grupları. B.Oval nükleuslu geniş sitoplazmalı HSIL hücresi ve hiperkromatik elonge nükleuslu dar sitoplazmalı adenokarsinoma in situ hücreleri (31).

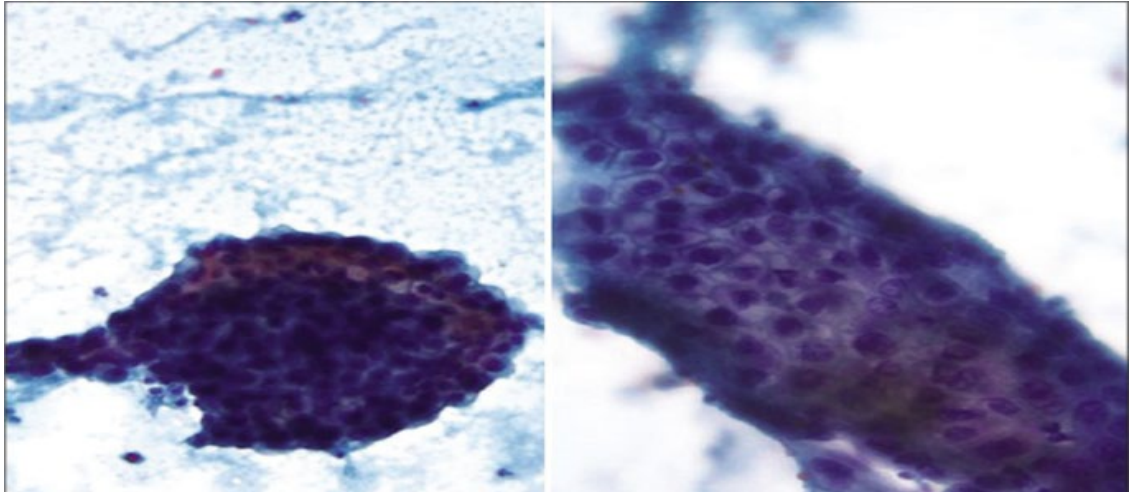
c. Adenokarsinom

Servikal adenokarsinom ve endometrial adenokarsinomlar, servikal sitoloji örneklerinde oldukça nadir izlenir. Sitomorfolojik olarak örtüşen özellikler ve farklılıklar izlenebilir (Tablo 2)

Tablo 2 Endoservikal ve endometrial adenokarsinom sitomorfolojik özellikleri

Özellikler	Endoservikal Neoplazi	Endometrial Neoplazi
Hücresellik	Hiperselüler	Hiposelüler
Patern	Şeritler, rozetler, tüysü saçılma, tek malign hücre	Küçük küme, nadiren papilla, tek hücreli
Diatez	Görünür, hazırlık süreci etkiler	Değişken
Hücre şekli	oval, kourmar, pleomofik	yuvarlak, düzensiz, genellikle daha küçük
Çekirdek	oval, uzun, pleomorfik, veziküler	Yuvarlak, yüksek dereceli de düzensiz
Sitoplazma	Musin+	Dejeneratif vakuoller
HSIL veya SHK	>%50	yok
hrHPV	Pozitif	Negatif
p16	Blok pozitif	Yamalı

Klinik verilerle birlikte değerlendirildiğinde sitolojik raporlarda endoservikal ya da endometrial hücre orjinine yönelik yorum yapılabilir. Servikal adenokarsinomun nadir varyantlarında ya da sitolojik olarak hücre orjinini ayırt edilemeyen koşullarda “adenokarsinom, sınıflandırılmayan-NOS” terimi kullanılabilir (31).



Şekil 9 A.Adenokarsinom, NOS: Berrak hücreli karsinom, vakuolize sitoplazmalı tümör hücreleri. B.Papilla benzeri yapı oluşturan pleomorfik nükleuslu tümör hücreleri (31).

Endoservikal adenokarsinomlar, ileri dönemde ekzofitik bir kitle, ülseratif bir plak olarak klinikte saptanırlar. Bazen fiçı şeklinde yaygın servikal genişleme olarak ortaya çıkabilir. Erken dönemlerinde, servikal sitoloji örneklerinde EİS'in bir bileşenin eşlik ettiği belirgin hücresel atipiyeye sahip glandüler hücreler şeklinde görülebilir. Çoğu zaman, iyi differansiye endoservikal adenokarsinomları in situ lezyonlardan ayırmak zordur. Sıklıkla kesin tanı biyopsi örneğinde verilir (1,4,15,37).

Sitomorfolojik olarak, iki ve üç boyutlu tabakalar oluşturan hücre grupları yanı sıra çok sayıda diskoheziv atipik hücreler izlenir. Belirgin makronükleoluslu düzensiz kromatin dağılımı ve nükleer membran düzensizliğine sahip yuvarlak/oval iri nükleuslu genellikle vakuolize sitoplazmalı hücrelerdir. Ayrıca anormal skuamöz hücreleri, eşlik eden skuamöz lezyon veya skuamöz farklılaşma içeren adenokarsinomlu olgularda izlenebilir. İnvaziv lezyonun derecesine bağlı olarak hücresel atipi değişkenlikler izlenebileceği gibi iyi differansiye endoservikal adenokarsinomlarda tümör diatezi olmayabilir (4,15).

Endometrial adenokarsinom düşünülen sitolojik örneklerde, hasta yaşı ve öyküsü endometrial hücreleri benign ve neoplazi ayırımında önemli etkiye sahiptir. İyi differansiye endometrial adenokarsinomlar ile benign endometrial hücrenin ayırımında en önemli belirteç nükleer boyutundaki artıştır. Bu yüzden iyi diferansiye adenokarsinomu, benign, reaktif endometrium lezyonlarından ya da endometrial hiperplazilerden ayırmak güç olabilir (4,15).

Endometrial adenokarsinomlarda, hücresel atipinin derecesi, tümörün derecesi ile ilişkili olarak değişir. İyi differansiye tümörlerde tanıyı koymada tümör diatez varlığı önem kazanırken yüksek dereceli endometrial adenokarsinomlarda öncelikle belirgin hücresel atipi dikkati çeker. Özellikle yüksek dereceli tümörlerin sitomorfolojik özellikleri, eşit dağılım göstermeyen kromatin dağılımı sahip nükleolü belirgin pleomorfik iri nükleuslu dar vakuolize sitoplazmalı tek tek ya da hücre grupları şeklinde izlenir(4,38).

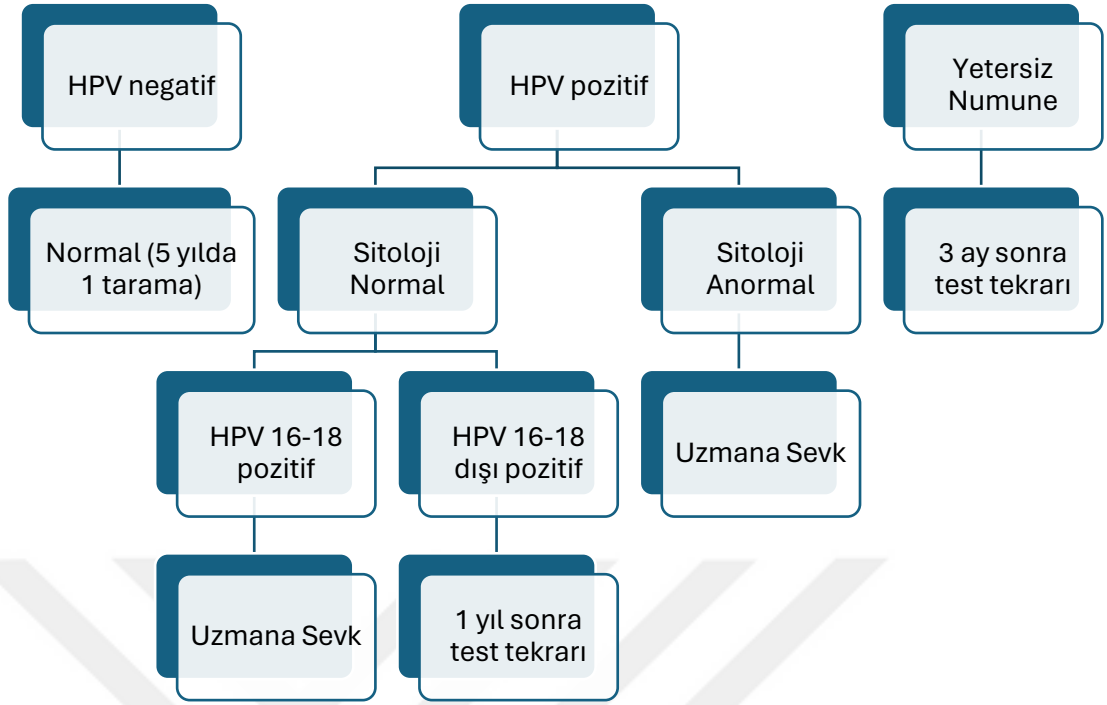
2.6.2. HPV tarama testleri

Serviks kanserli hastaların çoğunda HPV DNA varlığı saptanması serviks kanseri ile güçlü ilişkisi kanıtlanmıştır. Human papilloma virüs'ün, hrHPV tipleri ile

kalıcı enfeksiyonun serviks karsinomunun gelişiminde ana neden olarak saptanması bu enfeksiyonu tanımlayacak testlerin gelişimine yol açtı (15).

Günümüzdeki çalışmalar, HPV DNA testi ile taramanın servikal preinvaziv lezyonların saptanmasında sitolojiye göre sensitivitesinin daha fazla olduğunu ancak spesifitesinin daha az olduğunu göstermiştir (15). Hibrid capture 2 (HCII) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), HPV DNA'nın belirlenmesinde sık kullanılan iki yöntemdir. PCR, biyolojik örneklerde bulunan HPV parçacıklarının artırılmasını sağlayarak ölçülebilir düzeylere getirilen belirli hedefli bir amplifikasyon yöntemidir. HCII ise yarı otomatik, daha basit ve çabuk sonuç veren sık kullanılan bir yöntemdir (15,37).

HPV DNA testi ile Pap smear testinin beraber yapılması ko-test olarak adlandırılmaktadır ve 30 yaş üstü taramalarda kullanılmaktadır. Ağustos 2014 tarihinden itibaren uygulanan toplum tabanlı serviks kanseri tarama programında uygulanan algoritma 2021 yılında yenilenmiştir (Şekil 10). Buna göre; 30-65 yaş aralığındaki her kadını beş yılda bir HPV DNA testi ile taramaya katılması ve pozitif çıkan kişilerin Pap smear testi ile tekrar incelenmesi gerekmektedir. HPV DNA test sonucunun negatif çıkması durumunda beş yıl sonra test tekrarı yapılmaktadır. HPV DNA testinin sonucu pozitif olursa sitoloji bakılarak (çift kör yaklaşım) HPV'nin 13 yüksek riskli tipini içeren HPV genotipi yapılmaktadır. Bu tiplendirme sonucunda raporda HPV tip 16 ve 18 yazılıp bunların dışında olan 11 tane HPV tipi ise (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) "diğer" olarak raporda belirtilmektedir. Son iki test sonucu negatif olan (servikal smear ya da HPV testi) 65 yaş üstündeki kadınlarda tarama sonlandırılır. Anormal sonuç servikal smear'de anormal hücre görülmesi (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, atipik glandüler hücreler vb) veya HPV testinin pozitif çıkmasıdır. Bu sonuçlarla kişiye kanser tanısı konulmaz fakat kişinin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekir (39).



Şekil 10 Serviks kanseri tarama programlarında kullanılan algoritma (40).

2.6.3. HPV Aşısı

Pap smear'ın servikal skuamöz hücreli karsinom prevalansındaki çarpıcı azalmadaki başarı öyküsü, Human papillomavirus (HPV) servikal kanserlerinin karsinogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeler ve yakın zamanda mevcut HPV aşılarının etkinliği ile daha da hızlanmıştır (38).

Servikal sitoloji tarama programları yanı sıra profilaktik aşılama yoluyla birincil korunma, HPV ilişkili kanser ve ölüm vakalarının etkili bir şekilde azaltılmasına olanak tanır. Profilaktik aşıda HPV L1/L2, terapötik aşıda ise E6/E7 gen ürünlerinin kullanılır. Quadrivalent HPV (6,11,16,18) aşısı, bivalent HPV (16,18) aşısı ve nonavalent HPV(6,11,16, 18,31,33,45, 52 ,58) aşısı olmak üzere 3 tip profilaktik aşısı bulunmaktadır. Quadrivalent ve nonavalent HPV aşıları aynı zamanda anogenital siğillere neden olan HPV6 ve HPV11'e karşı koruyucudur. Bu profilaktik aşılar, HPV enfeksiyonunun olduğu bölgede etkin bir immün cevap oluşturmayı amaçlar. Bu aşılar, terapötik fayda sağlamazlar ve önceden var olan enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında sınırlı fayda sağlarlar. Bu nedenle, hücre aracılı bağışıklık tepkisini uyaran ve enfekte olmuş hücreleri öldürme yeteneği olan terapötik aşıları geliştirmeye ve üretmeye yönelik ilgi artmıştır (2,3).

Aşının en iyi etkinliği göstermesi için HPV'ye maruz kalmadan önce yapılması gerekmektedir. DSÖ'nün önerisine göre 9-14 yaş arası kız çocukların 2 doz aşılanırken 15 yaş üzerindeki için 3 doz aşı yapılması gerekmektedir. Aşı erkeklerde de HPV kaynaklı diğer kanser ve siğillerin önlenmesi için kullanılmaktadır (39,41). HPV aşısı birçok gelişmiş ülkede ulusal aşı programı kapsamında yer alır ve ücretsiz olarak yapılmaktadır. Ancak ülkemizde aşılamaya programına dahil edilmemiştir ve ücretli olarak isteğe bağlı şekilde yapılmaktadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 18.02.2024 tarih ve 333568 no ile onay alındı. 2014 ocak-2023 aralık yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Surepath sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulanan 53.325 hastanın Bethesda 2014 sistemine göre değerlendirilen Pap smear test sonuçları retrospektif olarak incelendi. AGH tanısı alan 377 (%0,7) hastanın histolojik tanısı ve yüksek riskli HPV testi Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular System) ile 14 adet hrHPV DNA Genotipleri (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) incelenen 171 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastane bilgi sistemi üzerinden hastaların, yaşları, smear, histopatolojik ve HPV sonuçları ile yüksek riskli HPV pozitif olguların HPV alt tipleri kaydedildi. Hastaların yaşları; <30 yaş, 30-49 ve >50 yaş olarak sınıflandırıldı. Atipik glandüler hücre tanısı alan olguların smear sonuçları 2014 Bethesda sistemine göre; AGH-NOS (1-Endoservikal hücreler, NOS 2- Endometrial hücreler, NOS 3-Glandüler hücreler, NOS) ve 4. sitolojik kategori olarak AGH-NL olarak ayrıldı. Glandüler hücre anormalliği içerisinde yer alan "Atipik endoservikal hücreler, neoplazi lehine" sitolojik kategorisi hastamız olmadığından sınıflandırma içerisinde yer almadı. Hastaların histolojik tanıları; 1-Benign (eksternal hormonal etki, endometrial polip, endoservikal polip, kronik endometrit, kronik servisit) ve normal, 2-Servikal skuamöz neoplazi (LSIL, HSIL, SHK), 3-Servikal endoservikal neoplazi (endoservikal adenokarsinom) 4-Endometrial neoplazi (endometrial hiperplazi, EİN ve adenokarsinom) olarak sınıflandırıldı. Hastalar yüksek riskli HPV test sonuçlarına göre; HPV pozitif ve negatif olarak ayrıldı. Yüksek riskli HPV pozitifliği saptanan hastalarda izlenen HPV genotiplerin sıklığı hesaplandı.

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ve Median (min-max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 171 olgunun yaşları 21 ile 82 arasında değişmekteydi. Olguların yaş ortalaması 49.53 ± 11.05 'tir. Hastaların %2,3'ü 30 yaş altında, %52,7'si 30-49 yaş arasında ve %45'ü ise 50 yaş üzerindedir.

Hastaların smear sonucu, %84,2'si (n=144) AGH-NOS (%38,6'sı AGH-Endoservikal, %12,3'ü AGH-Endometrial, %33,3'ü AGH-Glandüler) ve %15,8'i (n=27) AGH-NLolarak raporlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3 Hastaların yaş aralığı, smear, histopatolojik ve HPV test sonuçları

Yaş	n=171	%
<30 yaş altı	4	2,3
30-49 yaş arası	90	52,7
>50 yaş üstü	77	45
Smear tanı		
AGH, NOS	144	84,2
AGH-Endoservikal	66	38,6
AGH-Endometrial	21	12,3
AGH-Glandüler	57	33,3
AGH-NL	27	15,8
Histolojik tanı		
Normal ve Benign	105	61,4
Servikal Skuamöz Neoplazi	20	11,7
LSIL	6	3,5
HSIL	11	6,4
SHK	3	1,8
Servikal Glandüler Neoplazi		
Endoservikal Adenokarsinom	10	5,8
Endometrial Neoplazi	36	21,1
EİN	1	,6
Endometrial Hiperplazi	3	1,8
Endometrial Adenokarsinom	32	18,7
HPV		
Negatif	148	86,5
Pozitif	23	13,5

Hastaların %22,2'si (n=38) normal, %39,2'si (n=67) benign, %3,5'i (n=6) LSIL, % 6,4'ü (n=11) HSIL, %1,8'i (n=3) endometrial hiperplazi, %0,6'sı (n=1) EIN, %5,8'i (n=10) servikal glanduler neoplazi (servikal adenokarsinom), %1,8'i (n=3) skuamöz hücreli karsinom ve %18,7'si (n=32) endometrial adenokarsinom histolojik tanısını almıştır. Endometrial adenokarsinom tanılı hastaların histolojik alt tipleri

%15,3'ü endometrioid tip (n=25), %1,7'si (n=3) seröz karsinom ve %1,7 (n=3) mikstip (seröz ve endometrioid) olarak bulunmuştur. Hastaların %86,5'i (n=148) HPV negatif, %13,5'i (n=23) HPV pozitifdir (Tablo 3).

Çalışmamızda sitolojik tanısı AGH-NOS olan hastaların %69,4'ünde benign ve normal histolojik morfoloji izlenirken AGH-NL tanılılarda ise %81,4 prekürsör lezyon ve karsinom saptanmıştır. AGH-NOS ve AGH-NL tanılı hastalarda neoplastik olmayan ve neoplastik lezyon saptamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4 Sitolojik olarak AGH-NOS ve AGH-NL olan hastalarda neoplastik lezyon varlığı

	AGH-NOS N=144	AGH-NL N=27	p
Histolojik Tanı, n (%)			
Benign ve normal	100 (69,4)	5 (18,6)	<0.001
Prekürsör ve karsinom	44 (30,6)	22 (81,4)	

Çalışmamızdaki 148 hrHPV negatif saptanan hastanın %67,5'inde neoplastik gelişim izlenmezken 23 hrHPV pozitif saptanan hastanın %48,7'inde servikal skuamöz neoplazi, %21,7'inde servikal glandüler neoplazi ve %7,8'inde endometrial neoplazi saptanmıştır. Ayrıca histolojik tanılardaki hasta sayıları göz önüne alındığında benign ve normal patolojiye sahip hastalarda %4,7 (5/105), servikal skuamöz neoplazilerde %55 (11/20), servikal glandüler neoplazilerde %50 (5/10), endometrial neoplazilerde %5,5 (2/36) hrHPV pozitifliği saptandı. Yüksek riskli hrHPV saptanan olgularda servikal skuamöz ve glandüler neoplazi saptanma oranı neoplastik gelişim izlenmeyen ve endometrial neoplazi saptanan gruba göre daha yüksek olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5 Histolojik tanı ve hrHPV pozitifliği

Histolojik tanı	HPV (-) n=148 (%86,5)	HPV (+) n=23 (%13,5)	Toplam n=171
Benign ve Normal	100 (67,5)	5 (21,7)	105
Servikal SN	9 (6,3)	11 (48,7)	20
Servikal GN	5 (3,3)	5 (21,7)	10
Endometrial N	34 (22,9)	2 (7,8)	36

SN:Skvamöz Neoplazi, GN:Glandüler Neoplazi, N:Neoplazi

Çalışmamızdaki 171 olgunun 23'ünde yüksek hrHPV pozitif olarak saptandı. AGH tanılı hrHPV pozitif 23 hastanın %56,5'i (13/23) 30-49 yaş arasında ve %4,3'ü (1/23) 30 yaş altında dağılım göstermekteydi. Ayrıca yaş aralıklarındaki hasta sayısı göz önüne alındığında 30-49 yaş aralığındaki hastaların %14,4'ünde (13/90) hrHPV saptanırken 30 yaş altında 4 hastanın %25'inde hastada izlenmiştir. İstatistiksel olarak yaş grupları ve hrHPV arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,54) (Tablo 6).

Tablo 6 Yaş aralığı ve yüksek rikslı HPV pozitifliği

Yaş aralığı	HPV (-) n=148	HPV (+) n=23
<30 yaş altı n=4 (%)	3 (75)	1 (25)
30-49 yaş arası n=90(%)	77(85,6)	13(14,4)
>50 yaş üstü n=77 (%)	68 (88,3)	9 (11,7)

Tablo 7'de görüldüğü gibi AGH-Endoservikal ve AGH-Neoplazi sitolojik tanıli hastalarda hrHpv pozitifliği, histolojik tanı grupları arasında servikal skuamöz neoplazi grubunda anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001 ve p=0.017). AGH-Glandüler sitolojik tanıli hastalarda ise hrHpv pozitifliği histolojik tanı grupları arasında servikal glandüler neoplaziler grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.019). Ancak AGH-Endometrial sitolojik tanıli hastalarda histolojik tanı grupları ile hrHPV grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.095).

Tablo 8'de görüldüğü gibi çalışmamızdaki 171 hastanın 23'ünde hrHPV oranı yüksek olup 30 yaş altı hastaların tamamı benign ve normal tanıli hrHPV 1 hastada pozitifdir.

30-49 yaş arası hastalarda hrHPV negatifliği benign ve normal histolojik tanı grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) 50 yaş ve üstü hastaların da ise hrHPV pozitifliği servikal skuamöz neoplazi grubunda anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$)



Tablo 7 Sitolojik tanı gruplarına göre yüksek riskli HPV ile Histolojik tanıların karşılaştırılması

	AGH-Endoservikal N=66		p	AGH-Endometrial N=21		p	AGH-Glandüler N=57		P	AGH-Neoplazi N=27		p
	HPV (-) N (%)	HPV (+) N (%)		HPV (-) N (%)	HPV (+) N (%)		HPV (-) N (%)	HPV (+) N (%)		HPV (-) N (%)	HPV (+) N (%)	
Histolojik Tanı												
Benign ve normal	50 (84,7)	1 (14,3)		18 (95)	1 (50,0)		24 (50,0)	2 (22,2)		8 (36,4)	1 (20,0)	
Servikal SN	2 (3,3)	5 (71,4)	<0.001	0 (0,0)	1 (50,0)	0.095	4 (8,3)	1 (11,1)	0.019	3 (13,6)	4 (80,0)	0.017
Servikal GN	1 (1,6)	1 (14,3)		-	-		3 (6,3)	4 (44,4)		1 (4,5)	0 (0,0)	
Endometrial N	6 (10,4)	0 (0,0)		1(5)	-		17 (35,4)	2 (22,2)		10 (45,5)	0 (0,0)	

SN: Servikal Neoplazi, GN: Glandüler Neoplazi

Fisher Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8 Yaş gruplarına göre yüksek riskli HPV ile Histolojik tanıların karşılaştırılması

	<30 Yaş N=4		p	30-49 Yaş N=90		P	>50 Yaş N=77		p
	HPV (-) n (%)	HPV (+) n (%)		HPV (-) n (%)	HPV (+) n (%)		HPV (-) n (%)	HPV (+) n (%)	
Histolojik Tanı, n (%)									
Benign ve Normal	3 (75)	1(25)		52 (69,6)	2 (21,4)		47 (69,1)	2 (22,2)	
Servikal SN	-	-		5 (6,3)	4 (28,6)	<0.001	4 (5,8)	7 (77,8)	<0.001
Servikal GN	-	-		3 (3,8)	5 (28,6)		2 (2,9)	0 (0,0)	
Endometrial Neoplazi	-	-		19 (20,3)	2(21,4)		15 (22,2)	0 (0,0)	

SN: Servikal Neoplazi, GN: Glandüler Neoplazi

Fisher Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızdaki AGH tanıılı hrHPV pozitif 23 hastada sık izlenen HPV genotip ve yüzdeleri sıklık sırasına göre Tablo 9’de verilmiştir. Sıklık sırasına göre %78,2 Tip 16, %39,1 Tip 59, %30,4 Tip 31 ve %26’sında Tip 18 ilk sıralarda yer almaktadır (Tablo 9).

Tablo 9 HPV pozitif 23 hastada sık izlenen HPV genotipleri.

HPV Genotipler n (%)	N	%
Tip 16	18	78,2
Tip 59	9	39,1
Tip 31	7	30,4
Tip 18	6	26
Tip 56	4	17,3
Tip 51	4	17,3
Tip 33	4	17,3
Tip 39	2	8,6
Tip 35	2	8,6
Tip 58	2	8,6
Tip 66	2	8,6
Tip 45	1	4,3
Tip 52	1	4,3
Tip 68	1	4,3

Yüksek riskli HPV saptanan 23 hastanın %30,4’ü (n=7) tek genotipe sahipken, 2 ve $3 \geq$ üzerinde HPV genotip sırasıyla %21,8 (n=5) ve %47,8 (n=11) olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10 HPV genotip sayısı ve neoplastik lezyon gelişim sıklığı

HPV Genotip Sayısı	Benign ve Normal	Prekürsör ve karsinom	Toplam n=23 %
1 genotip	1	6	7 (30,4)
İki genotip	-	5	5(21,8)
$3 \geq$ genotip	4	9	11 (47,8)

Tablo 11’de çalışmamızda hrHPV pozitif 11 servikal skuamöz neoplazi ve 5 servikal glandüler neoplazi tanısı alan hastalardaki hrHPV genotip sıklığına baktığımızda skuamöz neoplazili hastaların %63,6 tip 16, %45,4 tip 59, %36,3’ünde tip 31 ilk sıralarda yer alırken skuamöz glandüler neoplazili hastaların hepsinde tip 16, %40’ında tip 31, %20 tip 18 ve yine aynı sıklıkta tip 59 genotipleri saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11 Yüksek riskli HPV saptanan servikal skuamöz ve glandüler neoplazili hastalarda izlenen HPV genotipleri

HPV GENOTİPLERİ	N	%
Servikal SN (n=11)		
Tip 16	7	63,6
Tip 59	5	45,4
Tip 31	4	36,3
Tip 56	3	27,2
Tip 33	2	18,1
Tip 51	1	9
Tip 66	1	9
Tip 39	1	9
Tip 35	1	9
Tip 52	1	9
Tip 18	1	9
Tip 45	1	9
Servikal GN (n=5)		
Tip 16	5	100
Tip 31	2	40
Tip 18	1	20
Tip 59	1	20

5.TARTIŞMA

Servikal kanserin, sık izlenen jinekolojik malignite olması nedeniyle günümüzde pre-invaziv lezyonların tanınması ve erken müdahale ile invaziv hastalığın engellenmesi yanı sıra invaziv hastalığın erken teşhisi ile hastaya radikal olmayan tedavi şansı sağlayacak tarama testlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (1-3, 19). Papanicolaou (Pap) smear tarama testinin diğer tarama yöntemlerine göre ucuz maliyet etkinliği nedeniyle sık kullanılması serviks kanseri insidansını önemli ölçüde azaltmış, hastalığa bağlı mortalite ve morbidite oranlarında düşüş sağlamıştır (1,2). Smear testinin yaygın kullanılması invaziv lezyonların insidansını azaltmakla birlikte pre-invaziv lezyonları daha iyi tanımamıza olanak sağlamıştır. Pap smear testinde sitolojik yöntemlerle incelenen uterin serviksin ve vajenin epitelyal hücreleri benign/reaktif değişikliklerden displastik ve hatta malign epitelyal değişikliklere kadar farklı sitomorfolojik yapıda olabilirler (1,19,20). Anormal smear testine sahip hastaların kesin tanı koyulması amacı ile kolposkopi, biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon gibi daha ileri incelemelere yönlendirilmesi gerekmektedir. Pap-smear testi, skuamöz hücreli karsinom ve prekürsör lezyonlarını tanımada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olsa da glandüler hücrelerin yorumlanmasında başarılı değildir (4). Glandüler hücrelerin ayırıcı tanısının yapılması klinik ile ilişkilendirilmesi deneyimli bir patolog tarafından bile çoğu zaman kolay olmayabilir. Morfolojik olarak AGH, reaktif süreci aşan nükleer atipiye sahip, ancak adenokarsinomun kesin özelliklerini taşımayan glandüler hücreler olarak tanımlanır. Pratikte, bu tanımın subjektif doğası, patologlar arasında önemli farklılıklara yol açar (31). Sonuç olarak, AGH tanısı, reaktif ve inflamatuvar süreçlerden displazi ve maligniteye kadar değişen geniş tanı aralığını barındırır. Atipik glandüler hücre tanısı tecrübeli bir patolog tarafından bile yanlış pozitif test olarak değerlendirilebilir. Servikal kanser ve serviksin prekanseröz lezyonlarının gelişiminde HPV' nin önemli rolü vardır. Pap-smear testinin sensitivitesinin düşük olmasından dolayı sitoloji ile birlikte yüksek riskli HPV pozitifliğinin varlığı son yayınlanan kılavuzlara göre hastanın smear sonucu benign bile olsa kolposkopi yapılmasını gerektirmektedir (31-34). Hangi hastaya kolposkopi yapılması gerektiği hangi hastanın takibe alınması gerektiği net ortaya koyulabilmiş değildir (33). Çalışmamızda, servikal sitolojik incelemeler sonucunda 2014 Bethesda

sınıflamasına göre atipik glandüler hücreler olarak raporlanan ve yüksek riskli HPV testi uygulanan olgularda sito-histolojik korelasyon, HPV pozitiflik oranı ve sık izlenen HPV alt tiplerini saptamayıp klinik pratikte hastaların tedavi ve takibinde yardımcı olabilecek veriler elde etmeyi amaçladık.

Pap testleri, skuamöz lezyonların erken tespitinde başarılı olmakla birlikte, glandüler lezyonların teşhis ve tespitinde daha az etkilidir. Atipik glandüler hücreler (AGH), Bethesda Sistemi tarafından servikovajinal sitolojiyi raporlamak için benimsenen bir terimdir ve önceki "önemi bilinmeyen atipik glandüler hücreler" (AGUS) teriminin yerini almıştır. AGH, daha belirgin sitolojik atipi sergileyen glandüler hücreleri tanımlamak için kullanılır. En sık inflamatuvar veya reaktif değişiklikler ile birlikte ancak malign olarak sınıflandırılacak kadar anormal değildir. AGH nadir bir bulgudur ve tüm Pap testi vakalarının %1' inden azını temsil eder (42). Bizim çalışmamızda da 2014 Ocak-2023 Aralık yılları arasında Pap smear tarama testi sonucu AGH olarak raporlanan 171 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu oran kliniğimizde bu yıllar arasında değerlendirilen testlerin %1' inden azdı ve literatür ile uyumlu olarak bulundu. AGH sitolojisi olan kadınların %50' inden fazlasında biyopsilerde normal veya benign lezyonlara sahip olduğunu göstermiştir (43,44). Yaptığımız çalışmada da 171 hastanın ileri incelemeler sonucunda 38'i normal ve 67'i de benign histolojiye sahip toplam 105 'idi. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu oranda hastaların %61,4'ünde normal veya benign morfolojiye rastlandı.

AGH terimi, glandüler hücrenin orijini endoservikal veya endometrial olarak belirlenemediyse, kullanılabilir. Bu sınıflamada AGH, sınıflandırılmayan (NOS)(endoservikal, endometrial ve glandüler) ve neoplazi lehine olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tam ve arkadaşları yaptığı çalışmada AGH-NL'li 34 hastanın %67,6'sında prekürsör lezyon ve karsinom bulunurken, AGH-NOS'lu hastaların yalnızca %19,2'sinde neoplastik gelişim saptandığını bildirmişlerdir (45). Sawangsang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da AGH-NL'li kadınlarda neoplastik lezyon oranının AGH-NOS'lu kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (46). Shoji T. ve arkadaşları AGH-NOS ve AGH-NL tanılı hastalarda prekürsör lezyon ve karsinomların daha yüksek tespit oranlarının (%85,7 ve %100) olduğunu bildirmiştir (47). Seok ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada özellikle, AGH-

NL sıklığı (16/28, %57,1), AGH-NOS' unkinden (8/55, %14,6) önemli ölçüde daha yüksekti ve bu AGH-NL tanısının malign hastalıklarla nispeten daha fazla ilişkili olduğu şeklinde yorumlandı(48). Türkiye'de yapılan 122 hastalık bir çalışmada AGH-NL kolunda AGH-NOS tanısı alan hastalara göre malignite saptanması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (49). Çalışmamızda da AGH-NL tanısı alan hastaların %81,4 ünde ve AGH-NOS tanısı alan hastaların %30,6'sında malign veya premalign lezyonlar tespit edildi. Bu bulgu literatür ile uyumluydu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızın bulguları; AGH-NL kategorisinde tanı alan hastaların ileri incelemeler sonucunda malign/premalign lezyonlar tespit edilme olasılığının yüksek olduğu, bunun AGH tanısı alan hastalarda klinik takipte klinisyene yardımcı olabileceği ve bu hastaların daha yakından takip edilmesi ve ileri incelemelere yönlendirilmesi gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Yüksek riskli HPV (hrHPV) enfeksiyonunun, serviks kanserlerinin gelişimini tetikleyen tek ve en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, HPV testi, rahim ağzındaki şüpheli ve prekürsör lezyonların tedavisinde önemli bir araç haline gelmiştir (29,30). AGH, klinik takip gerektiren yüksek riskli bir sitoloji kategorisidir. Ancak sitolojide AGH tanısı alan kadınların tedavisinde HPV testinin rolü net bir şekilde ortaya koyulabilmiş değildir. Yüksek riskli servikal veya endometrial lezyonlar için AGH'nin sensitivitesi düşüktür ve bu klinik yönetimde karmaşa yaratır (30, 31). Son güncellenen ASCCP (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği) kılavuzları AGH tanısı alan 35 yaş ve üzeri veya endometriyal karsinom açısından yüksek risk bulduran kadınlarda endometriyal örneklemeyi önermektedir (33). Bizim çalışmamızda da AGH tanısı alan 171 hastanın 36'sında (%21,1) histolojik örneklemede endometrial neoplazi tespit edildi. Bununla birlikte, AGH sitolojisine sahip hastaların azımsanmayacak kadar büyük bir kısmının normal veya benign histolojiye sahip olduğu göz önüne alındığında kolposkopi ve endometriyal biyopsi prosedürlerinin aşırı kullanımı klinik pratikte halen çözüm bekleyen bir sorundur (31-35). AGH sitolojisine sahip hastaları belirli risk kategorilerine göre sınıflandırabilecek daha verimli, hassas ve uygun maliyetli bir algoritmaya acil ihtiyaç vardır.

Literatürde AGH pozitif hastalarda hrHPV pozitifliği %21-%42 aralığında bildirilmiştir(50). Jang ve arkadaşlarının AGH tanısı alan 311 kadın hastayı dahil ettiği bir çalışmada, HPV pozitif grupta servikal lezyonlar, HPV negatif gruba kıyasla

istatistiksel anlamlı derecede daha yaygın bulundu (%61,2 vs %10,5, $p < 0,001$). Buna karşılık, endometriyal lezyonların HPV enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı bulundu (%8,1 vs %4,5, $p = 0,12$)(51). Verdoodt ve arkadaşları, AGH hastalarında hrHPV testinin, özellikle AIS tespiti için yüksek tanısal doğruluk sağladığını ve %90 duyarlılık ve %75 özgüllük elde ettiğini gösterdi (52). Saqi ve arkadaşlarının 103 AGH'li hastanın takiplerini yaptığı bir çalışmada; 60/103'ü (%58,3) yüksek riskli HPV negatif ve 43/103'ü (%42,3) yüksek riskli HPV pozitif. HPV pozitif 43 hastadan 37'sinde prekürsör lezyon ve karsinom tespit edilirken, yüksek riskli HPV'si olmayan yalnızca bir hastada prekürsör lezyon tespit edildi (53). Bizim çalışmamızda da servikal skuamöz ve glandüler neoplazi tanısı alan toplam 30 hastanın %53,3'ünde ($n=16$) hrHPV pozitifken endometrial neoplazi tanısı alan 36 hastanın %5 ($n=2$) ve neoplazi saptanmayan 105 hastanın %4'ünde ($n=5$) saptanmıştır.

John Hopkins hastanesinde yapılan bir çalışmada AGH tanılı 28 çalışma hastasının 16'sında ileri incelemeler sonucunda patolojik lezyonlar tespit edildi (11/28 HSIL, 3/28 LSIL, 1/28 adenokarsinom). HPV DNA testi 28 kişiden 24'ünde (%86) mevcuttu. HPV testi pozitif olan kadınların servikal intraepitelyal neoplaziye sahip olma olasılığı, HPV negatif olan kadınlara göre 12 kat daha fazlaydı ($p < .001$)(54). Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da AGH-HPV-negatif hastaların neredeyse %70'inde patolojik olarak kanıtlanmış bir servikal neoplazi bulunmazken, AGH-HPV-pozitif sonuçlu kadınların %76'sına skuamöz veya glandüler neoplazi tanısı konuldu. AGH-HSIL hastalarındaki lezyonların çoğu (%95) skuamöz yapıdaydı ve HPV tespiti bunların glandüler lezyonlardan ayırılmasına katkıda bulunmadı (55). Literatürde birçok çalışma, patolojik anlamlı servikal lezyonları olan kadınlarda HPV pozitifliğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Schnatz ve ark., HPV testi pozitif çıkan vakalar arasında HPV ile ilişkili hastalığın %40 olduğunu, HPV negatif vakalarda ise %4 olduğunu gösterdi. Zeferino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AGH-NOS'lu ve klinik olarak neoplastik lezyonları olan kadınların çoğunda HPV-DNA testi pozitif. Ancak histolojik olarak neoplastik histolojik lezyonu olmayan ve AGH-NL tanılı kadınların %50'sinin HPV-DNA negatif olduğu tespit edildi. Chen ve Yang, AGH-NOS'lu ve anlamlı servikal lezyonları olan kadınların %55,8'inde HPV pozitifliği saptamıştır. AGH-NL ile başvuran ve patolojik servikal lezyonu olan kadınlarda HPV pozitifliği sıklığı %91,7 idi (54–56). Bizim çalışmamızda da AGH-

Endoservikal ve AGH-NL sitolojik tanıli hastalarda hrHPV pozitifliği histolojik tanı gruplarından servikal skuamöz neoplazilerle ($p<0.001$) ilişkiliyken AGH-Glandüler sitolojik tanıli hastalarda ise servikal glandüler neoplazi tanıli hasta grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.004$). Ayrıca AGH-Glandüler sitolojik tanıli hastaların endometrial neoplazi tanı alanlarıda HPV pozitiflik oranı düşüktü. Ancak AGH-Endometrial sitolojik tanıli hastalarda histolojik tanı grupları ile HPV grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.143$). Çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte AGH-glandüler tanısına sahip hastaların prekürsör lezyon ve karsinom histolojisine sahip olup olmadıklarını ön görmede HPV test pozitifliğinin klinisyene yardımcı olabileceği fakat bu klinik önemin endometrial kaynaklı lezyonları öngörmede ve AGH-endometrial tanısı alan hastalarda yardımcı olamayacağı görüşüne varıldı.

ABD’de yapılan bir çalışmada 50 yaşından genç kadınlarda ($n=925$), yüksek riskli HPV pozitif kadınların premalign ve malign bir histolojiye sahip olma riski %45,4 olarak bulundu. 50 yaşından genç grupta endometriyal kanser riski, hrHPV pozitif ve hrHPV negatif kadınlarda benzer şekilde düşüktü (57). Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği klinik takip kılavuzları, yaşı ne olursa olsun Pap smear testi sonuçları AGH olarak gelen olan tüm hastalar için kolposkopik değerlendirme ve endoservikal numune alınmasını ve 35 yaş üstü ve yüksek riskli kadınlar için endometriyal numune alınmasını önermektedir (58). Pradhan ve arkadaşları, 30 yaş altı hastalarda ve 30-49 yaş arası hastalarda en sık görülen prekürsör lezyonu HSIL olarak bulurken 50 yaş ve üzeri kadınlarda en sık görülen neoplazi endometrial karsinom olarak bulundu (58). Yine bu çalışmada, 3007 kadından 202’sinde (%6,7) endometrial karsinom, kompleks atipik hiperplazi veya her ikisi birden bulundu ve bu oran, AGH’li 50 yaş ve üzeri kadınlarda (%15,8) bu oran daha yüksekti. ABD’de yapılan AGH tanıli toplam 105 hastada histolojik olarak prekürsör lezyon ve karsinom tespit edildi. Prekürsör lezyonlar, AGH’li 35 yaş altı hastalarda en sık görülen anlamlı histolojik sonuçtu. Endometrial neoplazi, AGH sonuçları olan kadınlarda ve 35 yaş ve üstü olan hastalarda en sık görülen histolojik sonuçtu (59). Bizim çalışmamızda da HPV durumundan bağımsız olarak 3 farklı yaş grubunda da (30 yaş ve altı, 30-49 yaş arası, 50 yaş ve üstü) AGH tanısı alan hastalarda en sık normal ve benign sonuçlara rastlandı. 30 yaş altı kadınların sadece 1 tanesinde

HPV pozitif ve bu hastada histolojik olarak neoplastik gelişim yoktu. Hem 30-49 yaş arası kadınlarda hem de 50 yaş ve üstü kadınlarda en sık bulunan prekürsör lezyon HSIL'di. Bu iki grupta da en sık görülen malign patoloji endometrial adenokarsinomdu. Endometrial neoplazi grubumuzda yer alan bir endometrial hiperplazi ve EİN tanılı 2 hastada hrHPV pozitif. Endometrial kanser tanılı 50 yaş üzeri hastalarda literatür ile uyumlu olarak HPV negatifti.

Yüksek riskli HPV genotipleri ülkeden ülkeye hatta bölgeden bölgeye değişmekle birlikte dünya genelindeki HPV pozitif tüm vakaların yaklaşık %87'inde bulunan en yaygın yedi tipi HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52 ve 58 olarak rapor edilmiştir(60). Bizim çalışmamızda da sitolojik tanısı AGH olan 23 hrHPV pozitif olan histolojik tanıları neoplastik olmayan, prekürsör lezyon ve karsinom içeren hasta grubunda sıklık sırasına göre %78,2 Tip 16, %39,1 Tip 59, %30,4 Tip 31 ve %26'sında Tip 18 ilk sıralarda yer almaktadır. Literatürle uyumlu olarak bizim serimizde de HPV tip 16 en sık izlenen genotipti.

Literatürdeki çalışmalarda endoservikal adenokarsinomlarda saptanan pozitif hrHPV oranları değişkenlik göstermektedir (52). Lee ve arkadaşları 69 servikal adenokarsinomlu tanılı hastaların hücre bloklarında hrHPV oranını %31,9 olarak saptarken Andersson ve arkadaşlarının 131 endoservikal adenokarsinom içeren çalışmalarında hastaların doku bloklarına uygulanan HPV testinin %71'inde pozitif izlendiği bildirilmiştir (61,62). Yine doku bloklarına uygulanan 73 invaziv adenokarsinom ve 23 AIS vakasından oluşan bir çalışmada hastaların %91,9'unda pozitiflik saptanmıştır (63).Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak 10 endoservikal adenokarsinom hastasının servikal sitoloji örneklerine uygulanan HPV testinin %50'si pozitifdir. Servikal adenokarsinomlarda servikal sitolojik örneklerle ve elde edilen hücre bloklarında HPV pozitiflik oranı doku örneklerine göre biraz daha düşük gözükmektedir. Bunun nedeni servikal adenokarsinomların servikal kanalın daha üst bölgesine lokalize olması ve iyi bir şekilde örneklenememesi olabilir.

Literatürde bazı çalışmalarda birden fazla genotiple enfekte hastaların tek genotiple enfekte olanlara göre daha fazla prekürsör lezyon ve karsinom geliştiği bu yüzden bu hastaların daha dikkatli incelenmesi gerektiği rapor edilmiştir (64–66). Bizim çalışmamızda hrHPV saptanan 23 hastanın %30,4'ü tek genotipe sahipken, 2 ve 3 \geq üzerinde HPV genotip sırasıyla %21,8 ve %47,8'dir. Bizim çalışmamızda, HPV

Genotip sayısının prekürsör lezyon ve karsinom geliştirme açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucu, hasta sayısının kısıtlı sayıda olması etkileyebilir.

Günümüzde yapılan çalışmalar, HPV16/18 testi pozitif çıkan AGH hastalarında 2 yıllık kümülatif invaziv kanser geliştirme riskinin %17'ye kadar çıktığını ortaya çıkardı (67). ABD'de de yapılan bir çalışmada özellikle AGH tanısı bulunan kadınlarda HPV 16/18/45 pozitifliğinin tespitinin adenokarsinom riskini arttırdığı bulundu (68). Skyldberg ve arkadaşlarının 38 invaziv adenokarsinom tanılı hastanın % 60.5'inde hrHPV pozitifliği saptanırken hrHPV genotip sıklık sırası %26,3 (10/38) tip HPV18 ve %23,7'si (8/38) tip HPV16 tespit edildi. Bizimde çalışmamızdaki hrHPV pozitif 5 endoservikal adenokarsinom hastaların hepsinde tip 16, %40'ında tip 31, %20 tip 18 ve yine aynı sıklıkta tip 59 HPV genotipi saptanmıştır (69).

6.SONUÇLAR

- I. Servikal kanser ile mücadele pre-invaziv lezyonların tanınması ve erken müdahale ile invaziv hastalığın engellenmesi, invaziv bir hastalık var ise erken teşhis konulması pap-smear testinin kullanıma girmesi ile başarılı bir şekilde devam etmektedir.
- II. Pap-smear değerlendirilmesi uluslararası güvenilirliği ispatlanmış Bethesda sistemi ile yapılmaktadır ve AGH tanısı smear testlerinin %1'inden azında görülen nadir bir patolojidir.
- III. AGH tanısı tecrübeli bir patolog tarafından bile yanlış pozitif test olarak değerlendirilebilir ve bu hastaların yönetiminde klinik rehberler tarafından net sınırları çizilmiş bir görüş birliği yoktur.
- IV. Yüksek riskli bireylerde AGH tanısının daha çok prekürsör ve karsinom sonuçlar ile ilişkili olabileceği bilinse de bu yüksek riskli bireylerin kesin tanımının yapılmamış olması klinik süreci zorlaştırmaktadır.
- V. AGH kategorisinde tanı alan hastaların %50 den fazlasını normal ve benign lezyonlar oluştursa da yüksek riskli hastaların özellikle endometrial patolojiler açısından ileri incelemelere yönlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- VI. AGH alt gruplarından AGH-Glandüler tanısı alan hastalarda HPV pozitifliği servikal glandüler neoplazi için yüksek risk olarak kabul edilmelidir.
- VII. AGH-NL kategorisinde tanı alan hastaların ileri incelemeler sonucunda prekürsör lezyon ve karsinom lezyonlar tespit edilme olasılığının yüksek olduğu görüşüne varıldı.
- VIII. HPV negatif ve 50 yaşından büyük kadınlarda endometrial patolojiler açısından daha dikkatli olunması gerektiği özellikle 30 yaşından küçük hastalarda benign ve normal bulgulara daha sık rastlanıldığı çalışmamız bulguları arasındaydı.
- IX. Çalışmamız bulgularının güncel rehberlerde yer alarak klinik pratikte kullanılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizlerine ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Wang T, Zhang H, Liu Y, Zhao C. Updates in Cervical Cancer Screening Guidelines, The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, and Clinical Management Recommendations. *Journal of clinical and translational pathology* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2024 Apr 7];3(2):75. Available from: [/pmc/articles/PMC10348779/](#)
2. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 7];76(1):112–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846527/>
3. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett* [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2024 Apr 7];471:88–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812696/>
4. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B, and Mody DR. Epithelial Abnormalities: Glandular In: Nayar R , Wilbur DC. eds.The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology 3.rd ed. 2015 Springer, Switzerland 193-240.
5. Young B, O’Dowd G, Woodford P. Female reproductive system.In: Wheater’s Functional Histology : a text and colour atlas. Young B., O’Dowd G., Woodford P. Eds. 2014, USA, Elsevier 6th.ed 351-383.
6. Thomas C. Wright and Brigitte M. Ronnet. In:Benign Diseases of the Cervix. Kurman RJ, Herrington CS, Young R H. Eds.Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Springer Cham; 2019:195-233.
7. Ellis H. Anatomy of the uterus. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2024 Apr 7];6(3):74–5. Available from: <http://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472029906700522/fulltext>
8. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 7];81(10):1145. Available from: [/pmc/articles/PMC8494521/](#)
9. Herrington CS, Kim K-R, Kong CS, Longacre TA, McCluggage WG, Mikami Y, Oddi J, Soslow RA. Tumor of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board ed.Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020;333-389.
10. Wright TC, Ronnett BM, and Kurman RJ.In: Precancerous Lesions of the Cervix. Kurman RJ, Herrington CS, Young R H. Eds.Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: 7th. Ed.Springer, Cham; 2019:240-303.

11. Nucci MR, Malpica A. Mesenchymal Lesions of the Vulva and Vagina. *Gynecologic Pathology*, Second Edition. 2020 Jan 1;89–118.
12. Karatekin Ç, Karatekin Ü, Fen Ü, Dergisi F, Nalbantoğlu HG, Arslan P. Servikal kanser: Genel bakış. *Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi* [Internet]. 2023 Jun 30 [cited 2024 Apr 7];2(1):43–50. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ckujsf/issue/78731/1300665>
13. Pirog EC, Wright TC, Ronnett BM, and Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. In: Kurman RJ, Herrington CS, Young R H. Eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: 7th. Ed.* Springer, Cham; 2019:315-374.
14. Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2024 Apr 7];27(2). Available from: <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e21>
15. Laudadio J. Human papillomavirus detection: testing methodologies and their clinical utility in cervical cancer screening. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Apr 7];20(3):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574772/>
16. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2024 Apr 7];40(5):602–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500479/>
17. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 7];30 Suppl 5(SUPPL.5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199966/>
18. Young RH. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract CH 15 sex cord stromal. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2011;
19. Bengtsson E, Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 7];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772188/>
20. Denton KJ, Herbert A, Turnbull LS, Waddell C, Desai MS, Rana DN, et al. The revised BSCC terminology for abnormal cervical cytology. *Cytopathology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Apr 7];19(3):137–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18494998/>
21. Hoda RS, VandenBussche C. Diagnostic Liquid-Based Cytology. *Diagnostic Liquid-Based Cytology* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2024 Apr 7];1–252. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/diagnostic-liquid-based-cytology>

22. Cibas, E.S. Cervical and Vaginal Cytology. In E. S. Cibas, B. S. Ducatman (Eds.) Cytology : diagnostic principles and clinical correlates: 4th ed China, Elsevier;2014:1-58.
23. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://books.google.com.tr>
24. Hoda RS, VandenBussche C. Diagnostic Liquid-Based Cytology. Diagnostic Liquid-Based Cytology [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2024 Apr 26];1–252. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/diagnostic-liquid-based-cytology>
25. Bengtsson E, Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. Comput Math Methods Med [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 26];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772188/>
26. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Cytojournal [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 26];19. Available from: </pmc/articles/PMC9168399/>
27. Sadullahoğlu C. Servikal Sitoloji ve Tarama Yöntemleri. In: Flenkci IB, Çabus Ü. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Obstetri, jinekoloji, jinekolojik onkoloji ve infertilite, Akademisyen Kitabevi, 2019:1-9 [Internet]. [cited 2024 Apr 27]. Available from: <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/view/1257/1254/27330>
28. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. Acta Cytol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Apr 27];61(4–5):359–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693017/>
29. Stewart CJR, Crook ML. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3-like squamous cell carcinoma of the cervix: a review of 14 cases with comparison of E-cadherin and cyclin D1 expression in the CIN 3-like and infiltrative tumour elements. Histopathology [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Apr 27];70(3):367–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681166/>
30. Reynolds JP, Salih ZT, Smith AL, Dairi M, Kigen OJ, Nassar A. Cytologic parameters predicting neoplasia in Papanicolaou smears with atypical glandular cells and histologic follow-up: a single-institution experience. J Am Soc Cytopathol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Apr 27];7(1):7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043252/>
31. Khan MYA, Bandyopadhyay S, Alrajjal A, Choudhury MSR, Ali-Fehmi R, Shidham VB. Atypical glandular cells (AGC): Cytology of glandular lesions of the uterine cervix. Cytojournal [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 27];19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35673694/>

32. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 27];121(4):829–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635684/>
33. 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 Apr 27];24(2):102–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243307/>
34. Kim MK, Lee YK, Hong SR, Lim KT. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on cervicovaginal Pap smears. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Apr 27];45(10):867–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771986/>
35. Khan MYA, Bandyopadhyay S, Alrajjal A, Choudhury MSR, Ali-Fehmi R, Shidham VB. Atypical glandular cells (AGC): Cytology of glandular lesions of the uterine cervix. *Cytojournal* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 7];19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35673694/>
36. Nayar R, Wilbur DC, Solomon D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. *Comprehensive Cytopathology: Expert Consult: Online and Print* [Internet]. 2008 Sep 18 [cited 2024 Apr 7];77–90. Available from: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/the-bethesda-system-for-reporting-cervical-cytology>
37. Follen M, Richards-Kortum R. Emerging Technologies and Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2024 Apr 7];92(5):363–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.5.363>
38. Kim MK, Lee YK, Hong SR, Lim KT. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on cervicovaginal Pap smears. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Apr 7];45(10):867–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771986/>
39. Kanser Taramaları [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html>
40. Türkiye Kanser Kontrol Programı 2021 [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf
41. Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi A, Bölümü E, Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu İpekköy Yerleşkesi A, Cinsel Sağlığı K, Gonca Mavi Aydoğdu S, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV Cervical cancer and HPV. *Androl Bul*

- [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 7];20:25–9. Available from: <https://www.doi.org/10.24898/tandro.2018.62533>
42. Goetz LH, Evans HL, Armylagos D, Zhou H, Mody DR, Schwartz MR, et al. Atypical glandular cells in Pap tests: cytology-histology correlation and risk assessment with human papillomavirus (HPV) testing. [cited 2024 Apr 8]; Available from: www.sciencedirect.com
 43. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Apr 26];114(3):383–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501894/>
 44. Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Apr 26];107(3):701–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507944/>
 45. Tam KF, Cheung ANY, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM, et al. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (agus) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2024 Apr 8];91(3):603–7. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825803006140/fulltext>
 46. Sawangsang P, Sae-Teng C, Suprasert P, Srisomboon J, Khunamornpong S, Kietpeerakool C. Clinical significance of atypical glandular cells on Pap smears: experience from a region with a high incidence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Apr 8];37(6):496–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159042/>
 47. Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T, et al. Clinical Significance of Atypical Glandular Cells in the Bethesda System 2001: A Comparison with the Histopathological Diagnosis of Surgically Resected Specimens. *Cancer Invest* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 8];32(4):105–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07357907.2014.880453>
 48. Seok WI, Lee KB, Lee JM, Nam UG, Yoon SJ, Choi SL, et al. Clinical Analysis of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) on Pap Smear according to Menopausal Status. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2002 [cited 2024 Apr 8];967–71. Available from: <http://dx.doi.org/>
 49. Tulunay HG, Kocak Ö, Karalök MA, Yirci B, Üreyen I, Koc S, et al. Comparison of the Histologic Results of Atypical Glandular Cells- Favor Neoplasia and Atypical Glandular Cells-Not Otherwise Specified. *GORM:Gynecology*

- Obstetrics & Reproductive Medicine [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 8];22(1):27–31. Available from: <http://search.yayin/detay/208041>
50. Zuo T, Levi AW, Lin Q, Abi-Raad R, Adeniran AJ, Cai G. High-Risk Human Papillomavirus Testing, Genotyping, and Histopathologic Follow-up in Women With Abnormal Glandular Cells on Papanicolaou Tests. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 11];156:569–76. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/156/4/569/6174442>
 51. Jang TK, Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. The Clinical Significance and Utility of HPV-DNA Testing in Korean Women with Atypical Glandular Cells in Cervical Pap Tests: An Analysis of 311 Cases at a Single Institution. *Cancer Invest* [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2024 Apr 11];39(10):885–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07357907.2021.1952593>
 52. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2024 Apr 11];138(2):303–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29424>
 53. Saqi A, Gupta PK, Erroll M, Babiak A, Blackmun D, Mansukhani M, et al. High-risk human papillomavirus DNA testing: a marker for atypical glandular cells. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Apr 11];34(3):235–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16470857/>
 54. Diaz-Montes TP, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: cytohistologic comparison and relationship to HPV results. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2024 Apr 12];104(2):366–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049972/>
 55. De Oliveira ERZM, Derchain SFM, Sarian LOZ, Rabelo-Santos SH, Gontijo RC, Yoshida A, et al. Prediction of high-grade cervical disease with human papillomavirus detection in women with glandular and squamous cytologic abnormalities. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2006 [cited 2024 Apr 12];16(3):1055–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16803485/>
 56. Zeferino LC, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, Do Amaral Westin MC, et al. Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of atypical glandular cells (AGC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 12];159(1):160–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680079/>
 57. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstetrics and Gynecology* [Internet].

- 2010 Feb [cited 2024 Apr 12];115(2 PART 1):243–8. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2010/02000/relationship_of_atypical_glandular_cell_cytology,.7.aspx
58. Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical Significance of Atypical Glandular Cells in Pap Tests: An Analysis of More Than 3000 Cases at a Large Academic Women’s Center. [cited 2024 Apr 14]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ency.21724>
 59. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 14];53(2):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19365967/>
 60. Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive cytopathology*. 2008 [cited 2024 Apr 26];1120. Available from: https://books.google.com/books/about/Comprehensive_Cytopathology_E_Book.html?hl=tr&id=kj21b_1EUTIC
 61. Lee MF, Chang MC, Wu CH. Detection of human papillomavirus types in cervical adenocarcinoma by the polymerase chain reaction. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 1998 [cited 2024 Apr 26];63(3):265–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989896/>
 62. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2024 Apr 26];37(2):246–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166153/>
 63. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WGV, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 26];157(4):1055–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11021808/>
 64. Pista A, Oliveira A, Verdasca N, Ribeiro F. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 26];17(6):941–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040156/>
 65. Bello BD, Spinillo A, Alberizzi P, Cesari S, Gardella B, D’Ambrosio G, et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: Prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions. *J Med Virol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Apr 26];81(4):703–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19235847/>
 66. Van Graaf Y Der, Molijn A, Doornewaard H, Quint W, Van Doorn LJ, Van Tweel J Den. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am*

- J Epidemiol [Internet]. 2002 Jul 15 [cited 2024 Apr 26];156(2):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117707/>
67. Norman I, Yilmaz E, Hjerpe A, Hortlund M, Elfström KM, Dillner J. Atypical glandular cells and development of cervical cancer: Population-based cohort study. *Int J Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 11];151(11):2012–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029205/>
 68. Schiffman M, Mirabello L, Egemen D, Befano B, Xiao Y, Wentzensen N, et al. The combined finding of HPV 16, 18, or 45 and cytologic Atypical Glandular Cells (AGC) indicates a greatly elevated risk of in situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Apr 11];174:253–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37243996/>
 69. Skyldberg BM, Murray E, Lambkin H, Kelehan P, Auer GU. Adenocarcinoma of the uterine cervix in Ireland and Sweden: human papillomavirus infection and biologic alterations *Mod Pathol*. 1999 Jul;12(7):675-82. - PubMed [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430271/>