

# Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Kanser Öncüleri için 2019 ASCCP Risk-Tabanlı Yönetim

## Konsensus Rehberi

Rebecca B. Perkins, MD, MSc,<sup>1</sup> Richard S. Guido, MD,<sup>2</sup> Philip E. Castle, PhD,<sup>3</sup> David Chelmow, MD,<sup>4</sup> Mark H. Einstein, MD, MS,<sup>5</sup> Francisco Garcia, MD, MPH,<sup>6</sup> Warner K. Huh, MD,<sup>7</sup> Jane J. Kim, PhD, MSc,<sup>8</sup> Anna-Barbara Moscicki, MD,<sup>9</sup> Ritu Nayar, MD,<sup>10</sup> Mona Saraiya, MD, MPH,<sup>11</sup> George F. Sawaya, MD,<sup>12</sup> Nicolas Wentzensen, MD, PhD, MS,<sup>13</sup> and Mark Schiffman, MD, MPH<sup>14</sup>  
2019 ASCCP Risk-Tabanlı Yönetim Konsensus Rehber Komitesi adına

**Anahtar kelimeler:** servikal sitoloji, HPV testi, anormal servikal kanser tarama testlerinin yönetimi, rehberler  
(*J Low Genit Tract Dis* 2020;24: 102–131) DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525

<sup>1</sup> Boston University School of Medicine/Boston Medical Center, Boston, MA; <sup>2</sup> University of Pittsburgh/Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, PA; <sup>3</sup> Albert Einstein College of Medicine, New York, NY; <sup>4</sup> Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA; <sup>5</sup> Rutgers, New Jersey Medical School, Newark, NJ; <sup>6</sup> Pima County Health & Community Services, Tucson, AZ; <sup>7</sup> UAB School of Medicine, Birmingham, AL; <sup>8</sup> Harvard T.H. Chan School of Public Health Boston, MA; <sup>9</sup> University of California, Los Angeles, CA; <sup>10</sup> Northwestern University, Feinberg School of Medicine-Northwestern Memorial Hospital, Chicago, IL; <sup>11</sup> Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA; <sup>12</sup> University of California, San Francisco, San Francisco, CA; <sup>13</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics and Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD; and <sup>14</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics and Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD

Bu makale açık erişimlidir ve baskılar asccp.org, jlgtd.com veya pubmed üzerinden indirilebilir.

R.B.P. ve R. S. G., bu yazının geliştirilmesine eşit derecede katkıda bulunmuştur ve ortak yazarlardır.

Kılavuz çalışmaları Ulusal Kanseri Enstitüsü ve ASCCP'den destek aldı. Katılımcı kuruluşlar, katılımcı temsilcileri için seyahatlerini destekledi. Birincil fon sağlayıcılar da dahil olmak üzere tüm katılan konsensus kuruluşları, veri analizi ve yorumu, makale yazımı ve yayına gönderme kararı dahil olmak üzere konsensus sürecinde eşit ve dengeli rollere sahipti. Bu kılavuzların geliştirilmesinde hiçbir endüstri fonu kullanılmamıştır. Gönderim kararının nihai sorumluluğu ilgili yazarlara aittir. Ulusal Kanseri Enstitüsü (MS ve N.W. dahil), tarama yöntemlerinin ve stratejilerinin bağımsız değerlendirmeleri için ticari araştırma ortaklarından (Qiagen, Roche, BD, MobileODT, Arbor Vita) servikal tarama sonuçlarını fiyatı azaltılmış veya ücretsiz olarak alır. A.-B.M. Merck ve GSK'nın danışma kurulu üyesidir. R.S.G. Inovio Pharmaceuticals DSMB.W.K.H.'nin ASCCP danışmanıdır. Inovio Pharmaceuticals DSMB ile bağlantılıdır. P.E.C. araştırma için Roche, Becton Dickinson, Arbor Vita Corporation ve Cepheid'den indirimli veya ücretsiz HPV testleri ve tahlilleri almıştır. M.H.E. şirketlere danışmanlık yapmıştır ve eğitim faaliyetlerine katılmıştır, ancak bu faaliyetler için herhangi bir ücret almamaktadır. Bazı durumlarda, işvereni Rutgers, bu faaliyetler için Papivax, Cynvec, Merck, Hologic ve PDS Biotechnologies'den ödeme almaktadır. Johnson & Johnson, Pfizer, Iovance ve Inovio'dan klinik denemeler için genel PI veya yerel PI olmuştur. Bu faaliyetlerin finansmanı, denemelerin araştırma ile ilgili maliyetleri içindir. Diğer yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Sorumluluk Reddi:** Bu dergiye katkıda bulunan yazarlar tarafından ifade edilen sonuçlar, bulgular ve görüşler, ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Dairesi, Kamu Sağlığı Hizmetleri, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri veya Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün resmi pozisyonunu yansıtmayabilir. Copyright © 2020 Yazar (lar). ASCCP adına Wolters Kluwer Health, Inc. tarafından yayınlanmıştır. Bu, Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan-Türev Olmayan Lisans 4.0 (CCBY-NC-ND) hükümleri altında dağıtılan açık erişimli bir makedir ve uygun şekilde alıntı yapılması koşuluyla çalışmanın indirilmesine ve paylaşılmasına izin verilir. Dergi izni olmadan eser hiçbir şekilde değiştirilemez ve ticari amaçla kullanılamaz.

## İçindekiler:

---

### BÖLÜM

#### A. YÖNETİMSEL ÖZET

#### B. GİRİŞ

#### C. KILAVUZ İLKELERİ

#### D. YÖNTEMLER

##### ALT BÖLÜM

##### D.1 Süreç ve Zaman Çizelgesi

##### D.2 Risk Tahminlerinde Temel Klinik Hedef Olarak CIN3 + Seçimi

##### D.3 Riskleri Doğrulamada Kullanılan Çoklu Veri Kümeleri

##### D.4 Risklerin Tahmini

##### D.5 Klinik Eylem Sonuçlarına Test Kombinasyonlarının Atanması

##### D.6 Önerilerin Derecelendirilmesi

#### E. PARADİGMADA SAPMA: KLİNİK EYLEM EŞİKLERİ

##### E.1 Takip Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşikleri

##### E.2 Kolposkopi Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşiği

##### E.3 Tedavi Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşikleri

##### E.4 Yönetim Önerisine Yönlendiren Klinik Durumlar

#### F. PATOLOJİ RAPORLAMA VE LABORATUVAR TESTLERİ İLE İLGİLİ GÜNCELLEMELER

##### F.1 Alt Anogenital Sistem Skuamöz Lezyonlarının Histopatolojik Raporlanmasında 2-kademeli Terminoloji (Histolojik LSIL / HSIL) Kullanımıyla İlgili Açıklama

##### F.2 Birincil HPV Taramasında Güncellenmiş Yönetim (Geçici Rehberin Yerini Almıştır)

##### F.3 Yönetimde Kullanılan HPV Testlerine İlişkin Açıklama

#### G. NADİR SİTOLOJİ SONUÇLARI

##### G.1 İncelenen sitolojinin atipik glandüler hücreler (AGC) veya adenokarsinoma in situ (AIS) olarak değerlendirilmesi

##### G.2 Yetersiz Sitoloji

##### G.3 Sitolojide Transformasyon Bölgesinin olmaması

##### G.4 Premenopozal Hastalarda Benign Endometrial Hücrelerin veya Histerektomize Hastalarda Benign Glandüler Hücrelerin varlığı

#### H. KOLPOSKOPİ UYGULAMA STANDARTLARI VE KOLPOSKOPİ KLİNİK EYLEM EŞİĞİ İSTİSNALARI

##### H.1 ASCCP Kolposkopi Standartları

##### H.2 Kolposkopi Eşiğinde İstisnalar

#### I. HİSTOLOJİ SONUÇLARININ YÖNETİMİ

##### I.1 Histolojik HSIL Yönetimi, Daha Ayrıntılı Tanımlanmamış veya Nitelendirilmemiş

##### I.2 Histolojik HSIL Yönetimi (CIN2 veya CIN3)

##### I.3 Tedavinin Gelecekteki Gebelik Üzerine Potansiyel Etkileri Konusunda Endişeleri Olanlarda CIN2 Yönetimi

I.4 Öncesinde ASC-H veya HSIL Sitolojisi Olanlarda Histolojik LSIL (CIN1) veya Daha Düşük Patolojilerin Yönetimi

I.5 En az 2 Yıl Tekrarlayan Tanılı Histolojik LSIL (CIN1)

I.6 AIS Yönetimi: Jinekolojik Onkoloji Derneği Önerileri

#### **J. ANORMALİKLER SONRASI GÖZETİM**

J.1 Anormal Sonuçların Yönetiminde Özel Testler ve Test Aralıkları

J.2 Histolojik HSIL Tedavisi Sonrası Kısa Dönemli Takip

J.3 Yüksek Dereceli Histoloji veya Sitoloji Tedavisi Sonrası Uzun Dönem Takip Rehberi

J.4 Histolojik veya Sitolojik olarak Yüksek Dereceli Anormallik Kanıtı Olmayan Düşük Dereceli Sitolojik Anormalliklerin (HPV-Pozitif NILM, ASC-US veya LSIL) veya Histolojik LSIL (CIN1) Uzun Dönem Takip Rehberi

#### **K.ÖZEL POPÜLASYONLAR**

K.1 25 Yaşından Genç Hastaların Yönetimi

K.2 Gebelikte Yönetim

K.3 İmmünsüpresyonlu Hastaların Yönetimi

K.4 Histerektomi Sonrası Yönetim

K.5 Geçmiş Anormal Sonucu Olan 65 Yaşından Büyük Hastaların Yönetimi

#### **L. GÜNCEL HUSUSLAR VE GELECEK YÖNELİMLER**

L.1 Güncel Hususlar

L.2 Gelecek Yönelimler

## A. YÖNETİMSEL ÖZET

Servikal tarama anormalliklerinin yönetimi için güncellenmiş Amerika Birleşik Devletleri (ABD) konsensus kılavuzlarının mevcut 3 servikal tarama stratejisine uyum sağlamasına gerek duyulmuştur: Birincil human papillomavirus (HPV) taraması, HPV ile cotest ve tek başına servikal sitoloji.

Yeni veriler, bir hastanın servikal prekanser veya kanser gelişme riskinin mevcut tarama testi ve önceki tarama testi ve biyopsi sonuçlarının ve yaş ve bağışıklık sistemi baskılanması gibi kişisel faktörler de göz önünde bulundurularak tahmin edilebileceğini göstermektedir. Rutin tarama, öncesinde anormal tarama sonuçları nedeniyle izlem gerektirmeyen asemptomatik bireyler için geçerlidir.

2012 yönetim konsensus rehberi, risk seviyesi tespitinde hangi test kombinasyonunun kullanıldığından bağımsız olarak, 5 yıl içerisinde hedef olarak servikal intraepitelyal grade 3 (CIN3) ve daha ciddi tanılar (CIN3+) ve özel olarak da servikal kanser gelişimi tahmininde eşit riske eşit yönetim prensibine bağlı çalışan ilk düzenlemeydi. 2012'de başlayan risk-tabanlı rehberler yeni bir kavramsal ilerlemeydi, ancak öneriler oldukça karmaşık algoritmalara sahipti ve tarama geçmişini yeterli bir şekilde hesaplamaya dahil etmiyorlardı. Önceki sonuçların riski nasıl etkilediğine dair daha incelikli bir anlayış ve dikkate alınması gereken daha fazla değişkenin farkına varılması ve mevcut HPV doğal öyküsü ve servikal karsinogenezin anlaşılmasıyla, 2019 kılavuzları ile yönetim önerileri şekillenmiştir. Daha yüksek risk altında olan hastalar için daha sık izlem, kolposkopi ve tedavi önerilirken, daha düşük risk altında olanlar için kolposkopinin ötelenmesi, daha uzun aralıklarla izlem ve yeterince düşük risk mevcut ise de rutin taramaya dönüş önerilebilir. HPV aşılması ve aynı zamanda yeni tarama ve triaj testlerinin kullanımına bağlı toplum-tabanlı CIN3+ prevelansının azalması durumunda da uygun şekilde çalışmaya devam eden, risk eşikdeğerleri açıkça tanımlanmış bir yönetim rehberi tasarlanmıştır. Revize edilmiş rehberlerin sağladığı çerçeve, yeni veriler ve teknolojilerin sürekli değişen öneri revizyonlarının da dahil edilmesi ile hasta bakımı için yararlı değişikliklerin en kısa sürede uyarlanabilmesidir.

## B. GİRİŞ

Bu konsensus rehberi, ilki 2001'de yapılan, 2006 ve 2012'de güncellemeler ile devam eden Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği (ASCCP) sponsorluğundaki konsensus konferanslarından dördüncüsüdür. 2015'te primer HPV taraması ile ilgili yönetim önerileri sağlayan ara rehber niteliğinde bir rehber yayınlanmıştır. Bu döküman tüm önceki rehberleri güncelleyecek ve yerini alacaktır. 2019 rehberinin tüm diğer versiyonlardan temel farkı ise primer test-tabanlı algoritmalar yerine (örn. "HPV-pozitif önemi belirlenememiş atipik skuamöz hücre [ASC-US] ve düşük-dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarda [LSIL] kolposkopi önerilir"), primer risk-tabanlı rehberlerin geçmesidir (örn. "Kolposkopi, CIN3+ gelişim riski %4.0 ve üzerinde olan herhangi bir öykü ve mevcut test sonuçları kombinasyonu durumunda önerilir"). Temel değişiklikler için 1 numaralı kutuya bakın. Mevcut tarama testi sonuçları ile tarama öykülerinin (bilinmeyen öykü dahil) olası tüm kombinasyonları için hesaplanmış risk tahmin tabloları 10 yılı aşkın bir süredir Kaiser Permanente Northern California (KPNC)'da takipli 1.5 milyondan fazla hastayı içeren prospektif longitudinal kohorttan üretilmiştir. Egemen ve ark. tarafından yazılan makalede rehberdeki kararların temelini oluşturan tüm KPNC risk tahminleri ayrıntılı şekilde mevcuttur.

Bu risk tahminlerinin ABD'nin diğer bölge ve topluluklarına uygulanabilirliği tarama programlarından ve klinik çalışmalardan elde edilen veri setleri ile doğrulanmıştır. Özellikle minör anormalliklere sahip birçok hastada Egemen ve ark.'nın Tablo 1A-5B'leri kullanılarak risk seviyeleri belirlenebilir ve önerilen klinik yaklaşım bağlantısı kurulabilir (rutin taramaya dönüş, 1 veya 3 yıl aralıklar ile yapılacak test tekrarı ile izlem, kolposkopi veya tedavi). Bu tabloların kullanımını kolaylaştırabilme amacıyla akıllı telefon uygulamaları (satın alınarak) veya internet tabanlı program (ücretsiz) (<http://www.asccp.org>) kullanılabilir. Buradaki karar yardımcıları sayesinde tabloların kullanımı kolaylaşmaktadır. Yaygın anormallikler Bölüm E'de anahatları belirlenmiş risk tahminleri kullanılarak, nadir anormallikler de Bölüm G-K'de anahatları belirlenmiş olan sonuç-spesifik konsensus önerileri ile yönetilebilir.

Bir öneri oluşturabilmek için gerekli en az veri hastanın yaşı ve mevcut test sonuçlarıdır; geçmiş tarama öyküsü sıklıkla bilinmemektedir. Yönetim rehberlerinin artmış hassasiyete sahip olabilmesi ancak son 5 yıla ait test sonuçları ve 25 yıl içindeki prekanser tedavisiyle ilgili öykü bilgileri mevcut ise mümkün olabilir. Mevcut sonuçlar ve geçmiş öykü, veri tablolarından hastanın risk tahminini oluşturmak üzere tasarlanmıştır. Risk tahminleri şu klinik durumlar için mevcuttur: öyküsü bilinmeyen anormal test sonuçları, tıbbi kayıtlarda negatif bir HPV testi veya cotest bulunan anormal tarama sonuçları, hemen kolposkopiye yönlendirilmeyen ve takip edilen anormal tarama sonuçları (örn. HPV-pozitif sitoloji-negatif sonuç sonrası takip), kolposkopi/biyopsi sonuçları ve yüksek dereceli anormalliklerin (CIN2+) kolposkopi, tedavi veya rezolüsyon sonrası takipleri sırasındaki izlem testleri.

Persistan HPV enfeksiyon varlığının prekanser ve kanser (CIN3+ olarak tanımlanan CIN3, AIS ve kanser tanıları) gelişimi için gerekli olduğu tanımlaması 2019 rehber güncellemesinin temelini oluşturur. Prospektif longitudinal veriler ile son 5 yıl içinde negatif bir HPV testi veya cotest sonucunu takiben tahmin edilen CIN3+ gelişim riskinin yaklaşık olarak %50 azaldığı gösterilmiştir. Yeni bir anormal tarama testinden sonraki 3 yıl içinde negatif bir sitoloji sonucu, riskte benzer bir azalmaya neden olmaz. 2019 rehberleri aynı zamanda, kabul edilmiş standartlar ile uygulanmış bir kolposkopik incelemenin (örn. KPNC kolposkopi protokolu veya ASCCP Kolposkopi Standartları) doğrulanmış bir düşük-dereceli veya normal histolojinin gelecek 2 yıl içerisinde prekanser/kanser riskini azalttığını göstermiştir. Bu, normal veya düşük dereceli histolojiyi doğrulayan bir kolposkopiden sonra 1-yıllık takip muayenelerinde HPV-pozitif ASC-US veya LSIL sonucuna sahip hastaların, hemen kolposkopi yerine, 1 yıl daha HPV veya cotest tekrarına olanak tanır. Böylece hastanın geçmiş HPV testleri ve kolposkopi/biyopsi sonuçlarının dahil edilmesi ile CIN3+ tespiti ve tedavisinin yolu açılırken, düşük-riskli hastalardaki yeni HPV enfeksiyonlarında gereksiz girişimler de önlenilmektedir.

## Kutu 1. Önceki Yönetim İlkelerinde Yapılan Temel Değişiklikler

1) Öneriler sonuçlara değil riske dayanmaktadır.

- Kolposkopi, tedavi veya gözetim önerileri, bir hastanın mevcut sonuçlar ve geçmiş öyküsünün (bilinmeyen geçmiş dahil) bir kombinasyonu ile belirlenen CIN 3+ riskine dayanmaktadır. Aynı mevcut test sonuçları, yakın geçmişteki test sonuçlarına bağlı olarak farklı yönetim önerileri verebilir.

2) Kolposkopi belirli hastalar için ertelenebilir.

- Altta yatan CIN 3+ riskinin düşük olduğu (örn. HPV pozitif, düşük dereceli sitolojik anormallikler, belgelenmiş bir negatif tarama HPV testi veya cotest sonrası) HPV enfeksiyonunu gösteren küçük tarama anormallikleri olan hastalar için HPV testini tekrarlayın veya 1 yılda cotest yapın.

3) Hızlandırılmış tedavi için rehberlik genişletilmiştir (yani kolposkopik biyopsi olmadan tedavi).

- Hızlandırılmış tedavi, 2012 kılavuzlarında HSIL sitolojisi olan hastalar için bir seçenektir; bu kılavuz artık daha iyi tanımlanmıştır.
- 25 yaş ve üstü gebe olmayan hastalar için, CIN 2+ durumunda kolposkopik biyopsi yapılmadan tedaviye geçilmesi olarak tanımlanan hızlandırılmış tedavi, yakın CIN 3+ riski  $\geq$  % 60 olduğunda tercih edilir ve % 25- %60 arasında riskli olanlar için kabul edilebilir. Hızlandırılmış tedavi, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) sitolojisi ve eşzamanlı HPV genotip 16 (HPV 16) (yani, HPV 16 pozitif HSIL sitolojisi) olan 25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalar ve hiç taranmamış veya nadiren taranan hastalar, HPV genotipinden bağımsız olarak, HPV-pozitif HSIL sitolojisi için tercih edilir.
- Özellikle tedavinin gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi hakkında endişeleri olan hastalar için hızlandırılmış tedavi düşünülürken ortak karar verme süreci işletilmelidir.

4) ABD'de histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) için eksizyonel tedavi ablatif tedaviye tercih edilir. Adenokarsinoma in situ (AIS) için eksizyon önerilir.

5) CIN 1 için gözlem tedaviye tercih edilir.

6) Histolojik HSIL bildiri için Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) / Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tavsiyelerine dayanan histopatoloji raporları, CIN 2 veya CIN 3 niteleyicileri, yani HSIL (CIN 2) ve HSIL (CIN 3) içermelidir.

7) Genotipe bakılmaksızın tüm pozitif birincil HPV tarama testleri, aynı laboratuvar örneğinden (örn. refleks sitoloji) gerçekleştirilen ek refleks triyaj testine sahip olmalıdır.

- Aynı laboratuvar örneğinden ek testler önerilir çünkü bulgular kolposkopi uygulaması hakkında bilgi verebilir. Örneğin, HPV-16 pozitif HSIL sitolojisine sahip olgular, hızlandırılmış tedavi için uygun olabilir.
- HPV 16 veya 18 enfeksiyonları, CIN 3 ve okült kanser için en yüksek riske sahiptir, bu nedenle sitoloji sonuçları negatif olsa bile ek değerlendirme (örn. kolposkopi ile biyopsi) gereklidir.
- HPV 16 veya 18 testi pozitifse ve aynı örnekten ek laboratuvar testi uygulanabilir değilse, doğrudan kolposkopiye geçilmelidir.

8) Histolojik HSIL, CIN 2, CIN 3 veya AIS'nin tedavisinden ve tedavi sonrası ilk yönetiminden sonra en az 25 yıl boyunca 3-yıl aralıklarla HPV testi veya cotest ile sürekli gözetim önerilir. Hastanın yaşam beklentisi ve taranabilirliği ciddi sağlık sorunları nedeniyle önemli ölçüde tehlikeye atılmadığı sürece 25 yılı aşan 3-yıl aralıklarla devam eden gözlem de kabul edilebilir.

- 2012 kılavuzları 5-yıllık tarama aralıklarına geri dönmeyi önermiş ve taramanın ne zaman bitirilmesi gerektiğini belirtmemiştir. Yeni kanıtlar, riskin en az 25 yıl boyunca yüksek kaldığını ve tedavi edilen hastaların 5-yıl aralıklarla takibe uyumlu risk düzeylerine dönüp dönmediğine dair hiçbir kanıt bulunmadığı yönündedir.

9) Yalnızca sitoloji ile gözetim, tek başına HPV testi veya cotest yapılması uygun olmadığında kabul edilebilir. Sitoloji, prekanser tespiti için HPV testinden daha az hassastır ve bu nedenle daha sık yapılması tavsiye edilir. Yılda bir HPV testi veya cotest önerildiğinde, 6 aylık aralıklarla sitoloji önerilir. HPV veya cotest 3 yıllık aralıklarla önerildiğinde, sitoloji yılda bir önerilir.

10) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tarama amacıyla onaylanan insan papilloma virüsü kitleri, ABD'deki düzenleyici onay çerçevesi içinde kullanılmalıdır. (Not: Bu belgedeki tüm HPV testleri, yalnızca yüksek riskli HPV türlerinin test edilmesiyle ilgilidir).

- HPV mRNA ve HPV DNA testlerinin kullanımını destekleyecek yeterli ve titiz veriler mevcut olmadığı sürece tüm yönetim endikasyonları için tek başına birincil taramada FDA onayı olmayan bu testler, yalnızca sitoloji ile birlikte bir cotest olarak kullanılmalıdır.

### C. KILAVUZ İLKELERİ

Rehberler çok sayıda kılavuz prensipleri temelinde oluşturulmuştur. İlk 4 kılavuz prensibi 2019 için yeni iken, diğerleri 2012 rehberlerinden alınmıştır. 2012 rehberleri kullanıcılar için tanıdık olduğundan, ancak yeni bir kanıt, yönetim stratejisini değiştirecek güçte ise, yönetim önerilerinde değişikliğe gidilmiştir. Dikkat edilirse yönetim rehberleri tarama anormalliği nedeniyle takip edilen hastalara değil (bu başka bir yerde bahsedilmektedir), sadece mevcut veya önceki anormal tarama testi sonuçları olan hastalara uygulanmaktadır.

#### Yeni 2019 Prensipleri

1. **HPV-tabanlı test risk tahmininin temelidir. Bu yazı içinde geçen HPV-tabanlı test tanımlaması ya tek başına primer HPV testi ya da servikal sitoloji ile birlikte HPV testi (cotest) için kullanılmıştır.**

HPV tipi ve enfeksiyonun süresi gibi HPV enfeksiyon karakteristikleri, bir hastanın CIN3+ riskini belirler. Sitoloji her ne kadar yüksek spesifisiteye sahip (AS-CUS dışında) ve yakın riski tahmin etme konusunda yardımcı ise de, HPV testi ile karşılaştırıldığında daha düşük sensitivite ve düşük negatif prediktif değeri, uzun dönemli risk öngörüsündeki önemini azaltır. Yalnız başına veya sitoloji ile HPV test sonuçlarının rehber önerilerinde kullanılması ile düşük-risk sonuçları için izlem aralıklarının uzatılması ve kolposkopinin ötelenmesi sağlanabilir. 2019 yönetim rehberlerindeki risk tahminlerinin temelini HPV DNA testleri olduğu unutulmamalıdır.

2. **Mevcut sonuçların ve geçmiş öykünün bilinmesi ile kişiselleştirilmiş risk-tabanlı yönetim mümkündür.** Bir hastanın CIN3+ olması veya gelişmesi riski, mevcut ve önceki sonuçları ve geçmiş prekanser tedavisi durumu temel alınarak tahmin edilir. Rutin tarama, 1-yıl veya 3-yıl aralıklı izlem, kolposkopi veya tedavi önerileri CIN3+ için risk aralığı olan bir risk katmanına karşılık gelir. Klinik Eylem Eşiği olarak adlandırılan her bir risk katmanının alt eşiği, yönetim önerisinin değiştiği seviyeyi tanımlar. Her bir risk tabakası için Klinik Eylem Eşikleri konsensus süreciyle belirlenmiştir. KPNC'de yeterli verilerin olduğu mevcut sonuçlar ve geçmiş öykü (bilinmeyen geçmiş dahil) kombinasyonu için riskler tahmin edilmiştir. Gözetme tabloları ile yönetim belirlenebilir ve tabloların kullanımı karar yardımcıları ile kolaylaştırılabilir.

3. **Yönergeler, yeni test yöntemleri doğrulandıkça güncellemelere eklenmesine ve HPV aşısı yapılan daha fazla hasta tarama yaşına ulaştıkça CIN3+ risklerini azaltmak için ayarlamaya izin vermelidir.** Yeni teknolojiler doğrulandıkça serviks kanserini önleme alanı da hızla geliyor. Doğrulanmış yeni teknolojilere ilişkin veriler sık yayınlanmakta ve aşı kapsamı arttıkça ve aşılanan bireyler tarama kohortlarına dahil oldukça HPV aşılama kaynağından kaynaklanan risk azalması da artmaktadır. Şimdiye kadar kılavuz revizyonları, zaman alıcı, pahalı ve alanın hızlı gelişimi ile uyumlu olmayan tam kapsamlı konsensus konferanslarını gerektirirdi. 2019 kılavuzları, konsensus konferansları gerektirmeden yeni teknolojilerin ve değiştirilmiş stratejilerin dahil edilmesine izin veren bir çerçeve oluşturur, böylece yeni bulgular hızla revizyonlara eklenebilir ve hasta bakımını optimize etmek için yaygınlaştırılabilir.

2019 konsensus süreci ile oluşturulan yönetim için Klinik Eylem Eşikleri korunacaktır, ancak yeni testler ortaya çıktıkça ve daha uzun vadeli veriler biriktikçe, bu eşiklere ulaşmak için kullanılan test kombinasyonları değişecektir. Örneğin, 2019 konsensus konferansında ABD'de 25 yaş ve üzeri olan popülasyonda mevcut HPV aşılama seviyeleri, HPV aşısının 2019 yönetim önerilerine dahil edilebilmesi

için henüz çok düşük seviyededir. Bununla birlikte, CIN3+ riski daha düşük olan, daha fazla aşılınmış hasta 25 yaşına ulaştıkça ve aşılamanın anormal test sonucu kombinasyonlarıyla ilişkili CIN3+ riski üzerindeki etkisini gösteren ek veriler biriktikçe, bunun yakın gelecekte değişmesi beklenmektedir. Sağlam veriler kullanılabilir hale geldikçe ve topluma duyurulduğunda burada özetlenen çerçeve kılavuz değişikliklerine izin verecektir. Klinik Eylem Eşikleri sabit kaldığından, Klinik Eylem Eşikleri değişmeden de yeni veriler eklenebilir. Bu tasarım, klinisyenlerin sık sık değişen kılavuzlara ilişkin kafa karışıklığını azaltmayı amaçlamaktadır.

4. *Kolposkopi uygulaması, ASCCP Kolposkopi Standartları'nda ayrıntılı olarak açıklanan rehberi takip etmelidir.* Hedefe yönelik kolposkopi ile biyopsi, tedavi gerektiren öncüllerin saptanmasında birincil yöntem olmaya devam etmektedir. Hastalar, CIN2 veya daha yüksek (CIN2+) saptanmayan bir kolposkopik incelemeden sonra daha az agresif bir şekilde yönetildiğinden, her kolposkopide CIN2+ saptanmasını maksimize etmek çok önemlidir. Kanıta dayalı uygulama, her kolposkopik incelemede genellikle 2 ile 4 olmak üzere tüm aseto-beyaz alanlardan biyopsi alınmasını önerir. En düşük risk olarak tanımlanan, HSIL'den daha düşük sitoloji, kanıtlanmış HPV 16/18 enfeksiyonu olmaması ve tamamen normal bir kolposkopik izlenim (örn. aseto-beyazlaşma, metaplazi veya diğer görünür anormalliklerin olmaması ve tam gözlenebilen bir skuamokolumnar bileşkenin olması), bireyler için hedeflenmemiş (rastgele) biyopsiler tavsiye edilmez ve tamamen normal kolposkopik izlenime sahip hastalar biyopsi yapılmadan gözlemlenebilir. CIN2+'nın gözden kaçırılmaması için ASCCP Kolposkopi Standartları, kolposkopik izlenim normal olsa bile, herhangi bir derecede aseto-beyazlaşma, metaplazi veya başka bir anormallik mevcut olduğu durumlarda bile biyopsi ihtiyacını vurgular.

#### **2012 Prensiplerinin Devam Ettirilmesi**

5. *Tarama ve yönetimin birincil amacı, serviks prekanserinin tespiti ve tedavisi yoluyla kanserin önlenmesidir.* Çok sayıda popülasyon düzeyinde çalışma, yüksek dereceli histolojik servikal anormalliklerin (genellikle CIN2+ olarak tanımlanır) saptanması ve tedavisi arttıkça, serviks kanseri insidans ve ölüm oranlarının azaldığını göstermektedir. En yüksek dereceli prekanserlerin (CIN3/AIS) zamanında tespiti ve tedavisi, önceki kılavuzlarda kullanılan kriter olmuştur ve 2019 yönetim kılavuzunun da birincil amacı olmaya devam etmektedir; ikincil bir amaç (bu bulgunun ABD'de görece nadir olmasından dolayı) ilgili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için serviks kanserinin erken teşhisidir. Bir hastanın CIN3+ olma veya geliştirme riski, mevcut ve önceki sonuçların yanı sıra önceki prekanser tedavi geçmişiyle dayalı olarak da tahmin edilebilir. Yönetim tavsiyeleri risk eşiklerine göre yönlendirilir. Rutin tarama, 1 veya 3 yıllık izlem, kolposkopi veya tedavi tavsiyelerinin her biri bir risk katmanına karşılık gelir. Bu risk katmanları (CIN3+ için risk aralıkları), konsensus süreci aracılığıyla belirlenen Klinik Eylem Eşikleri ile tanımlanır (Bölüm E).
6. *Kılavuzlar, serviksi olan tüm bireyler için geçerlidir.* Kılavuz ilkeleri, supraservikal histerektomi geçirmiş kişiler de dahil olmak üzere serviksi olan kadınlar ve trans erkekler için de geçerlidir. Risk tahminlerinin, çeşitli ırksal, etnik ve sosyoekonomik geçmişlere sahip bireylerde doğrulanmış ve karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. 2019 kılavuzlarının ana odağı olmasa da, histerektominin kanser öncesi tedavi için



mi yoksa başka bir endikasyon için mi yapıldığına bakılmaksızın serviksın çıkarıldığı histerektomi olgularına ve daha önce histolojik HSIL, CIN2, CIN2/3, CIN3 ve/veya AIS tanısı olan hastalara da yönetim önerileri sunulmaktadır.

7. *Eşit risk için eşit yönetim.* Geçmiş ve güncel test sonuçları, bir hastanın mevcut ve gelecekteki CIN3+ riskini hesaplamak için kullanılır. Riski tahmin etmek için kullanılan sonuçların/geçmişin kombinasyonuna bakılmaksızın, benzer riskler benzer şekilde yönetilir.
8. *Fayda ve zararları dengelemek.* En iyi bakımı sağlamak, kanserin önlenmesi ile bu amaçla yapılan aşırı test ve aşırı tedavileri dengelemek anlamına gelir. Tüm serviks kanserlerini önlemek maalesef ulaşılabilir bir hedef değildir. Serviks kanserini önlemeye yönelik girişimler zarar da verebilir. 2019 yönergeleri, hastaları mevcut ve gelecek CIN3+ risklerine göre yöneterek serviks kanserini önlemeyi en üst düzeye çıkartmak ve aşırı test ve aşırı tedaviden kaynaklanan zararları en aza indirmek için tasarlanmıştır. Yüksek riskli hastalar, CIN3+ tespitini en üst düzeye çıkarmak için daha yakın takip gerektirirken, düşük riskli hastalar daha az test ve işlem gerektirir.
9. *Yönergeler anormal servikal tarama testi sonuçlarının yönetilmesini gerektiren asemptomatik hastalar için de geçerlidir.* Kanser belirtisi olabileceğinden, anormal uterin veya vajinal kanama veya gözle görülür şekilde anormal görünümü serviks gibi semptomları olan hastalara uygun tanısal testlerin yapılması gerekir. Bu değerlendirme servikal sitoloji, kolposkopi, tanısal görüntüleme ve servikal, endoservikal veya endometriyal biyopsiyi içerebilir. Kılavuzlar tüm klinik durumları kapsayamaz ve özellikle 2019 kılavuzlarında yer almayan durumlarda kliniğe göre karar verilmesi tavsiye edilir.
10. *Yönergeler, ABD'de kullanılmak üzere tasarlanmıştır.* Uygun yönetim, sınırlı takip yetenekleri, daha az kolposkopi kullanılabilirliği, sınırlı patoloji altyapısı veya kanser riski, maliyet ve aşırı test/aşırı tedavi arasındaki dengeye ilişkin farklı görüşler ülkeler arasında farklılıklar gösterebilir.

## D. METODLAR

### D1. Süreç ve Zaman Çizelgesi

ASCCP ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), bu kılavuz güncellemesinin çalışmasını üstlenmek için Ocak 2017'de bir Mutabakat Zaptı oluşturdu. Önceki 2001, 2006 ve 2012 kılavuzlarında olduğu gibi, <sup>1-3</sup> NCI konsensus kılavuz süreci için risk verilerini ve diğer bilimsel destekleri üretti. ASCCP, kılavuzları geliştirmek ve onaylamak için konsensus çabasına sponsor oldu. ABD'deki en iyi uygulamaları temsil eden paydaş kuruluşlar belirlendi ve katılmaya davet edildi. Bunlar arasında tıbbi profesyonel dernekler, hasta hakları grupları ve serviks kanseri taraması ve anormal sonuçların yönetiminin ayrılmaz bir parçası olan federal kurumlar bulunmaktadır (bkz. Tablo 1). Paydaş kuruluşların katılımı, kuruluş temsilcilerinin belirlenmesini ve hükümet dışı katılımcılar için konsensus konferanslarına seyahatlerine sponsor olmayı içermiştir. Şubat 2018'deki ilk toplantıya 19 kuruluştan temsilci katıldı. O sırada 7 çalışma grubu toplandı. Önceki konsensus konferanslarında, çalışma grupları belirli test sonuçlarını (örneğin, ASC-US/HPV-pozitif) ve özel popülasyonları dikkate aldı. Buna karşılık, 2019 kılavuzları için 7 çalışma grubu konsensus Klinik Eylem Eşikleri oluşturmak amacıyla organize olmuştur.

1. Tedavi grubu, tedaviye ilişkin durumların yanı sıra, hangi CIN3+ risk seviyelerinde doğrulayıcı biyopsi olmaksızın hızlandırılmış tedaviye geçildiği gibi konuları değerlendirmiştir.
2. Kolposkopi grubu, kolposkopi yapıma eşliğini değerlendirmiştir.
3. Takip grubu, birincil HPV testi veya cotest (5 yıl) ile rutin tarama için şu anda önerilenden daha kısa aralıklarla yeniden test hiyerarşisi oluşturmuş ve ayrıca hastaların rutin taramaya ne zaman dönebileceğini incelemiştir. Takibe tabi tutulan hastalar arasında kolposkopi gerektirmeyen minimal anormal tarama sonuçlarına sahip olanlar (örn. HPV-pozitif Negatif for İntraepitelyal Lezyon veya Malignite [NILM]), kolposkopiden sonra düşük dereceli sonuçlar veya tedaviden sonra yüksek dereceli anormallik olanlar yer alır.
4. Risk modifikasyon grubu, gebelik ve immünosupresyona odaklanarak, bir hastanın tahmini riskini veya yönetimini değiştirebilecek faktörleri değerlendirmiştir.
5. Yüksek değerli bakım grubu, önerilen yönetim stratejileriyle ilgili karar analizleri gerçekleştirmiş ve 2019 yönergeleri uygulandıkça değerleri tanımlamaya devam edecektir.
6. Yeni teknolojiler grubu, laboratuvar terminolojisini ve özellikle yönetimle ilgili yeni teknolojileri değerlendirmiştir.
7. İletişim grubu, kılavuzlar ve geliştirme süreci hakkında hem klinisyenlere hem de halkla iletişim için ilgili içeriği oluşturmuş ve gözden geçirmiştir.

**Tablo 1.** Katılımcı Organizasyonlar

---

***Medikal Profesyonel Topluluklar***

- ASCCP
- American Academy of Family Physicians
- American Cancer Society
- American College of Nurse-Midwives
- American College of Obstetricians and Gynecologists
- American Society for Clinical Pathology
- American Society of Cytopathology
- College of American Pathologists
- Nurses for Sexual and Reproductive Health
- Nurse Practitioners in Women's Health
- Papanicolaou Society of Cytopathology
- Society of Gynecologic Oncology
- Women Veterans Health Strategic Healthcare Group

***Hasta Hakları Organizasyonları***

- American Sexual Health Association
- Cervivor
- Latino Cancer Institute
- Team Maureen

***Federal Ajanslar***

- Centers for Disease Control and Prevention
  - National Cancer Institute
-

Çalışma grupları, katılımcı paydaş kuruluşların temsilcileri, içerik uzmanları ve hasta hakları savunucu kuruluşlarının klinisyen olmayan temsilcilerinden seçilen 2 ile 8 arası üyeden oluşmuştur. Çalışma grupları, verileri gözden geçirmek ve yönetim için yönergeler geliştirmek üzere 2018 yazından 2019 sonbaharına kadar düzenli olarak toplanmıştır. Konsensus süreci, ASCCP tarafından toplanan 23 kişilik bir yönlendirme komitesi tarafından denetlenmiş ve 1 NCI temsilcisi (MS) ve 2 ASCCP temsilcisinden (R.G., R.P.) oluşan bir liderlik ekibi tarafından yönetilmiştir. Yönergeler bir paradigma değişikliğini temsil ettiğinden, yönergeler süreci kasıtlı olarak kapsamlı bir paydaş katılım sürecini içermiştir. Bunlar arasında hasta ve hizmet sağlayıcı anketleri, ön yönergeleri gözden geçirmek için bir konsensus toplantısı ve Ekim 2019'daki nihai konsensus oylama toplantısından önce 6 haftalık bir açık kamuoyu yorum dönemi yer almaktadır.<sup>23</sup>

## **D.2 Risk Tahminlerinde Temel Klinik Hedef Olarak CIN3 + Seçimi**

Yönetim kılavuzları için, kanser riskini en iyi temsil eden kavram olarak CIN3+ seçtik. Bu kılavuzlarda kullanılan CIN3+ tanımı, CIN3, AIS ve tarama programlarında bulunan nadir invaziv serviks kanseri vakalarını içerir. Bu yönetim kılavuzları, dikkate alınan klinik eylemle ilgili noktasal zamandaki CIN3+ riskini göz önünde bulundurur- Kolposkopi ve tedavi için Klinik Eylem Eşikleri, CIN3+ yakın risklerini dikkate alırken, daha uzun vadeli gözetim önerileri ise 5-yıllık riskleri kullanır.

ABD'de kanser yaygın olmadığı ve prekürsör tedavisi ile risk büyük ölçüde azaldığı için kanser yerine hedef olarak CIN3+ seçilmiştir. Güvenilir tarama programlarında bulunan kanserler, ilk taramada halihazırda yaygın olan kanserleri, nadir agresif kanser tiplerini, tarama ile tespit edilemeyen HPV-negatif tümör vakalarını veya yanlış negatif sonuçları temsil edebilir.<sup>24</sup> CIN2+ yerine CIN3+ seçilmiştir çünkü patolojik olarak tekrarlanabilir bir tanıdır, <sup>25</sup> CIN2'de <sup>15-18,26</sup> bulunan daha geniş bir HPV tip aralığına karşılık, CIN3+ lezyonlarındaki HPV tipi ve dağılımı invaziv servikal kanserlerinkine daha yakındır ve CIN2 tedavi yokluğunda kayda değer regresyon oranlarına sahiptir.<sup>27-29</sup> CIN3+ seçiminin bazı sınırlamaları vardır, çünkü CIN3/AIS lezyonları arasında bile kanser progresyon riski farklılık gösterir. AIS dahil glandüler lezyonlar, HPV 16 ve 18 enfeksiyonlu lezyonlar ve yaşlı hastalarda görülenler, HPV negatif lezyonlar ve daha genç hastalarda görülen lezyonlara göre daha yüksek kanser riskine sahiptir.<sup>30</sup>

ABD'de servikal histopatoloji için farklı terimler kullanılmaktadır. LAST Projesi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), servikal sitolojiyi raporlama amacıyla kullanılan Bethesda sistemine benzer şekilde, HPV ile ilişkili skuamöz lezyonların histopatolojisini bildirmek için 2-katmanlı bir terminoloji (histolojik LSIL/HSIL) önermektedir.<sup>31,32</sup> Bununla birlikte, CIN terminolojisi halen yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu kılavuz setini oluşturmak için kullanılan veriler CIN terminolojisine dayanıyordu. p16 biyobelirteci kullanılmadan doğrudan bir korelasyon mümkün olmasa da, histolojik HSIL, CIN2/3 ile benzerdir ancak aynı değildir.<sup>33</sup>

## **D.3 Riskleri Doğrulamada Kullanılan Çoklu Veri Kümeleri**

Önceki kılavuzlar, sitoloji sonuçları, HPV testi, kolposkopi, histoloji ve üç yılda bir test yapmayı 2003 yılında standart uygulama olarak benimseyen KPNC'nin takip verileri dahil olmak üzere, büyük bir prospektif veri

setine dayanıyordu. KPNC verileri, HPV DNA testi ve sitoloji kombinasyonlarının risk tahmini açısından ABD'deki en büyük ve kapsamlı veri kaynağı olmaya devam etmektedir. 2019 kılavuzları için, sonuçların çeşitli ırksal, etnik ve sosyoekonomik tabakalardan farklı hastalara uygulanmasını sağlamak amacıyla birkaç ek veri tabanı analiz edilmiştir. Risk tahminleri, klinik çalışmalardan (BD Onclarity tescil çalışmaları),<sup>34,35</sup> bir eyalet tescili verilerinden (New Mexico HPV Pap Registry<sup>36,37</sup>) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)'nin birçok düşük gelirli ve azınlık hastasını da içeren ulusal bir program olan Ulusal Meme ve Servikal Kanser Erken Tanı Programı verileri kullanılarak karşılaştırılmıştır.<sup>38</sup> Popülasyonlar, anormal tarama sonuçlarının oranları ve CIN3+ yaygınlığı açısından farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte, karşılaştırmalar göstermiştir ki mevcut sonuçların ve tarama geçmişinin spesifik kombinasyonları için CIN3+ riskleri, yönetim için aynı risk aralıklarında olmaları bakımından benzerdir. Cheung ve ark.<sup>6</sup> bu veri setlerinden taranan farklı hasta popülasyonları arasında tarama testi sonucu kombinasyonları ile ilişkili CIN3+ risklerinin benzerliğini göstermişlerdir. *Özetle, ABD'deki farklı popülasyonlar, taramaya erişim ve HPV enfeksiyon prevalansı gibi faktörlere bağlı olarak daha yüksek veya daha düşük CIN3+ oranlarına sahiptir. Bununla birlikte, benzer test sonuçları ve tarama geçmişi kombinasyonlarına sahip hastalar, coğrafi konumlarına, ırklarına, etnik kökenlerine veya sosyoekonomik durumlarına bakılmaksızın büyük ölçüde benzer CIN3+ riskine sahiptir.*

#### **D.4 Risklerin Tahmini**

Zaman içinde longitudinal test serileri de dahil olmak üzere birçok test sonucu kombinasyonu için CIN3+ risklerinin nasıl hesaplandığına ilişkin ayrıntılar, ekteki "Yöntemler" makalesinde açıklanmıştır.<sup>6</sup> Kısaca, geçmiş ve mevcut test sonuçlarının her bir kombinasyonu için CIN3+ riski, bir lojistik regresyon modeli de kullanılarak mevcut test sırasındaki CIN3+ ve proporsiyonel hazard modeli ile sonraki testte CIN3+ ortak tahminini de içeren yaygınlık-insidans karışım modelleri ile tahmin edilmiştir.<sup>39</sup> Bu ortak modeller, doğrulama biası ve interval censoring verilerini işlemek için tasarlanmıştır. Bu bağlamda doğrulama biası, histopatolojik sonuçların yalnızca kolposkopiye yönlendirilen hastalarda mevcut olduğu anlamına gelir; bu nedenle, yanlış negatif tarama veya kolposkopi yapılmayan anormal tarama testleri sonrası görülen CIN3+ vakaları tespit edilemeyecektir. Bu bağlamda interval censoring CIN3+'nın kolposkopik muayenede teşhis edildiği anlamına gelir, ancak CIN3+ tipik olarak asemptomatik olduğundan ve muayeneler arasındaki bir sürede meydana geldiğinden, fiili olarak tam başlama zamanı belirlenemez. Bu örnek modeller, verileri katı bir dağıtım varsayımına (örn. Weibull) zorlamadan risk tahminleri sağlamak için tasarlanmıştır.

#### **D.5 Klinik Eylem Sonuçlarına Test Kombinasyonlarının Atanması**

Mevcut test sonuçlarının ve tarama geçmişinin (bilinmeyen geçmiş dahil) her bir kombinasyonu için, önerilen yönetim ilk önce yakın ve 5-yıllık CIN3+ riski tahmin edilerek belirlenmiştir. Tahmin edilen risk, "eşit risk için eşit yönetim" ilkesi altında yönetim tavsiyesini belirlemek için önerilen Klinik Eylem Eşikleri ile karşılaştırılmıştır. Örneğin, HPV-pozitif ASC-US ve LSIL sitolojileri çok benzer CIN3+ riskine sahiptir ve bu nedenle benzer şekilde yönetilir. Test sonuçlarının bazı nadir kombinasyonları için, riskin istatistiksel kesinlik ile tahmin edilebilmesi için çok az hastada CIN3+ gelişmiştir. Bu durumlarda, öneriler geliştirmek için yayınlanmış literatür, önceki kılavuzlar ve uzman konsensus görüşlerinin bir kombinasyonu kullanılmıştır.

## D.6 Önerilerin Derecelendirilmesi

Öneri gücü (A-E) ve kanıt kalitesi (I-III), önceki konsensus kılavuzlarındaki sistem kullanılarak derecelendirilmiştir (Tablo 2). İki tür kanıtın, bir A düzeyi önerisine izin verecek kadar güçlü olduğu düşünülmüştür: (a) kılavuzlarda risk tahminlerini bildirmek için QUADAS-2 uyarlanmış kriterlerini kullanan yeni teknolojiler grubu tarafından değerlendirilen gözlemsel çalışmaların sistematik literatür incelemeleri <sup>40</sup> ve (b) KPNC prospektif longitudinal kohort çalışmasından güvenilir risk tahminleri. Güvenilir noktasal tahminler, önerilen yönetim için risk sınırları içinde kalmanın % 80 kesinliğine sahip olmak olarak tanımlanır (yakın ve 5-yıllık risk tahminlerinin standart hatalarını temel alarak) (örn. sırasıyla kolposkopi ve takip). <sup>6</sup> Yüksek kaliteli kanıt, sistematik incelemelerden ve KPNC'den gelen güvenilir risk tahminlerinden elde edilen veriler, Seviye-2 kanıt olarak kabul edilmiştir. Bir tedavi seçeneğine karşı güçlü öneriler (E düzeyi) nadiren önemli kanıt seviyesine ulaşabilir çünkü bariz hasar riski klinik bir araştırmayı engelleyecektir (örn. gebelikte endometriyal biyopsi). Ne birincil veriler ne de literatür yüksek düzeyde kanıt sağlamadığında, önceki kılavuzlar veya yeni geliştirilen uzman konsensus görüşleri kullanılmıştır (Seviye-3 kanıt), bu da genellikle bir C grup öneriye yol açar. Bazı öneriler, diğer kuruluşların derecelendirilmemiş yönergelerinin onayları şeklindedir. Spesifik kılavuz önerileri değerlendirilirken, her grup, yayınlanmış kanıtların ve KPNC kohortundan alınan birincil verilerin sistematik incelemelerinden elde edilen kanıtları gözden geçirmiş, bu kanıtın gücünü ve tutarlılığını değerlendirmiş ve verilerin kalitesine ve fayda ve zarar dengesine dayalı önerilerde bulunmuştur.

---

**Tablo 2.** Önerilerin Derecelendirilmesi.

---

### **Önerinin gücü**

- A. Etkililik için iyi kanıtlar ve önemli klinik yarar kullanım önerisini destekler.
- B. Etkililik için orta düzeyde kanıt veya yalnızca sınırlı klinik yarar kullanım önerisini destekler.
- C. Etkililik kanıtı, kullanım lehinde veya aleyhinde bir tavsiyeyi desteklemek için yetersizdir, öneriler ancak diğer gerekçelerle yapılabilir.
- D. Etkililik eksikliği veya olumsuz sonuç için orta düzeyde kanıt, kullanıma karşı bir öneriyi destekler.
- E. Etkililik eksikliği veya olumsuz sonuç için iyi kanıt, kullanıma karşı bir öneriyi destekler.

### **Kanıt kalitesi**

- I. En az bir randomize, kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt.
- II. Randomizasyon olmadan en az bir klinik araştırmadan, kohort veya vaka-kontrollü analitik çalışmalardan (tercihen birden fazla merkezden) veya çoklu zaman-serisi çalışmalarından veya kontrolsüz deneylerden elde edilen çarpıcı sonuçlardan elde edilen kanıtlar.
- III. Uzman komitelerinin raporlarına dayanan saygın makamların görüşlerinden, tanımlayıcı çalışmalardan veya uzman komitelerinden elde edilen kanıtlar.

### **Öneriler için kullanılan terminoloji**

**Önerilen.** Yalnızca bir seçenek mevcut olduğunda kullanımı desteklemek için sağlam veriler mevcuttur

**Tercihli.** Birden fazla seçenek olduğunda, bu seçenek en iyisidir (veya en iyilerinden biridir)

**Kabul edilebilir.** Birden fazla seçenektan biri, ya başka bir yaklaşımın daha üstün olduğunu gösteren herhangi bir veri olduğunda ya da tek bir seçeneği destekleyecek veri olmadığında

**Tavsiye edilmez.** Kullanıma karşı zayıf kanıtlar ve olumsuz sonuçlar için marjinal risk

**Kabul edilemez.** Kullanıma karşı iyi kanıt

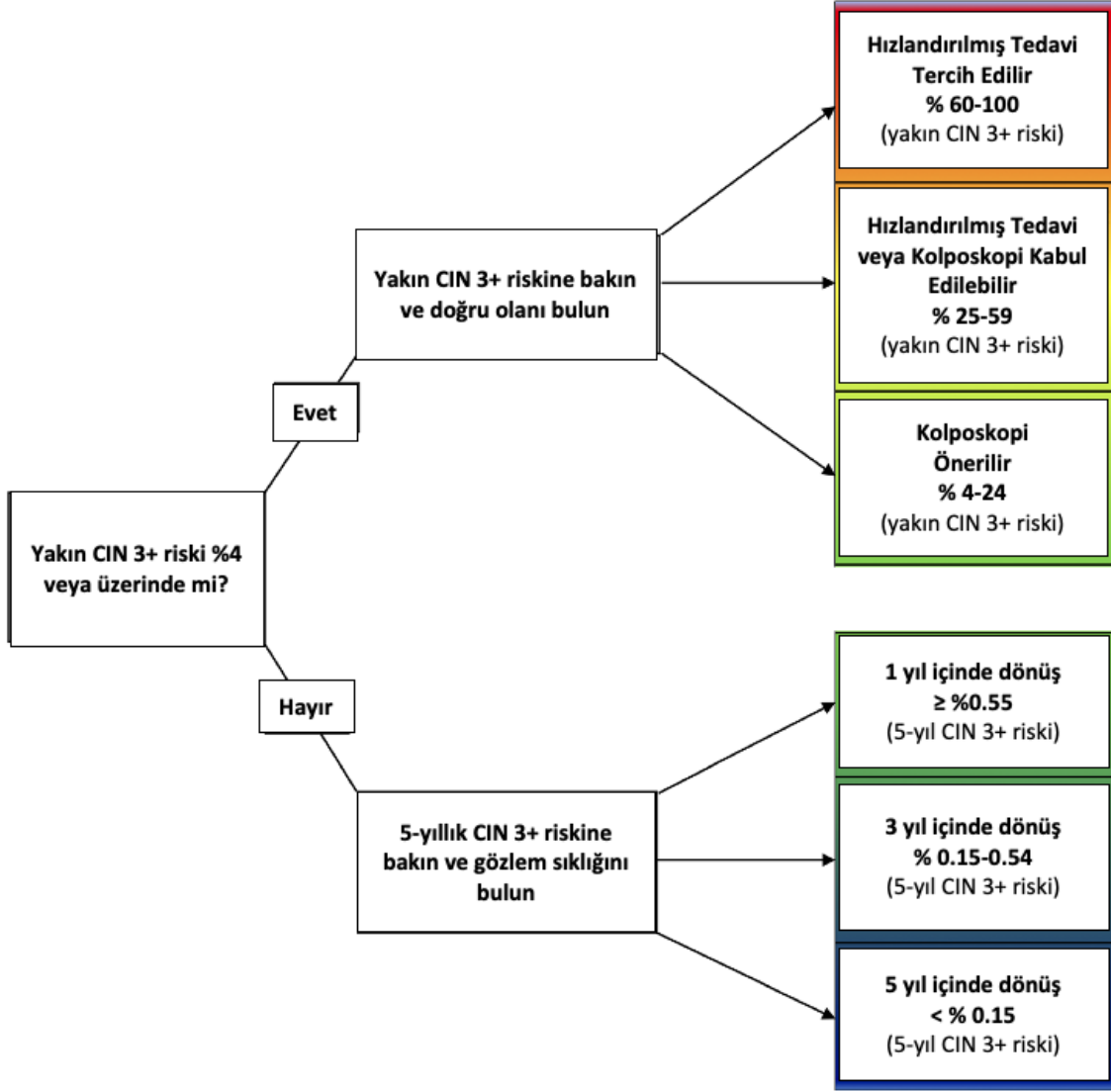
---

## E. PARADİGMADA SAPMA: KLİNİK EYLEM EŞİKLERİ

Bu bölüm, sonuç-temelli kurallardan risk-temelli yönergelere doğru paradigma değişikliğini açıklamaktadır. Yönetim önerilerinin dayandığı birincil Klinik Eylem Eşiklerini ve bu Klinik Eylem Eşiklerinin uygulandığı klinik durumları tanımlıyoruz. Çoğu anormal tarama sonucu ve sonraki yönetim muayeneleri için öneriler, büyük kohortlardan elde edilen ileriye dönük verilerle tahmin edilen ve doğrulanan risklere dayanmaktadır. Klinisyenler, hastalarını Egemen ve ark.'nın tabloları aracılığıyla veya <http://www.asccp.org> adresinde bulunan tablolarda gezinmeyi kolaylaştırmak için tasarlanmış bir mobil uygulama veya web sitesini (ücretsiz bir sürüm) kullanarak 2019 kılavuzunu kullanabilirler. G'den K'ye kadar olan bölümlerde, yönetimin risk tahminleri dışındaki faktörlere dayandığı nadir klinik durumlar için tavsiyeler açıklanmaktadır.

Yönetim önerileri Klinik Eylem Eşiklerine dayanır ve risk katmanlarına karşılık gelir (bkz.Şekil 1):

- 5-yıllık geri dönüş Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda HPV testi veya cotest kullanılarak negatif bir taramaya sahip hasta için riski değerlendirir ve ulusal tarama kılavuzlarına göre 5 yıl sonra test tekrarı önerilir.<sup>13,14</sup> Bu eşiğin altında, HPV-tabanlı testlerle 5-yıllık aralıklarla rutin tarama yapılması önerilir (Bölüm E.1).
- 3-yıllık geri dönüş Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda negatif bir servikal sitoloji taramasına sahip hasta için riski değerlendirir; bu hasta için ulusal tarama kılavuzları tarafından 3-yıl içinde test tekrarı önerilir.<sup>13,14</sup> Bu eşikte veya altında ancak 5-yıllık eşiğin üzerinde riske sahip hastalara 3-yıl içinde HPV-tabanlı test yapılması önerilir (Bölüm E.1).
- Risk 3-yıllık eşiğin üzerinde ancak kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğinin altında olan hastalar için 1-yıllık geri dönüş önerilir (Bölüm E.1).
- Kolposkopi Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda bir HPV-pozitif ASC-US veya LSIL taraması sonucuna sahip hasta için riski değerlendirir; bunun için 2012 kılavuzlarında kolposkopi önerilir.<sup>3</sup> Bu eşiğin altında ancak hızlandırılmış tedavi eşiğinin üzerinde risk taşıyan hastalara kolposkopi önerilir (Bölüm E.2).
- Hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi kabul edilebilir Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda HPV-pozitif HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücre (ASC-H) sitoloji tarama sonucu risk tanımlar. Bu eşiğin üzerinde ancak hızlandırılmış tedavi tercih eşiğinin altında risk taşıyan hastaların, kolposkopi ve biyopsi ile değerlendirilmesi veya hızlandırılmış tedavi arasında seçim yapmaları için sağlayıcılarından danışmanlık almaları önerilir (Bölüm E.3). Hızlandırılmış tedavi, doğrulayıcı kolposkopik biyopsi olmadan tedavi olarak tanımlanır.
- Hızlandırılmış tedavi tercihi Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda bir HPV 16-pozitif HSIL sitoloji tarama sonucundan sonra hasta için risk tanımlar. Bu eşikte veya üzerinde risk taşıyan hastaların, gebe olmadıkça, 25 yaşından genç olmadıkça veya kanserle ilgili endişelerden daha ağır basan gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkileri hakkında endişeleri olmadıkça hızlandırılmış tedavi almaları tercih edilir (Bölüm E.3).
- Gözlemi seçen histolojik HSIL (CIN2) hastalarının 6-aylık aralıklarla kolposkopi ve HPV-tabanlı test yaptırmaları önerilir (Bölüm I.3).



**Şekil 1.** Bu şekil, hasta riskinin nasıl değerlendirildiğini gösterir. Belirli bir mevcut sonuç ve geçmiş öykü kombinasyonu için, anlık CIN 3+ riski incelenir. Bu risk% 4 veya daha büyükse, kolposkopi veya tedavi yoluyla hemen yönetim endikedir. Anlık risk% 4'ten azsa, hastaların takip dönüşlerinin 1, 3 veya 5 yıl içinde mi gerektiğini belirlemek için 5 yıllık CIN 3+ riski incelenir.

### E.1 Takip Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşikleri

**Giriş.** Takip, birincil HPV testi veya cotest (5-yıl) ile, şu anda rutin tarama için önerilenden daha kısa bir aralıkta tarama yapılması olarak tanımlanır. Mevcut test sonuçlarına ve tarama geçmişine göre CIN3+ riski taranan genel popülasyonun riskinden daha yüksek, ancak kolposkopi öneri riskinden daha düşük olan hastalar için takip önerilir. Belgelenmiş anormal bir sonuçtan sonra mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilen kolposkopi ve tedavinin aksine, takip 1 ila 5 yıldan daha kısa aralıklarla yeniden test yapılmasını gerektirir. Bu nedenle, takip Klinik Eylem Eşikleri belirlenirken tahmini risk seviyesi olarak 5-yıllık CIN3+ riski kullanılmıştır. Takip aralıkları Şekil 1'de tanımlanmış ve aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Takip eşikleri, eşit risk için eşit yönetim ilkesine dayanmaktadır ve genel olarak makul bir fayda ve zarar dengesi olarak kabul edilen mevcut tarama ve

gözetim önerilerini desteklemek için tasarlanmıştır.<sup>3</sup> 2012 kılavuzlarında 1 ve 3 yıllık aralıklar takip için ve 5-yıllık rutin HPV-tabanlı tarama tanımları birlikte kullanılır.<sup>3</sup> Klinisyenler ve hastalar bu aralıklara aşına olduğundan ve kanıtların gözden geçirilmesi bu aralıkları değiştirmek için zorlayıcı bir neden ortaya çıkarmadığından, bu aralıklar korunmuştur. Çok yüksek riskli hastalarda (örn. tedavi edilmemiş CIN2, konizasyonla tedavi edilmiş AIS) gözlem için kolposkopi ve 6 aylık aralıklarla test tekrarının önerildiği unutulmamalıdır.

**Yönerge:** Geçmiş ve mevcut test sonuçlarına göre hastaların tahmini 5-yıllık CIN3+ riski % 0.15'in altında olduğunda, HPV-tabanlı test kullanılarak 5-yıllık aralıklarla rutin taramaya geri dönülmesi önerilir (AII).

**Gereke:** Eşit risk için eşit yönetim ilkesini kullanan bu Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda negatif HPV-tabanlı taramadan (HPV testi veya cotest) sonra 5-yıllık CIN3+ riskine karşılık gelir (bkz. Egemen ve ark.<sup>5</sup> Tablo 1A) ) ve bu şekliyle ulusal yönergelerde önerilir.<sup>13,14</sup> Negatif bir HPV testi ve cotest sonrası KPNC veritabanında tahmini 5-yıllık CIN3+ riskleri sırasıyla % 0.14 (% 95 CI =%0.13 -% 0.15) ve %0.12 (% 95 CI =% 0,12 - % 0,13) olarak hesaplanmıştır. Tek başına sitolojinin 5-yıllık aralıklarla asla önerilmediği unutulmamalıdır.

**Yönerge:** Mevcut ve geçmiş test sonuçlarına göre hastaların tahmini 5-yıllık CIN3+ riski % 0,15 veya daha fazla, ancak % 0,55'ten az olduğu durumlarda HPV-tabanlı testlerle 3-yıl içinde tekrar test önerilir (AII).

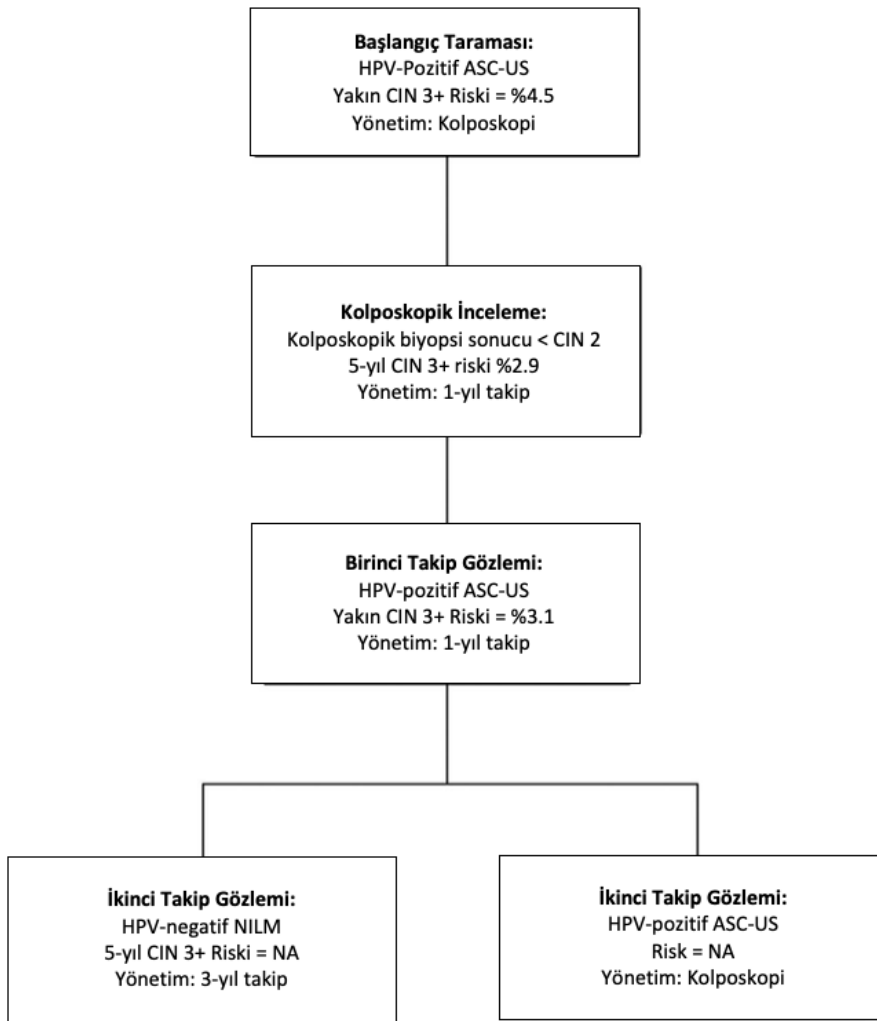
**Gereke:** Eşit risk için eşit yönetim ilkesini kullanan 3-yıllık geri dönüş Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda negatif servikal sitolojiden sonraki 5-yıllık CIN3+ riskine karşılık gelir ve ulusal kılavuzlar için 3-yıllık bir geri dönüş önerir.<sup>13,14</sup> HPV testi olmadan negatif bir sitoloji sonucundan sonra tahmini 5-yıllık CIN3+ riskleri, KPNC popülasyonunda %0.33, New Mexico HPV Pap Registry'de %0,52, CDC Ulusal Meme ve Serviks Kanseri Erken Tanı Programı'nda taranan popülasyonda yaklaşık % 0,45'tir. Bu nedenle, %0.55, Klinik Eylem Eşiği için uygun bir değer olarak kabul edilmiştir. Riski 3 ile 5 yıllık takip eşikleri arasında olan hastalar için 3-yıllık izleme önerilir. 2012 kılavuzlarına uygun olarak, düşük dereceli bir test sonucu (örn. HPV-pozitif ASC-US veya LSIL) ve sonrasında CIN2'den daha düşük sonuçlara sahip bir kolposkopi ve ardından negatif bir takip HPV testi veya cotest sonucunda 3 yıllık geri dönüş eşiğine ulaşılır (bkz. Şekil 2). Ayrıca önceki kılavuzlarla tutarlı olarak, HPV-negatif ASC-US taraması sonucu bilinmeyen bir geçmişe sahip hastalar 3-yıllık takibe dönebilir (tahmini 5-yıllık CIN3+ risk %0.40).<sup>5</sup>

**Kılavuz:** Hastalar, geçmiş ve mevcut sonuçlara göre acil kolposkopi eşiğinin altında (%4.0 yakın risk) ve 3-yıllık takip eşiğinin üstünde (5 yılda  $\geq$  %0.55) bir tahmini CIN3+ riskine sahip olduğunda HPV-tabanlı testlerin 1 yıl içinde tekrarlanması önerilir (AII).

**Gereke:** Bir yıllık takip, risk seviyesi kolposkopi için Klinik Eylem Eşikleri ile 3-yıllık takip arasında olanların yakın takibi anlamına gelir. 2012 konsensus önerileriyle<sup>3</sup> tutarlı olarak, minimum anormallikler gösteren tarama testlerinden sonra 1-yılda takip önerilir: HPV-pozitif/NILM veya HPV-negatif/LSIL bilinmeyen önceki tarama geçmişi (yakın riskler sırasıyla %2.1 ve %1.1<sup>5</sup>); kolposkopiden sonra histolojik LSIL (CIN1) veya daha düşük



biyopsiler veya düşük dereceli bir cotest sonucu (HPV-pozitif LSIL, HPV-pozitif ASC-US veya tekrarlanan HPV-pozitif NILM olarak tanımlanır) olanlarda 1-yıllık takip önerilir . Bu kılavuzlar için yeni verilere göre, CIN3+ riskinin, belgelenmiş bir negatif birincil HPV tarama testinden veya CIN2'den <sup>5</sup> daha düşük biyopsi sonucuna sahip normal kolposkopik incelemeden sonra önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Düşük CIN3+ riskine dayalı olarak uygun bir tarama aralığı içinde (yaklaşık 5 yıl) belgelenmiş bir negatif HPV testi varsa, kolposkopi değil 1-yıllık takip önerilir veya testten sonra yeni HPV-pozitif ASC-US veya LSIL sonuçları olan çoğu hasta için veya son bir yıl içinde CIN2'den daha düşük patoloji olanlara ise kolposkopik muayene önerilir( bkz. Şekil 2). *Dikkat çekici bir şekilde, önceki bir negatif sitoloji sonucunun tek başına, negatif HPV-tabanlı bir tarama gibi sonraki riski azaltmadığı gösterilmiştir; bu nedenle, tek başına sitoloji sonraki tedavi önerilerini değiştirmek için kullanılamaz.*



**Şekil 2.** Bu şekil, yaygın görülen düşük dereceli tarama anormalliği (HPV-pozitif ASC-US) olan bir hastanın risk tahminlerine göre nasıl yönetileceğini göstermektedir. İlk tarama sonucu hastayı kolposkopiye götürecektir (yakın risk% 4,2). CIN 2'den düşük kolposkopinin 5-yıllık riski % 3,2'dir (1 yıllık geri dönüş). 1 yıllık kontrol vizitinde, ikinci bir HPV pozitif ASC-US sonucunun ani bir riski% 3,1'dir (1 yıllık dönüş). Hastanın sonraki takipte tekrar eden anormal taraması varsa, kolposkopi önerilir. HPV-bazlı test negatifse, 3 yıl içinde takip önerilir. (NA: kararlı risk tahminleri mevcut olmadığından uygulanabilir değildir).

## E.2 Kolposkopi Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşiği

**Yönerge:** Hastaların, geçmiş ve güncel sonuçlara göre tahmini yakın CIN3+ riski % 4.0 veya daha üzerinde olduğunda, kolposkopiye sevk edilmesi önerilir (All).

**Gerekçe:** Aşağıdaki ilkeler, kolposkopiye sevk için Klinik Eylem Eşiğini geliştirmek için kullanılmıştır: (a) eşik tarafından önerilen kolposkopi incelemeleri, klinik karar verme açısından yararlı bilgiler vermelidir. Bu nedenle eşik, kolposkopiye hemen gönderme üzerine CIN3+ tanısı koyma riskine dayanıyordu. (b) Kuvvetli bir gerekçenin yokluğunda, kolposkopi eşiği, genellikle uygun bir fayda ve zarar dengesini sağlamış olarak kabul edilen 2012 yönlendirme tavsiyelerine uyumlu olmalıdır.

2001 konsensus kılavuzları<sup>1</sup>, LSIL ve HPV-pozitif ASC-US hastalarını kolposkopiye yönlendiren kolposkopi sevk eşiğini standartlaştıran ilk kılavuz olmuştur. Bu öneri, 2006 ve 2012 yıllarındaki revizyonlara da taşınmıştır.<sup>2,3</sup> Çalışma grubu, sıkça atıfta bulunulan çalışmaları gözden geçirmiş ve yakın riskin (doğrudan kolposkopiye yönlendirilen hastalar arasında bulunan CIN3+) %3 ile %7 arasında değiştiğini kaydetmiştir.<sup>41-44</sup> Mevcut KPNC verileri gözden geçirilmiş<sup>5</sup>, ve yakın CIN3+ riskinin 3 grupta toplandığı kaydedilmiştir: (a) yüksek dereceli test sonuçları (sitolojik ASC-H, atipik glandüler hücre [AGC], HSIL veya daha yüksek olarak tanımlanır) (>%25) yüksek risk; (b) %4.0'ın biraz üzerinde riske sahip düşük dereceli sonuçlar (önceki tarama geçmişi bilinmeyen HPV-pozitif ASC-US veya HPV-pozitif LSIL sitolojisi ve 2 ardışık yıllık ziyarette saptanan HPV-pozitif NILM sitolojisi); ve (c) %4'ün altındaki riske sahip, kolposkopinin geçmişte yapılmadığı sonuç kombinasyonları (HPV-pozitif NILM sitolojisi, HPV-negatif LSIL sitolojisi ve bilinmeyen önceki tarama geçmişi ile HPV-negatif ASC-US sitolojisi). Yakın CIN3+ riskinin Klinik Eylem Eşiği değeri olarak %4'ün alınması, HPV pozitif NILM sitolojisine sahip geniş hasta grubunu değil, tarama geçmişi bilinmeyen bir popülasyonda ASC-US veya LSIL sitolojisi olan HPV-pozitif hastaların yönlendirilmesini sağladığı için makul bir fayda ve zarar dengesi oluşturmaktadır.

Kolposkopi için %4.0 Klinik Eylem Eşiğini doğrulamak için, KPNC CIN3+ yaygın risk tahminlerini, New Mexico HPV Pap Registry,<sup>45</sup> CDC'nin Ulusal Meme ve Serviks Kanseri Erken Tanı Programı ve BD Onclarity tescil denemeleri dahil olmak üzere sosyodemografik özelliklerde daha fazla çeşitliliğe sahip diğer çalışma popülasyonlarından elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır. %4 eşik değeri benzer şekilde işlemiştir.<sup>3,6</sup>

%4.0 yakın risk Klinik Eylem Eşiğinin, önceden en az 1 negatif HPV-tabanlı testi olan hastalar için önemli çıkarımları vardır çünkü önceki tarama sonuçları negatif bir HPV testi veya rutin bir tarama aralığı içinde (yaklaşık 5-yıl) bir cotest olan düşük dereceli anormalliklere (HPV-pozitif ASC-US veya LSIL) sahip hastalar için acil kolposkopi yerine takip önerilir.<sup>5</sup> Bu ek bilgi, yakın CIN3+ riskini yaklaşık %2'ye düşürerek, hemen kolposkopi yerine 1-yıllık bir takip önerisine yol açar. %4.0 Klinik Eylem Eşiğinin benimsenmesi, kolposkopi için sevk edilen hasta sayısını 2 tarama turunda 2012 ASCCP önerilerini kullanarak tahmini %9.8'den, 2019 tavsiyeleri kullanılarak %8.3'e düşürmüştür. %4.0 eşiğine istisna olan CIN3+ riskinden orantısız olarak daha yüksek kanser riskine sahip sonuçlar Bölüm H.2'de tartışılmaktadır.

### E.3 Tedavi Önerisine Yönlendiren Klinik Eylem Eşikleri

Tedavinin birincil amacı, invazif kanser gelişimini önlemek için kanser öncüsü lezyonların (CIN3, AIS) ortadan kaldırılması veya eksizyonu yoluyla kanserin önlenmesidir. Tedavi edilmemiş CIN3'ün bilinen tek gözlemsel çalışmasında, 30 yıl içinde uzun vadeli invazif kanser gelişme riski %30 çıkmıştır <sup>46</sup>; zamanında tedavi oranlarının yüksek olması nedeniyle KPNC'de progresyon oranları tahmin edilememiştir. Tedavi genellikle prekanseröz bir lezyonun tanımlanmasından sonra mümkün olan en kısa sürede önerildiğinden, potansiyel eşikleri değerlendirirken yakın CIN3+ riski kullanılmıştır. Tarihsel olarak, tedavi eşiği histolojik CIN2 olmuştur. LAST kılavuzları hem p16-pozitif CIN2 hem de CIN3'ü histolojik HSIL olarak bildirir. Önceki kılavuzlarla tutarlı olarak, tedavi eşiği, özel durumlar haricinde (Bölüm I.3, K.1 ve K.2) histolojik HSIL/AIS (LAST terminolojisine göre) veya CIN2+ (3-katmanlı terminolojiye göre) olarak kalmaya devam etmiştir. Kolposkopik biyopsiye karşı hızlandırılmış tedaviyi değerlendirirken, klinisyenler, hastalarla riskler ve faydalar konusunda kapsamlı bir tartışma yapmalıdır. Histolojik doğrulama olmaksızın tedavi, yakın CIN3+ riski yüksek olanlar arasında tek bir oturumda gerçekleştirilebilir. Hızlandırılmış tedaviyi seçmenin nedenleri değişiklik gösterir ve kişisel tercih, sınırlı sağlık hizmeti erişimi, finansal kaygılar ve kanser-ilişkili kaygıyı içerebilir. 25 veya üstü yaş sınırı, hızlandırılmış tedavi önerisi için çok düşük kanser oranları ve bu yaş grubundaki kadınlar arasında prekanserlerin yüksek oranda gerilemesi nedeniyle uygun bir fayda ve zarar dengesi gözetilerek seçilmiştir. <sup>27,47</sup>

**Yönerge:** Geçmiş ve güncel sonuçlara göre tahmin edilen yakın CIN3+ riski %60 ve üzerinde olan 25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalar için, önceden biyopsi doğrulaması olmaksızın eksizyonel bir işlem kullanılarak tedavi tercih edilir, ancak kolposkopi ile biyopsi de kabul edilebilir (BII) .

**Gereke:** 2012 kılavuzlarında, hızlandırılmış tedavi (yani biyopsi doğrulaması olmadan) HSIL sitolojisi için kabul edilebilir bir yönetim seçeneğiydi.<sup>3</sup> Hızlandırılmış tedavi uygulanan HSIL sitolojisine sahip hastaların %49 ile %75'inde CIN3+ teşhisi konur.<sup>48-52</sup> KPNC verileri benzer riskler göstermektedir: HPV-pozitif HSIL sitolojisi, sırasıyla %49 ve %77 yakın CIN3+ ve CIN2+ risklerine sahiptir.<sup>5</sup> Halihazırda hızlandırılmış tedavinin tercih edildiği, %60 eşığının aşıldığı iki klinik durum vardır. HPV 16-pozitif olan HSIL sitolojisinde yakın CIN3+ riski %60, CIN2+ riski %77 ve yakın kanser riski %8.1'dir.<sup>53</sup> CDC'nin Ulusal Meme ve Serviks Kanseri Erken Tanı Programı'nda, yetersiz taranan (genellikle >5 yıl içinde tarama yapılmaması olarak tanımlanır) HPV-pozitif HSIL'li kadınlar (genotipinden bağımsız) %64 yakın CIN3+ riskine ve %82 CIN2+ riskine sahip çıkmıştır (kanseri bilinmiyor). KPNC verilerine dayanarak, %60 eşığını aşan klinik durumlarda tedavi edilen her CIN3+ hastası için 1.7 hastaya tanısal eksizyonel işlem yapılacaktır, bu da kabul edilebilir düşüklükte bir aşırı-tedavi oranıdır.

**Kılavuz:** Geçmiş ve güncel sonuçlara göre tahmini yakın CIN3+ riski %25'ten fazla ve %60'tan az olan gebe olmayan hastalar için, önceden biyopsi doğrulaması olmadan eksizyonel bir işlem kullanılarak tedavi veya kolposkopik biyopsi ile histolojik değerlendirme yöntemlerinden her ikisi de kabul edilebilir (AII).

**Gereke:** 2012 kılavuzları, HSIL sitolojili HPV durumundan bağımsız olan hastaları da içerecek şekilde, biyopsi ile histolojik doğrulama olmaksızın tedaviye izin verir. KPNC veri setinde, %25 ile %59 arası risk katmanı,

sırasıyla aşağıdaki sonuçlara ve yakın CIN2+/CIN3+ risklerine sahip hastaları içerir: (a) HPV-negatif HSIL sitolojisi: %47 / %25; (b) HPV-pozitif ASC-H sitolojisi: %50 / %26; (c) HPV-pozitif AGC (tüm kategoriler): %40 / %26; ve (d) HPV-pozitif HSIL sitolojisi: %77 / %49. Bu eşik değerler kullanıldığında, tedavi edilen her CIN3+ hastası için 2.8 hasta eksizyonel işleme tabi tutulacaktır.

#### **E.4 Yönetim Önerisine Yönlendiren Klinik Durumlar**

Anormal serviks kanseri tarama sonuçları olan hastalar, 5 genel klinik durum ile tedaviye girerler: (a) anormal bir tarama testi sonucunun ilk yönetimi (bkz. Tablo 1A-B; Egemen ve ark.<sup>5</sup>); (b) önceki değerlendirilmesinde kolposkopi kararı verilmemiş bir anormal sonucu olan hastanın (örn. HPV-negatif ASC-US) takip dönüşünde takibe devam edilip edilmeyeceği veya kolposkopi yapıp yapılmayacağı durumu (bakınız Tablo 2A-C; Egemen et al.<sup>5</sup>); (c) kolposkopik biyopsi sonuçları değerlendirilerek, tedavi mi yoksa kolposkopi sonrası takip mi kararının verilmesi (bkz. Tablo 3; Egemen ve ark.<sup>5</sup>); (d) CIN2'den daha düşük bir kolposkopik biyopsi sonrası takip dönüşü yapan hastanın test sonuçlarının yönetilmesi (Tablo 4A-B; Egemen ve ark.<sup>5</sup>); ve (e) CIN2 veya CIN3'ün tedavisinden sonra takip (bkz. Tablo 5A-B; Egemen ve ark.<sup>5</sup>).

Öneriler, mevcut ve geçmiş sonuçlar ışığında, yakın ve gelecek CIN3+ tanılarının risklerine dayanmaktadır. Hastaların yönetime girdiği yol ne olursa olsun, eşdeğer riskler benzer şekilde yönetilir. 5 klinik durumun her biri için, Klinik Eylem Eşiklerine dayalı risk tabloları ve öneriler, Egemen ve ark.'nın ektaki makalesinde detaylandırılmıştır.<sup>5</sup> Okuyucu, çevrimiçi olarak ücretsiz erişilebilen (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>) güncellenmiş verilere yönlendirilmiştir. Hastaların az bir bölümü, mevcut risk verilerinin dışında dikkate alınması gereken sonuçlar ve kişisel özelliklerin bir kombinasyonu ile karşımıza gelecektir. Bu özel durumların yönetimi G-K Bölümleri'nde tanımlanmıştır.

#### **F. PATOLOJİ RAPORLAMA VE LABORATUVAR TESTLERİ İLE İLGİLİ GÜNCELLEMELER**

2019 kılavuzlarının çoğu, hastaların hizmet sağlayıcılar tarafından klinik yönetimini tanımlasa da, konsensus sürecinde doğrudan sonuçların raporlanması ve yardımcı testlerin kullanımı ile ilgili laboratuvar konularına da değinilmiştir.

##### **F.1 Alt Anogenital Sistem Skuamöz Lezyonlarının Histopatolojik Raporlanmasında 2-katmanlı Terminoloji (Histolojik LSIL / HSIL) Kullanımıyla İlgili Açıklama**

**Kılavuz:** p16 immünohistokimyasal boyamanın CAP-ASCCP LAST Projesi tarafından sağlanan kılavuza uygun kullanılması önemlidir.<sup>31</sup> Hematoksilin ve eozin (H&E) slaytları yorumlanırken, p16 immünohistokimya LAST kılavuzlarında önerildiği gibi spesifik endikasyonlar için kullanılmalıdır. H&E slaytlarının morfolojik değerlendirmesi CIN2 veya CIN3 ile tutarlıysa, pozitif bir p16 immünohistokimya boyası histolojik HSIL tanısını destekler. P16 yanlış kullanıldığında servikal histoloji sonuçlarının olduğundan yüksek derecelendirilmesi riski vardır. En önemlisi, H&E üzerindeki bir morfolojik CIN1, p16 pozitif çıksa bile histolojik HSIL'ye (CIN2) yükseltmemelidir.

Epidemiyolojik ve klinik yönetim amaçları için, LAST kılavuzlarında verilen seçeneklere göre CIN2 veya CIN3 ile histolojik bir HSIL sonucunun nitelendirilmesi şiddetle tavsiye edilir (örn. histolojik HSIL [CIN2]).

**Gereke:** CIN nitelendirmelerinin klinik önemi olabilir (örn. konservatif tedavinin kabul edilebilir bir seçenek olduğu hastalarda CIN2 vakalarını belirlemek için). Geçmişteki CIN2 ve CIN3 hedeflerine dayanan aşı sonrası takip çalışmaları ve servikal prekanserlerde kalite kontrol değerlendirmeleri için de önemlidir. Ayrıca, gelecekteki araştırma çabaları için histolojik HSIL (CIN2) tanıları HSIL (CIN3)'ten ayırmak önemlidir, böylece tanı kategorileri mevcut kılavuzlar için kullanılan histolojik hedefler ile uyumlu olacaktır.

2012 yılında, College of American Pathologists ve ASCCP tarafından anogenital yolun skuamöz lezyonlarının histopatolojisini bildirmek için 2-katmanlı bir terminolojinin kullanımına ilişkin konsensus önerileri yayınlanmıştır.<sup>31</sup> LAST kılavuzlarının ana bileşenleri histolojik LSIL ve histolojik HSIL'yi ayırt eden 2-katmanlı adlandırma ve anogenital histolojinin yorumlanmasına yardımcı olmak için ek p16 immünohistokimya kullanımına yönelik tavsiyeleri içerir. p16, HPV onkojenin aşırı ekspresyon ve dönüşümünün bir doku belirteçidir ve histolojik değerlendirmeleri destekleyebilir.

Mevcut kılavuzlar, hedef olarak serviks prekansı için en güvenilir korelasyon olan CIN3'e dayanmaktadır. Şu anda, risk tahminlerini histolojik HSIL hedefi ile değerlendirmek için yeterli veri yoktur. Son çalışmalar, LAST histolojik HSIL grubu içinde CIN2 ve CIN3'ü ayırt etmenin biyolojik ve klinik olarak anlamlı olduğunu göstermiştir.<sup>33</sup> Bazı çalışmalar, p16 immünohistokimyasının servikal biyopsilerin yorumlanmasını iyileştirdiğini göstermesine rağmen, diğerleri aşırı kullanım ve aşırı tanı konusundaki endişeleri dile getirmişlerdir.

54-59

## **F.2 Birincil HPV Taramasında Güncellenmiş Yönetim (Geçici Rehberin Yerini Almıştır)**

**Yönerge:** Birincil HPV taraması kullanıldığında, genotipe bakılmaksızın tüm pozitif HPV testleri için ek bir refleks triyaj testinin (örn. refleks sitoloji) kullanımı tercih edilir (bu HPV 16/18 genotipleri için pozitif testleri içerir) (CIII). Bununla birlikte, birincil HPV tarama testinde genotipleme sonuçları HPV 16 veya HPV 18 için pozitifse ve aynı laboratuvar örneğinden alınan refleks triyaj testi uygun değilse, ek test yapılmadan önce kolposkopi yapılması kabul edilebilir (CIII). HPV 16 veya HPV 18 için genotipleme pozitifse ve kolposkopiden önce triyaj testi yapılmazsa, kolposkopi sırasında ek bir triyaj testinin (örn. sitoloji) yapılması önerilir (CIII).

**Gereke:** ABD'de Mart 2014'te cobas HPV testi (Roche, Indianapolis, IN) ve Nisan 2018'de Onclarity HPV Testi (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 25 yaş ve üzeri hastalar için tarama amaçlı birincil HPV testi olarak FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>60</sup> Bu testlerin her ikisi de kısmi HPV genotipleme sunar ve onaylanmıştır. Birincil HPV taramasının kullanımı gelecekte büyük olasılıkla artacaktır çünkü tek başına sitoloji ile taramadan daha etkilidir ve cotest ile taramaya benzer şekilde ve daha düşük maliyetle gerçekleştirilir.<sup>4,42</sup> HPV-16 pozitif ve HPV-18 pozitif test sonuçları en yüksek CIN3 ve okkült kanser riskine sahip olduğundan, tüm pozitif test sonuçları için ek tanısal işlemler önerilir (örn. NILM ve düşük dereceli sitoloji için kolposkopik biyopsi ve HPV tip 16 pozitif olan

HSIL sitolojisi için hızlandırılmış tedavi). Bu kılavuz, birincil HPV taraması için pozitif bir sonucun yönetiminde ara kılavuzun (2015) yerini alır; HPV 16 ve/veya HPV 18 için pozitif olan HPV test sonuçlarında kolposkopiye doğrudan sevk ve diğer yüksek riskli HPV (16/18 olmayan) pozitif sonuçları için ise sitoloji uygulaması önerir. <sup>4</sup> HPV 16 pozitif ve HSIL sitolojisi olan hastalarda yakın CIN3 + riski %60'lık tedavi eşiğini aştığı için bu hastalara doğrulayıcı biyopsi yapılmadan hızlandırılmış tedavi seçeneği sunulmalıdır (bkz Bölüm E.3). Hızlandırılmış tedavi ancak sitoloji uygulandığında mümkündür. Bu nedenle refleks sitoloji, HPV genotipinden bağımsız olarak tüm birincil HPV-pozitif tarama sonuçları için önerilir. HPV testi ile aynı laboratuvar örneğinden refleks test uygulanamıyorsa, hastalara doğrudan kolposkopi yapılmalıdır.<sup>4</sup> Bu durumda, daha fazla bilgi sağlamak için kolposkopi sırasında risk temelli yönetim için ek bir triyaj testinin (örn. sitoloji) yapılması önerilir (örn. biyopside CIN2+ tanımlanmasa bile HPV 16-pozitif HSIL sitolojisi tanımlanırsa, tedavi düşünülebilir). Yüksek özgüllüğe sahip bir testin (örn. sitoloji HSIL olarak yorumlandığında) yüksek duyarlılığa sahip bir testle (yani HPV testi ile) birleştirilmesi, bu hastaların daha kesin ve risk-temelli yönetimine olanak tanır.

### F.3 Yönetimde Kullanılan HPV Testlerine İlişkin Açıklama

**Yönerge:** HPV kitleri, testin farklı şekilde kullanılmasını desteklemek için yeterli veri olmadığı sürece, tarama için düzenleyici onaylara uygun yönetim amaçlı kullanılmalıdır (AI).

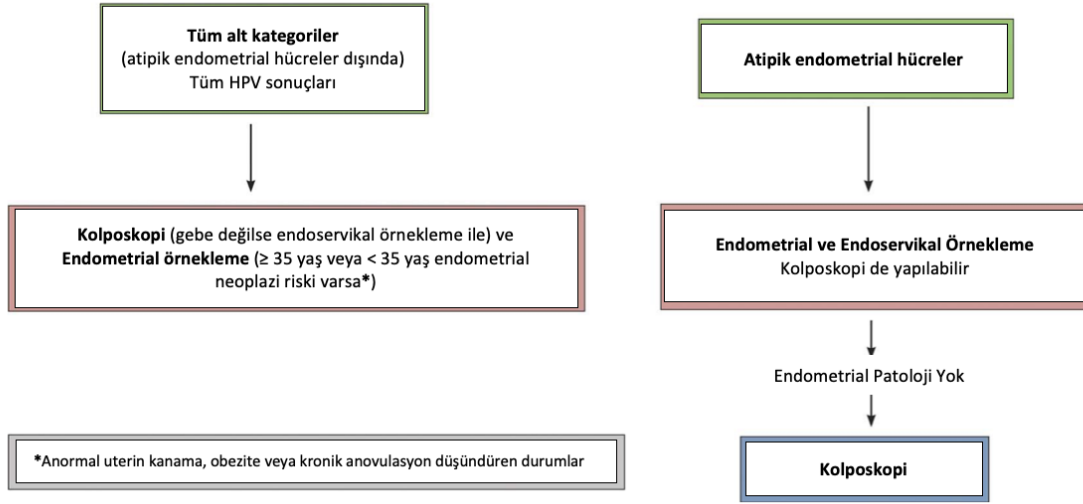
**Gerekeç:** Tarama ve triyajda klinik kullanım için ABD'de birçok HPV testi onaylanmıştır.<sup>61</sup> Bu testlerin hiçbirinin yönetim için spesifik endikasyonları yoktur, ancak bunlar, kolposkopi ve tedavi sonrası takip için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu endikasyonlar için, tarama amacıyla onaylanan HPV testleri, yasal onaylarına göre kullanılmalıdır. Örneğin, bir HPV testi, cotest için onaylanmışsa, testin farklı şekilde kullanılmasını desteklemek için yeterli, istisnai derecede titiz veriler olmadıkça (örn. Clarke ve ark.<sup>40</sup> tarafından belirtildiği gibi) yönetimde cotest olarak kullanılmalıdır. Onaylanmış kitler, HPV DNA'nın hedef ve sinyal amplifikasyon analizlerinin yanı sıra HPV mRNA da içerir. FDA onaylı HPV DNA testlerinin çoğu, benzer performans özelliklerine sahiptir.<sup>62</sup> Çoğu test, sitoloji ile birlikte uygulanması için onaylanmıştır (aynı zamanda cotest olarak da adlandırılır), oysa HPV DNA testlerinin bir bölümü, eşzamanlı sitoloji olmaksızın tek başına birincil HPV testi için onaylanmıştır.

## G. NADİR SİTOLOJİ SONUÇLARI

### G.1 İncelenen sitolojinin AGC veya AIS olarak değerlendirilmesi

**Kılavuz:** Gebe olmayan her yaşta hastada AGC ve AIS'nin tüm alt kategorileri için, atipik endometriyal hücrelerin belirtilmesi haricinde, HPV test sonucuna bakılmaksızın kolposkopi önerilir; endoservikal örnekleme, gebelik haricinde ilk kolposkopide önerilir (gebelikte yönetim için, bkz. Bölüm K.2) (AII). Buna göre, refleks HPV testi ile triyaj tavsiye edilmez ve sitoloji tekrarı ile triyaj ise kabul edilemez (DII). Tüm AGC ve AIS kategorilerine sahip 35 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalarda kolposkopi ve endoservikal örnekleme ile birlikte endometriyal örnekleme önerilir (AII). Endometriyal örnekleme, klinik endikasyonlara (örn. anormal uterin kanama, kronik anovülasyonu düşündüren durumlar veya obezite) dayalı olarak artmış endometriyal neoplazi riski taşıyan 35 yaşından genç, gebe olmayan hastalar için de önerilir (AII). Belirtilen atipik endometriyal hücreleri olan hastalar için, endometriyal ve endoservikal örnekleme ile sınırlı ilk değerlendirme tercih edilir ve ilk değerlendirme

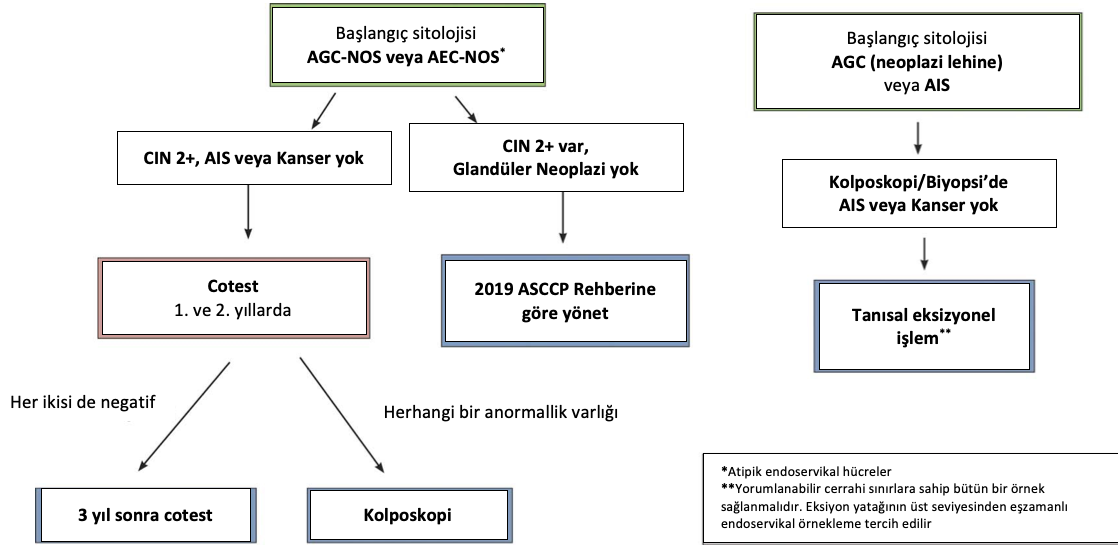
sırasında kolposkopi kabul edilebilir bir seçenektir. Kolposkopi yapılmadıysa ve endometriyal patoloji tanımlanmadıysa, kolposkopi ile ek değerlendirme önerilir (bkz. Şekil 3).



**Şekil 3.** Bu şekil, servikal sitolojide bulunan AGC yönetiminde ilk basamakları açıklamaktadır.

#### Sonraki Yönetim.

**Kılavuz:** AGC NOS sitolojisi olan veya histolojik HSIL (CIN2+) veya AIS/kanserin tanımlanmadığı atipik endoservikal hücreler için 1. ve 2. yılda cotest yapılması önerilir. Her iki cotest de negatifse, 3. yılda cotest tekrarı önerilir. Herhangi bir test anormal ise, kolposkopi önerilir (BII). NOS atipik glandüler, endoservikal veya endometriyal hücreleri olan hastalarda histolojik olarak CIN2 veya CIN3 var ancak glandüler lezyon tanımlanmadıysa, tedavi, tanısı konulan lezyon için 2019 kılavuzlarına göre yapılmalıdır (Bölüm I) (CII). Atipik glandüler veya endoservikal hücreleri (neoplazi lehine) veya endoservikal AIS sitolojisi olan hastalar için, ilk kolposkopik inceleme sırasında invazif hastalık tanımlanmazsa, tanısız bir eksizyonel işlem önerilir. Kullanılan tanısız eksizyonel işlem, yorumlanabilir sınırlara sahip sağlam bir doku örneği sağlamalıdır (BII). Eksizyonel yatağın üst seviyesinden bir endoservikal örnekleme tercih edilir (BII) (bkz. Şekil 4).



**Şekil 4.** Bu şekil, Şekil 3'te açıklanan tanısal incelemelerden sonra yapılması gereken takip yönetimini açıklamaktadır.

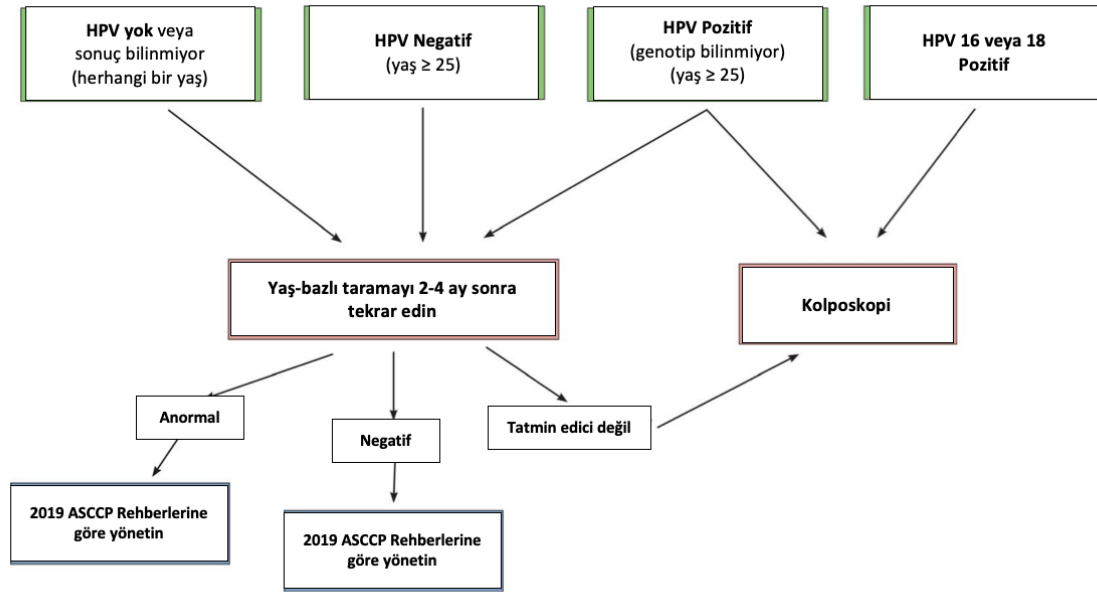
**Gereke:** Sitolojide atipik glandüler hücreler zayıf olarak tekrarlanabilir bir tanı kategorisidir. Pozitif HPV testi sonuçları, özellikle HPV tip 18 pozitif olduğunda, daha yüksek CIN2+ lezyon riskinin göstergesi olabilir. Bununla birlikte, HPV sonucuna bakılmaksızın tüm hastalar için kolposkopi önerilir. Literatür sınırlıdır ve AGC sınıflandırması için Bethesda sisteminin tutarsız kullanımı nedeniyle çalışmalar arası karşılaştırma yapılması zordur <sup>64</sup>. Atipik glandüler hücreler, polipler, metaplazi ve serviksin adenokarsinomları ile ilişkilendirilebilir; endometriyum, fallop tüpü, overler ve diğer bölgelerdeki kanserler de özellikle HPV negatif test sonucuna sahip yaşlı kadınlarda bulunabilir <sup>65,66</sup>. Bethesda terminolojisi kullanıldığında AGC, neoplazi lehine veya adenokarsinom sitolojisi sıklıkla invazif veya preinvazif hastalığın göstergesidir <sup>64</sup>. Bu nedenle, histolojik HSIL veya AIS tanımlanmamış olsa bile tanısal eksizyonel işlem önerilir. Sitolojik AGC sonuçları %3 ile %4 AIS, %9 CIN2+ ve %2 ile %3 invaziv kanser histolojik tanısı ile ilişkilidir <sup>67-69</sup>. KPNC verilerinde, HPV-pozitif AGC'nin (tüm kategoriler) yakın CIN3+ riski %26 ve HPV-negatif AGC'nin yakın CIN3+ riski %1.1'dir. Diğer literatürler ile tutarlı olarak, HPV-pozitif AGC'nin neoplazi veya adenokarsinom lehine olan en kapsamlı sonuçları, % 55'lik bir yakın CIN3+ riskine sahipken, diğer HPV-pozitif AGC kategorilerinin yakın CIN3+ riskleri yaklaşık %20'dir. Premenopozal hastalarda risk faktörleri bulunmayan endometriyal kanser nadir görülmesine rağmen, premenopozal endometriyal kanser prevalansı artmaktadır ve endometriyal örneklemenin önemini vurgulamaktadır <sup>70,71</sup>.

## G.2 Yetersiz Sitoloji

**Yönerge:** Yetersiz sitoloji sonucu olan ve HPV testi olmayan, bilinmeyen veya negatif olan hastalar için yaşa dayalı taramanın (sitoloji, cotest veya birincil HPV testi) 2 ile 4 ay içinde tekrarlanması önerilir (BIII). HPV testi kullanılarak triaj önerilmez (DIII). Tekrar sitolojiden önce, belirli bir enfeksiyon mevcut olduğunda atrofiyi gidermek veya inflamasyonu baskılamak için tedavi kabul edilebilir seçeneklerdir (CIII). Yeterli sitoloji ve genotipleme olmaksızın pozitif HPV testine sahip 25 yaş ve üstü hastalar için, sitolojinin 2 ile 4 ay içinde



tekrarlanması veya kolposkopi de kabul edilebilir seçeneklerdir (BII). Kısmi genotipleme HPV 16 veya HPV 18 için pozitifse, kolposkopi için doğrudan sevk önerilir (BII) (bkz. Şekil 5).



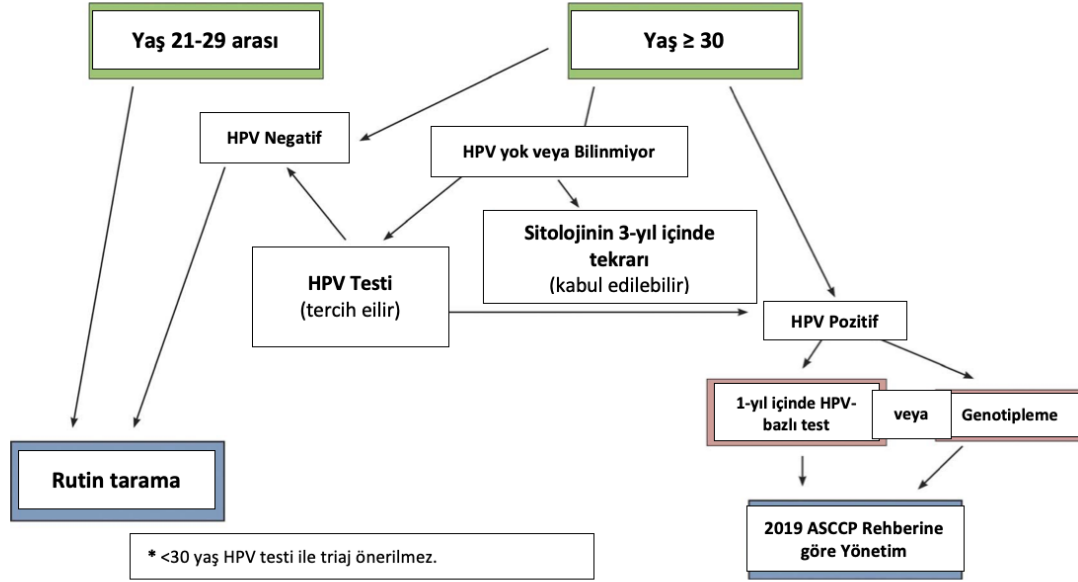
**Şekil 5.** Bu şekil, tatmin edici olmayan sitolojinin klinik yönetimiyle ilgili adımları açıklamaktadır. "Bilinmeyen genotip" in hem genotipleme olmadan HPV testini hem de genotiplemenin HPV 16 ve 18 için negatif, ancak diğer yüksek riskli HPV türleri için pozitif olduğu HPV testini ifade ettiğini unutmayın.

**Gerekeçe:** Literatür 2012'den 2019'a kadar gözden geçirilmiş ve tavsiyeleri değiştirecek hiçbir kanıt bulunamamıştır <sup>72-82</sup>. Cotest yapıldığında, yetersiz bir sitoloji varlığında negatif bir HPV testi yetersiz örneği yansıtabilir. Negatif bir HPV testi (sitoloji ile aynı örnekten yapılır), sitolojide hücre sayısı tanı için yetersiz olduğunda bile test için yeterli olabilirse de, yetersiz hücrelilik ortamında HPV sonucunun yorumlanması doğrulanamamıştır; bu da negatif HPV taramasından sonraki 5 yıla kadar testin tekrarlanması tavsiye edilmediği için endişe vericidir. Primer serviks kanser taraması için FDA onayı olmayan HPV testlerindeki negatif sonuçlar, yeterli sitolojinin yokluğunda geçerli kabul edilmemelidir (Bölüm F.3). Özetle, sitolojide yetersiz hücreliliğe sahip bir cotestten kaynaklanan negatif bir HPV sonucu, negatif birincil HPV testi olarak yorumlanmamalı ve tekrarlanmalıdır.

### G.3 Sitolojide Transformasyon Bölgesinin olmaması

**Kılavuz:** Negatif tarama sitolojisi olan ve endoservikal hücreler/transformasyon zon bileşeni olmayan (yani endoservikal hücreler veya skuamöz metaplastik hücreler) 21-29 yaş arası hastalar için rutin tarama önerilir (BIII). Tarama için tek başına servikal sitoloji yapıldığında, bu yaş grubunda negatif sitolojiden sonra triaj testi olarak HPV testi yapılması ve endoservikal hücre/transformasyon zon bileşeni bulunmaması kabul edilemez (DIII). NILM sitolojisi olan ve endoservikal hücre/transformasyon zon bileşeni olmayan ve HPV testi olmayan veya bilinmeyen 30 yaş ve üstü hastalar için HPV testi tercih edilir (BIII). HPV testi yapılmazsa 3 yıl içinde tekrar sitoloji

kabul edilebilir (BIII). HPV testi gerçekleştirilirse, 2019 konsensus yönergelerine göre Klinik Eylem Eşikleri kullanılarak yönetilir (bkz.Şekil 6).



**Şekil 6.** Bu şekil, intraepitelyal lezyon veya malignite için negatif olan ancak transformasyon bölgesi veya endoservikal hücreler bulunmayan klinik sitoloji yönetiminde yer alan adımları açıklamaktadır.

**Gerekeç:** 2012 kılavuzları için gözden geçirilen literatür, transformasyon zon/endoservikal hücre olmayan hastalarda, endoservikal hücre olan hastalara göre CIN3+ riskinin daha düşük olduğunu göstermiş ve bu sonuçların benzer şekilde yönetilmesi önerisini getirmiştir<sup>3</sup>. HPV testi 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda sonraki riske dayalı yönetimi kolaylaştırmak için tercih edilir. 2012-2019 arası literatürün gözden geçirilmesi ile, NILM sitoloji slaytlarında bir transformasyon zon bileşeninin (TZ/EC, yani endoservikal hücreler veya skuamöz metaplastik hücreler) yokluğunun hastaların sonraki histolojik HSIL risklerini (CIN2, CIN3) değiştirip değiştirmeyeceği yönünde bir kanıt bulunamamıştır<sup>83,84</sup>.

#### G.4 Premenopozal Hastalarda Benign Endometrial Hücrelerin veya Histerektomize Hastalarda Benign Glandüler Hücrelerin varlığı

**Yönerge:** Benign endometriyal hücreler, endometriyal stromal hücreler veya histiyositler olan asemptomatik premenopozal hastalar için başka bir değerlendirme önerilmez (BII). Benign endometrial hücreleri olan postmenopozal hastalar için endometriyal değerlendirme önerilir (BII). Benign glandüler hücre varlığı içeren sitoloji raporu olan posthisterektomi hastaları için başka bir değerlendirme önerilmez (BII).

**Gerekeç:** Servikal sitoloji raporlamasında Bethesda sistemi ile 45 yaş ve üstü kadınlarda sitolojik olarak benign görünen endometrial hücreler "diğer" genel kategorisi altında rapor edilir ve takip klinisyene bırakılır. Kadınlarda histerektomi sonrası benign glandüler hücre varlığı negatif (NILM) Bethesda kategorisinde rapor edilir.

2012 kılavuzları için literatür incelemesinde, sitolojide endometriyal hücreler bulunan postmenopozal hastalarda artmış endometriyal patoloji riskine işaret edilmiş, ancak anormal uterin kanamanın olmadığı benign endometrial hücrelere sahip premenopozal hastalarda endometriyal kanser riskinin arttığı gösterilememiştir. Postmenopozal bireylerde benign endometriyal hücre ve posthisterektomize bireylerde glandüler hücre varlığını ele alan 2012 yılından sonraki yayınlar için bir PubMed araştırması kullanılarak literatür derlemesi güncellenmiştir. Referanslar gözden geçirilmiş ve 2012 tavsiyelerini değiştirecek hiçbir kanıt bulunamamıştır<sup>85-93</sup>.

## H. KOLPOSKOPİ UYGULAMA STANDARTLARI VE KOLPOSKOPİ KLİNİK EYLEM EŞİĞİ İSTİSNALARI

### H.1 ASCCP Kolposkopi Standartları

ASCCP Risk-Temelli Yönetim Konsensus Yönergeleri, kolposkopinin ASCCP Kolposkopi Standartları'na göre uygulanması gerektiğini yeniden onaylamaktadır<sup>10, 94</sup>. HSIL sitolojisinden daha düşük dereceli olarak tanımlanan, yani HPV 16/18 enfeksiyonu kanıtının olmadığı ve tamamen normal kolposkopik izlenim mevcut olan (yani aseto-beyaz, metaplazi veya diğer görünür anormallik ve tamamen gözlenebilir skuamokolumnar bileşke yok), en düşük risk altındaki hastalar için hedeflenmemiş (rastgele) biyopsiler tavsiye edilmez ve tamamen normal kolposkopik izlenime sahip hastalar biyopsi yapılmadan takip edilebilir. En düşük risk kriterlerini karşılamayanlarda, mevcut prekanser tanısı için tüm aseto-beyaz alanları hedefleyen, en az 2 ve 4'e kadar birden fazla hedefli biyopsi önerilir. ASCCP Kolposkopi Standartları, CIN2 +'nin atlanmaması için, kolposkopik izlenim normal olsa bile, herhangi bir derecede aseto-beyazlaşma, metaplazi veya başka bir anormallik mevcut ise biyopsi yapılması konusunu vurgular<sup>94</sup>. ASCCP Risk-Temelli Yönetim Konsensus Kılavuzlarına göre daha fazla hastanın kolposkopisinin ertelenmesine izin verildiğinden, her kolposkopik incelemede CIN2+'yi etkili bir şekilde dışlamak için yeterli biyopsi almak oldukça önemlidir.

KPNC kolposkopi protokollerinin Kolposkopi Standartları'ndan daha öncelikli olduğuna ve KPNC'de bunun yaygın olarak yürütülen 4 kadran biyopsileri ve ECC'ye dayandığına dikkat ediniz. Hedeflenmemiş biyopsilere karşı olan önerilerin dayanak noktası, HSIL'den az sitoloji, HPV 16/18 negatif ve normal kolposkopik izlenime sahip olan hastalarda okkült CIN2+ riskinin %1 ile %7 arasında ve CIN3+ riskinin %1'den az olmasıdır. Bu, ASCCP Kolposkopi Standartları'nı kullanan yönetim önerilerinin neredeyse tüm durumlarda KPNC protokollerini kullananlara eşdeğer olduğunu gösterir. ECC kullanımına ilişkin en son öneriler 2012 kılavuzlarından alınmıştır ve açıklık amacıyla yeniden ifade edilecek olursa: ECC, kolposkopinin yetersiz olduğu gebe olmayan hastalarda, en düşük risk altında olmayan grupta tanımlanabilen bir lezyon yok ise ve herhangi bir lezyon varlığında kabul edilebilir bir uygulamadır.

### H.2 Kolposkopi Eşiğinde İstisnalar

**Kılavuz:** ASC-H sitolojisi olan hastalar için, HPV sonucundan bağımsız olarak kolposkopi önerilir (AII).

**Gerekeç:** KPNC verilerinde, HPV-negatif ASC-H ve HPV-pozitif ASC-H çok farklı CIN3+ oranlarına, ancak benzer kanser oranlarına sahiptir. HPV-pozitif ASC-H'nin yakın CIN3+ riski %26 ve kanser riski %0.92 iken, HPV-negatif ASC-H'nin yakın CIN3+ riski %3.4, ancak kanser riski %0.69'dur. ASC-H için yakın kanser riski, CIN3+ riskine

kıyasla orantısız şekilde yüksek olduğundan, çalışma grubu, HPV test sonuçlarından bağımsız olarak, 2012 tavsiyelerini bir ileri aşamaya taşıyarak ASC-H'li tüm hastalar için kolposkopi önerisinde bulunmuştur<sup>3</sup>.

**Kılavuz:** HPV 18-pozitif NILM'li hastalar için kolposkopi önerilir (AII). (HPV 16-pozitif NILM için de kolposkopinin önerildiğini burada tekrar etmekte yarar var).

**Gerekçe:** HPV 18-pozitif NILM, kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğinden daha düşük olan %3.0 mevcut CIN3+ riskine sahiptir. Bununla birlikte, HPV 18-pozitif NILM, diğer sonuçlarla karşılaştırıldığında orantısız şekilde yüksek kanser riskine sahiptir: yakın risk %0,2 ve 5 yılda %0,56. Bu, HPV 18 ile ilişkili CIN3 veya AIS'nin teşhis edilmesinin zor olabileceğini ve/veya prekanserden kansere hızlı progresyona daha yatkın olabileceğini göstermektedir. HPV 18 pozitifliği ile yüksek kanser prevalansı daha önce kaydedilmiştir<sup>95</sup> ve HPV 18 invaziv servikal kanserlerde bulunan en yaygın HPV tiplerinden biridir<sup>96</sup>. Yüksek kanser riski göz önüne alındığında kolposkopiye sevk önerilir.

**Kılavuz:** Kolposkopi, birbirini izleyen 2 tatmin edici olmayan tarama testinden sonra yapılmalıdır (CIII).

**Gerekçe:** Yeni kanıt bulunamamıştır, bu nedenle 2012 kılavuzu önerileri geçerlidir.

## I. HİSTOLOJİ SONUÇLARININ YÖNETİMİ

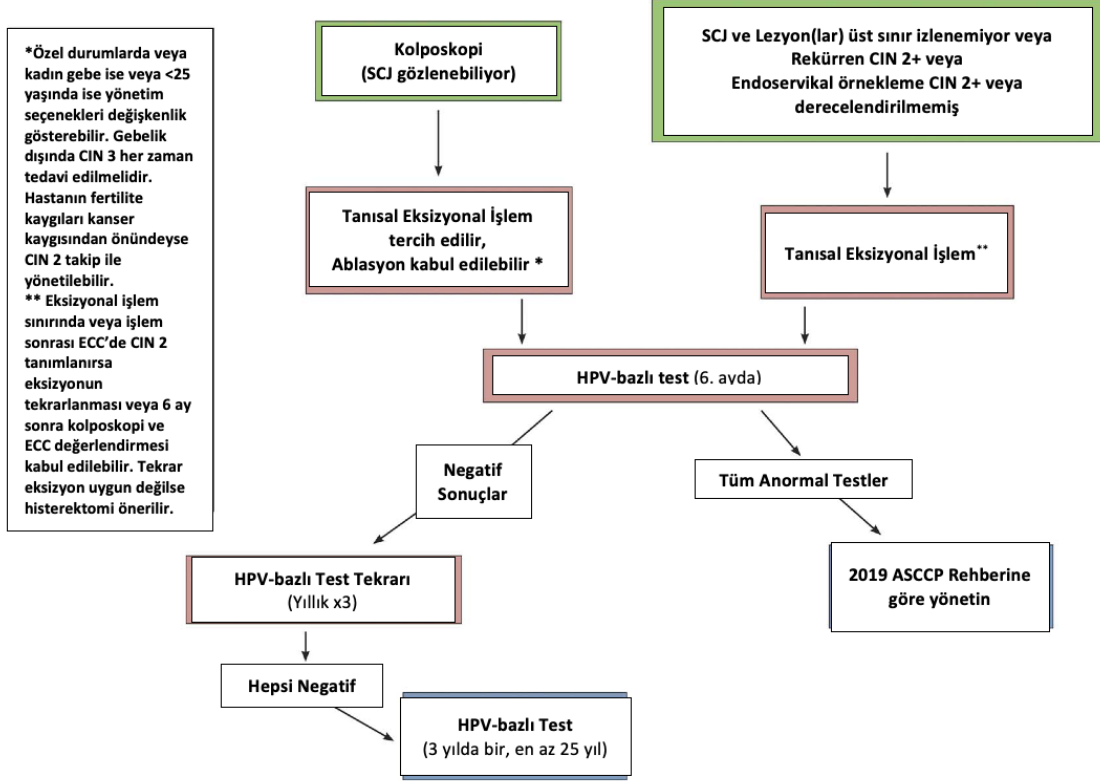
### 25 Yaş ve Üstü Hastaların Tedavisinde Dikkate Alınacak Hususlar

Tedavi eşiklerini aşan bireyler, histolojik doğrulama olmaksızın eksizyonel tedavi olarak tanımlanan hızlandırılmış tedaviye girebilirler. Bununla birlikte, çoğu hastada, yönetimde bir sonraki adımı belirlemek için hem tarama testi hem de kolposkopik biyopsi sonuçları gerekecektir. Aşağıdaki bölüm, bu sonuçları yönetirken göz önünde bulundurulması gereken yol gösterici ilkeleri özetlemektedir. HPV enfeksiyonu ve CIN2'nin spontan regresyon oranlarının yüksek olması ve 25 yaşından gençlerde düşük kanser insidansı nedeniyle tedavi kılavuzları 25 yaşından genç veya 25 yaş ve üstü olarak ikiye ayrılır. 25 yaşından genç bireyler Özel Popülasyonlar (Bölüm K) altında tartışılmaktadır. "Genç kadınlar" terimi artık kullanılmamaktadır. Konsensus kılavuzları, farklı yaşlardaki hastaların, tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili kaygılarının olduğunu kabul etmektedir. Paylaşılan karar verme süreci, bireylerin histolojik HSIL (CIN2) tedavisini ve öncesinde HSIL veya ASC-H sitolojisi olan histolojik LSIL (CIN1) gibi nispeten düşük CIN3+ olasılığına sahip anormalliklerin veya persistan histolojik LSIL (CIN 1)'nin tedavisini talep etmeleri durumunda özellikle önemlidir.

### I.1 Histolojik HSIL Yönetimi, Daha Ayrıntılı Tanımlanmamış veya Nitelendirilmemiş

Servikal biyopsilerin histolojik raporlaması LAST/DSÖ kriterlerine göre yapılmaktadır, ancak patologlar tarafından içselleştirilmesi henüz çok yaygın değildir. LAST kılavuzlarının (Bölüm F.1) konsensus önerisi, histolojik HSIL'yi CIN terminolojisini (CIN2 veya CIN3) kullanarak nitelendirmektir. CIN2 için belirgin regresyon oranları bulunması nedeniyle<sup>26</sup>, mevcut kılavuzlar tedavi seçeneklerini CIN niteleyicilerine dayalı olarak CIN2 ve CIN3 alt gruplarına ayırır. Ancak, LAST kriterlerine göre hazırlanan patoloji raporları bir CIN tanısı içermeyebilir.

**Yönerge:** Tedavi, histolojik HSIL spesifik olarak tanımlanamamış ise tercih edilir (örn. histolojik HSIL veya histolojik HSIL [CIN2,3] olarak rapor edilmiş ise) (CIII) (bkz. Şekil 7).



**Şekil 7.** Bu şekil, histolojik HSIL'in klinik yönetiminde yer alan adımları açıklamaktadır.

**Gereke:** CIN3 doğrudan bir serviks kanseri öncüsü olarak kabul edilir. CIN3 dışlanıyorsa, hastayı CIN3 varmış gibi yönetmek tercih edilir. Bu konservatif yaklaşım, hastalar için en güvenli yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Alternatif olarak, klinisyen patoloğdan CIN eşdeğerini daha fazla nitelendirmesini ve ek bir rapor düzenlenmesini talep ederek revize edilmiş tanı ile süreci yönetebilir.

## 1.2 Histolojik HSIL Yönetimi (CIN2 veya CIN3)

**Yönerge:** Histolojik HSIL (CIN3) tanısı olan gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilir ve takip kabul edilemez (AII). Gebe olmayan histolojik HSIL (CIN2) hastalarında, hastanın tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisine ilişkin endişeleri kanserle ilgili endişelerden (BII) ağır basmadığı sürece tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenmediğinde veya endoservikal örneklemenin sonuçları, eğer yapılmış ise, CIN2+ veya derecelendirilmemiş (EIII) olduğunda takip kabul edilemez (bkz.Şekil 7) <sup>3</sup>.

**Gerekçe:** CIN3 bir yakın kanser öncüsü olarak kabul edildiğinden, tedavi her zaman önerilir ve gözlem gebelik dönemi dışında asla kabul edilemez (Bölüm K.2). Tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkilerinden endişe duyan hastalarda CIN2 için gözlem kabul edilebilir.

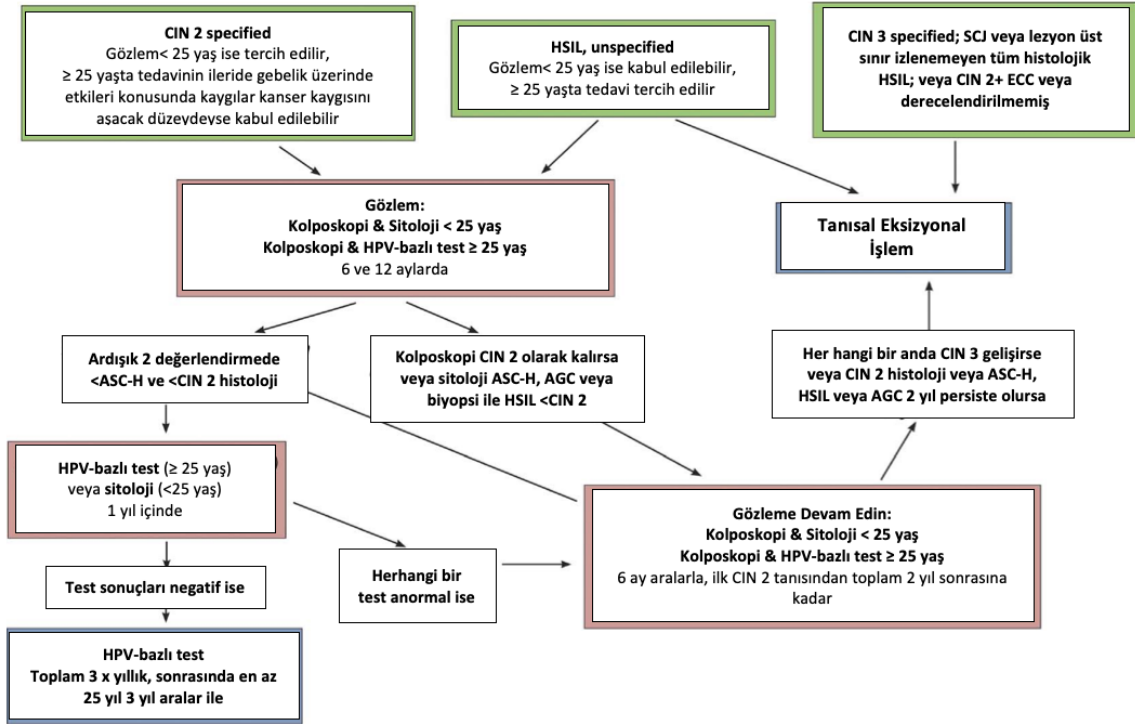
**Kılavuz:** Histolojik HSIL tedavisi planlanırken eksizyonel tedavi tercih edilir ve ablasyon ile tedavi kabul edilebilir (BI). Klinik bir araştırma dışındaki durumlarda, topikal ajanlar, terapötik aşular ve diğer biyolojik ajanlar dahil cerrahi olmayan tedaviler, histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) tedavisi için kabul edilemez (DIII). Endikasyon yalnızca histolojik HSIL (CIN2, CIN3 veya nitelendirilmemiş) ise histerektomi birincil tedavi olarak kabul edilemez (EII). Ablatif terapi özellikle de kriyoterapi düşünülüyorsa, DSÖ tarafından tanımlandığı şekliyle aşağıdaki durumlarda ablasyon kabul edilemez: (a) lezyon kanala uzanıyor ise ve (b) lezyon ektoserviksın yüzey alanının %75'inden fazlasını kaplıyor ise veya lezyon sınırları kullanılan kriyo cihazı ucunun ötesine uzanıyor ise. Kriyoterapinin önerilmediği ek durumlar şunlardır: (a) skuamokolumnar bileşke veya herhangi bir lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenemiyor ise, (b) endoservikal kanal örnekleme derecelendirilemeyen CIN2+ veya CIN olarak tanı almış ise, (c) önceki CIN2+ tedavisinden sonra, (d) histolojik teşhisi doğrulamak için yetersiz serviks biyopsisi durumunda ve (e) kanserden şüpheleniliyorsa (EIII).

**Gerekçe:** DSÖ, “mevcut ve erişilebilir”<sup>97</sup> olduğu durumlarda kriyoterapi yerine LEEP'i önermektedir. ABD'de, histolojik HSIL tedavisi için eksizyonel tedavi, ablasyon tedavisinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Eksizyonel tedavi, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP veya LLETZ), soğuk bıçak konizasyonu ve lazer koni biyopsisinden oluşur. Ablasyon tedavisi kriyoterapi, lazer ablasyon ve termoablasyonu içerir<sup>98</sup>. Eksizyonel ve ablatif tedavinin etkinliğini karşılaştıran çok az yeni veri vardır. Ablatif tedavileri değerlendiren son çalışmaların çoğu, ABD dışında, özellikle düşük-kaynaklı ortamlarda gerçekleştirilmiştir. Randomize çalışmaların bir meta-analizinde, 12 ay içinde CIN nüks oranının LEEP için %26.6, kriyoterapi için ise %31.0 olduğu gösterilmiştir<sup>99</sup>. Ancak başka bir meta-analizde CIN2-3'ün nüks oranının hem kriyoterapi hem de LEEP sonrasında %5.3 ve soğuk bıçak konizasyonundan sonra %1.4 olduğu bildirilmiştir. Komplikasyon oranları soğuk bıçak konizasyonunda LEEP'den daha fazla ve LEEP 'de ise kriyoterapiye göre daha fazla olarak kaydedilmiştir<sup>100</sup>. CIN tedavisi için cerrahi teknikleri karşılaştıran bir Cochrane analizinde, tedavi başarısızlığı veya ilişkili morbidite açısından hiçbir tekniğin açıkça üstün olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>101</sup>. Bununla birlikte yüksek dereceli anormallikler için LEEP, daha yüksek dereceli bir skuamöz veya glandüler anormallik tespiti için histolojik örnek sağlama, lezyon sınırı hakkında bilgi verme ve CIN2+ kalıcılığı veya nüksü için bir öngörü sağlama gibi avantajlara sahiptir<sup>102, 103</sup>. Lazer ablasyon diğer ablatif tekniklerden farklıdır ve çok deneyimli sağlayıcılar tarafından yapıldığında, ablasyon için diğer tüm kriterlerin karşılanması koşuluyla, büyük servikal lezyonların tedavisi veya lezyonun vajinaya uzanımı gibi özel durumlarda uygun olabilir.

### 1.3 Tedavinin Gelecekteki Gebelik Üzerinde Potansiyel Etkileri Konusunda Endişeleri Olanlarda CIN2 Yönetimi

**Kılavuz:** Histolojik HSIL (CIN2) teşhisi konan hastalar için tedavinin gelecekteki bir gebelik üzerindeki etkilerine ilişkin endişeleri kanserle ilgili endişelerinden daha ağır basıyorsa, skuamokolumnar bileşkenin görünür olması ve endoservikal örneklemede CIN2+ veya derecelendirilmemiş CIN olmaması koşuluyla, gözlem veya

tedavi kabul edilebilir (bkz. Şekil 8) (CII). Histolojik HSIL, CIN2 olarak tanımlanmamış ise, tedavi tercih edilir, ancak gözlem de kabul edilebilir (CIII). 25 yaş ve üstü hastalar için gözlem, 2 yıla kadar 6 ay aralıklarla kolposkopi ve HPV-tabanlı testleri içerir (25 yaşın altındaki yönetim için bkz. Bölüm K.1). Gözetim sırasında 6 ay ara ile 2 ardışık takipte, tüm değerlendirmeler CIN2'den ve ASC-H'den daha az ise sonraki gözetim ikinci değerlendirmeden 1 yıl sonra gerçekleştirilmeli ve HPV-tabanlı test kullanılmalıdır. Arka arkaya 3 yıllık gözlem testinde negatif çıkması durumunda uzun vadeli takibe geçilir (Bölüm J.3). CIN2 2 yıllık bir süre boyunca hala mevcut ise tedavi önerilir (CII) (bkz. Şekil 8).



**Şekil 8.** Bu şekil, tedavinin gelecekteki bir hamilelik üzerindeki etkileri konusunda endişeleri kanserle ilgili endişelerinden daha ağır basan hastalarda CIN 2 yönetimini tanımlamaktadır. Gözlemin kabul edilebilir olduğu 25 yaşından genç kadınlarda ve tedavinin tercih edildiği 25 yaş ve üzeri kadınlarda histolojik HSIL yönetimi de ele alınmaktadır.

**Gerekeç:** Doğrudan bir kanser öncüsü olarak kabul edilen CIN3'ün aksine, CIN2 kayda değer bir regresyon oranına sahiptir. 1973'ten 2016'ya kadar yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, konservatif olarak yönetilen CIN2'lerin %50'sinin gerilediğini, %32'sinin devam ettiğini ve %18'inin CIN3 +'ya ilerlediği gösterilmiştir. Çoğu regresyon özellikle ilk 12 ayda meydana gelirken, ilerleme oranları zamanla artmaya devam etmektedir. Regresyon oranları, 30 yaşın altındaki kadınlarda daha yüksektir (%60)<sup>29</sup>. KPNC'de, 48 aylık median sürede kolposkopi ve 6 aylık aralıklarla tekrarlanan testlerle takip edilen 2.417 hastadan oluşan yeni bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur: Persistan HPV pozitifliği nedeniyle yakın gözetimde kalacak şekilde, CIN1 veya daha düşük dereceli lezyonlara regresyon %50, persistans veya progresyon nedeniyle

tedavi %30 ve rutin taramaya geri dönenlerin oranı %20 olarak tespit edilmiştir. KPNC kohortundaki altı hastada serviks kanseri gelişti, bunların yarısı belirgin takip gecikmelerine sahip idi<sup>27</sup>.

CIN2 tedavisini erteleme birincil gerekçesi, eksizyonel veya ablatif tedaviden sonra potansiyel istenmeyen obstetrik sonuç riskidir; ancak bu riskin büyüklüğü tartışılmaktadır.<sup>104</sup> Tedavi edilmemiş CIN'li hastaların genel popülasyona göre erken doğum riskinin daha yüksek olduğu bulgusu çalışmaları daha da karmaşıktır. <sup>105, 106</sup> Eksizyonun, özellikle de eksizyon derinliği arttıkça artmış erken doğum riski ile ilişkili olduğu sonucuna varan birçok çalışmaya <sup>104, 105, 107-109</sup> rağmen, diğer çalışmalarda <sup>110-113</sup> potansiyel karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra böyle bir ilişki bulunamamıştır. Ablasyon tedavisinin olumsuz gebelik sonuçları üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı görülmektedir. Bir Cochrane İncelemesinde verilerin düşük veya çok düşük kalitede olması nedeniyle sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiği bildirilmiştir.<sup>105</sup>

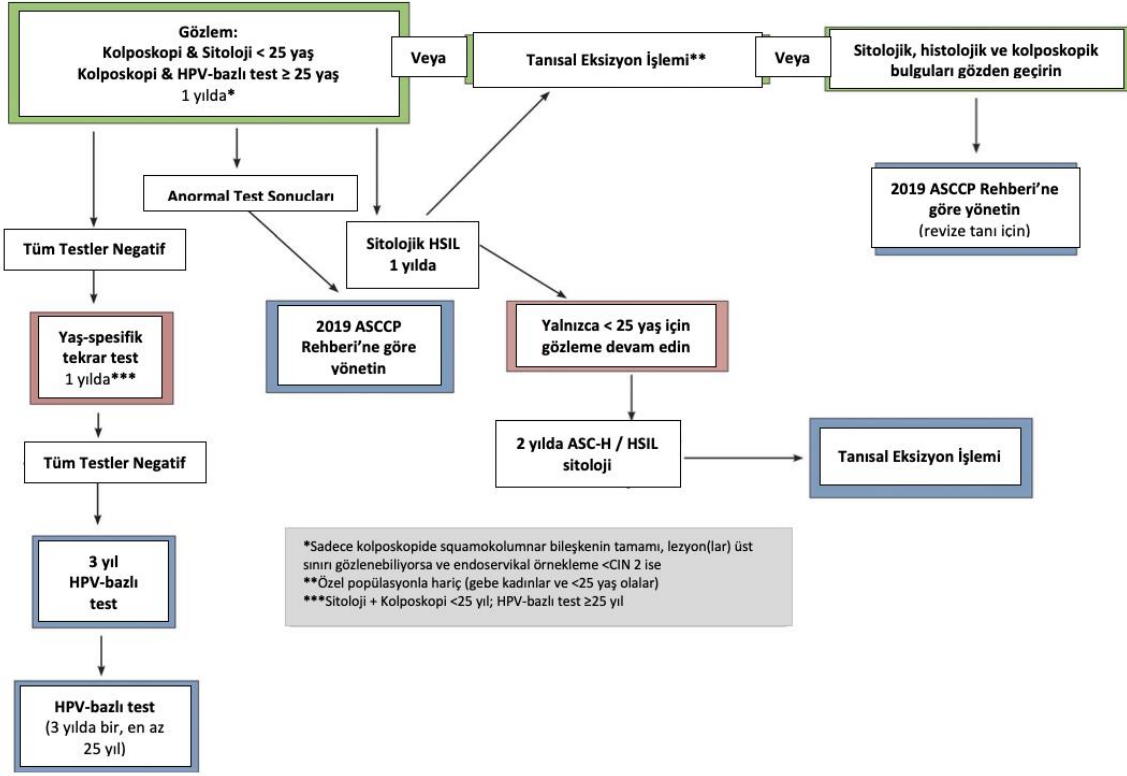
#### **I.4 Öncesinde ASC-H veya HSIL Sitolojisi Olanlarda Histolojik LSIL (CIN1) veya Daha Düşük Patolojilerin Yönetimi**

**Kılavuz:** CIN2+, histolojik olarak bir ASC-H veya HSIL sitoloji sonucundan sonra tanımlanmadığı sürece, sitolojik, histolojik ve kolposkopik bulguların gözden geçirilmesi kabul edilebilir. Gözden geçirme revize edilmiş bir yorum getirirse, yönetim revize edilmiş tanıya uygun yönergeleri izlemelidir (CIII). CIN2+ tanımlanmadığında HSIL sitolojisi, ASC-H sitolojisinden daha agresif bir şekilde yönetilir. Sitolojide HSIL ancak histolojik olarak LSIL (CIN1) veya daha düşük dereceli lezyon gösteren biyopsi durumunda ya acil bir tanısal eksizyonel işlem ya da HPV-tabanlı test ve yılda 1 kolposkopi ile gözlem kabul edilebilir; ikinci durumda ilk kolposkopik muayenede skuamokolumnar bileşkenin ve varsa lezyonun üst sınırının tamamen gözlenebilmiş olması ve eğer alınmış ise endoservikal örnekleme CIN2'den daha az olması gerekmektedir (BII). ASC-H için, kolposkopik incelemede skuamokolumnar bileşke ve herhangi bir lezyonun üst sınırı tam olarak görülebiliyorsa ve eğer alınmış ise endoservikal örnekleme negatif olması durumunda, HPV-tabanlı test ile yılda 1 takip yapılması önerilir; eksizyonel işlem önerilmemektedir (BII). Hem HSIL hem de ASC-H sitolojisi için, gözlem seçilirse ve 1. yıl muayenesinde tüm testler negatif çıkarsa, 1 yıl içinde (orijinal sitolojiden 2 yıl sonra) HPV-tabanlı test tekrarı önerilir. Hem 1 hem de 2 yıllık takiplerde tüm testler negatif çıkarsa, 3 yıl içinde HPV-tabanlı test ile yeniden test yapılması, ardından uzun dönemli takip ile devam edilmesi önerilir (Bölüm J.3). Gözlem süresi boyunca herhangi bir test anormal ise tekrar kolposkopi ve elde edilen biyopsilere göre yönetim önerilir. 1. veya 2. yıllardaki muayenelerde HSIL sitolojisi veya 2. yılda devam eden ASC-H sonuçları olan hastalar için tanısal bir eksizyonel işlem önerilir (CIII) (bkz. Şekil 9, 10).

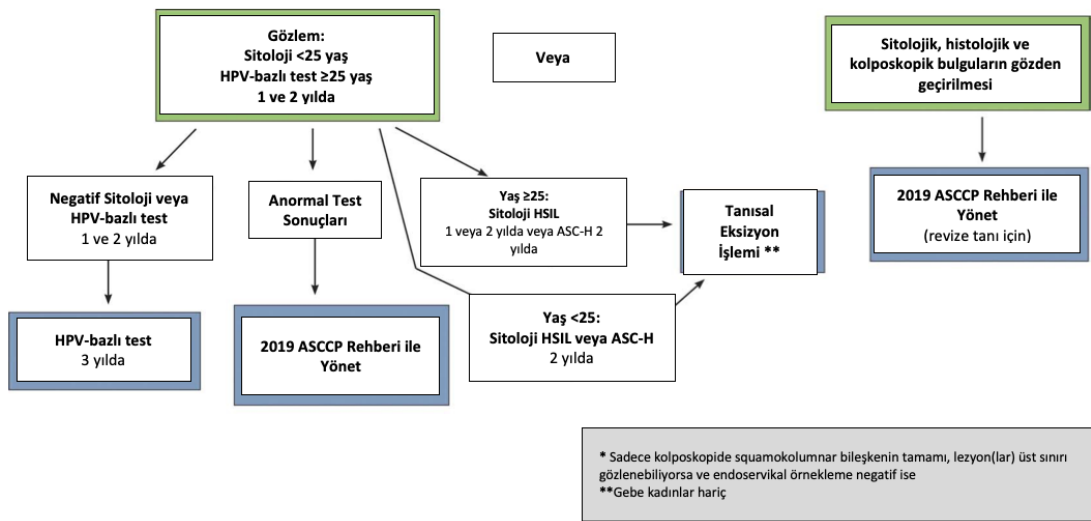
**Gerekçe:** HSIL ve ASC-H sitolojisinden sonra histolojik LSIL (CIN1) tanısı alan hastaların 1-yıllık CIN3+ riski sırasıyla %3.9 ve %1.4'tür.<sup>5</sup> HSIL sitolojisi, ASC'den daha yüksek bir riskle ilişkili olduğundan, eksizyon seçilmemiş ise, 1-yıllık takipte HPV-tabanlı teste ek olarak kolposkopi önerilir. HSIL sitolojisi olan hastalarda kolposkopide CIN2+ tespit edilmemesi, gizli karsinom olasılığı düşük olmasına rağmen, CIN2+ lezyonunun dışlanabileceği anlamına gelmez. Sonuç olarak, HSIL sitolojisi olan ve hemen tanısal eksizyon yapılmayan hastalar yakın takip gerektirir. Tedavi olmaksızın yönetilen HSIL sitolojisine ilişkin az sayıda çalışma bildirilmiştir ve bunlarda takip sınırlıdır;



yönetim uzman görüşüne dayanır.<sup>3</sup> Not etmek gerekirse, kolposkopik muayenede servikte lezyon tespit edilemeyen tüm durumlarda vajina ve vulva vajinal veya vulvar intraepitelyal neoplazi açısından incelenmelidir.



Şekil 9. Bu şekil, öncesinde HSIL sitolojisi olan histolojik LSIL (CIN 1) yönetimini tanımlamaktadır.



Şekil 10. Bu şekil, öncesinde ASC-H sitolojisi olan histolojik LSIL (CIN 1) yönetimini tanımlamaktadır.

### **I.5 En az 2 Yıl Tekrarlayan Tanılı Histolojik LSIL (CIN1)**

**Yönerge:** 25 yaş ve üstü hastalarda en az 2 yıl ardışık muayenelerinde histolojik LSIL (CIN1) tanısında gözlem tercih edilir (BII) ancak tedavi de kabul edilebilir (CIII). Tedavi seçilirse ve tüm skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonlar kolposkopik inceleme sırasında tamamen görüntülenebiliyorsa, eksizyon veya ablasyon tedavileri kabul edilebilir (CII).

**Gereke:** Histolojik LSIL (CIN1), HPV enfeksiyonunun histolojik bulgusudur. CIN1, onkojenik (yüksek riskli) veya düşük riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkili ve bir tip veya farklı tiplerde sıralı enfeksiyonlar ile persistan enfeksiyona bağlı olabilir. HPV 16, CIN1'de CIN3'e <sup>3</sup> göre daha azdır. Histolojik LSIL (CIN1) ve sitolojik ASC-US/HPV+ ve LSIL biyolojik olarak aynıdır ve bu nedenle benzer şekilde yönetilmelidir. CIN1'in endoservikal örneklemede veya transformasyon bölgesinin biyopsisinde bulunup bulunmasına bakılmaksızın regresyon oranları özellikle daha genç hastalarda yüksektir ve sonraki CIN2+ tanısı nadirdir. <sup>3,115</sup> KPNC verilerinde benzer şekilde, HPV-pozitif sitolojik ASC-US veya LSIL sonrasında kolposkopi/biyopside CIN1 veya lezyon bulunmadığında CIN3+ için yaklaşık %2 oranında nispeten düşük 5-yıllık risk bildirilmiştir. KPNC verilerinde ardışık 2 muayenede biyopside CIN1 olan bireylerin sonraki takiplerinde %52 HPV negatif, %48 HPV pozitif ve HPV pozitif grubun da %92'sinde NILM, ASC-US veya LSIL sitolojisi olduğu gözlenmiştir. 2-yıl ardışık muayenede CIN1 tanısı alan ve bu nedenle LEEP uygulanan 126 kadından oluşan bir çalışmada %87'sinde CIN1 veya negatif patoloji varken, %13'ünde histolojik HSIL (CIN2+) bulunmuştur.<sup>116</sup> Bu verilere dayanarak ve tedavinin potansiyel zararlarını dikkate alarak, mevcut öneriler, en az 2 yıl ardışık muayenede histolojik LSIL (CIN1) teşhis edilmiş olanlarda takibin sürekli olması yönündedir. Tedavi, ortak karar verdikten sonra hasta tercihine göre kabul edilebilir bir seçenektir. Tahmin edilen yakın CIN3+ riski %25 tedavi eşliğinin altında olduğundan, bu özel bir durum olarak kabul edilir.

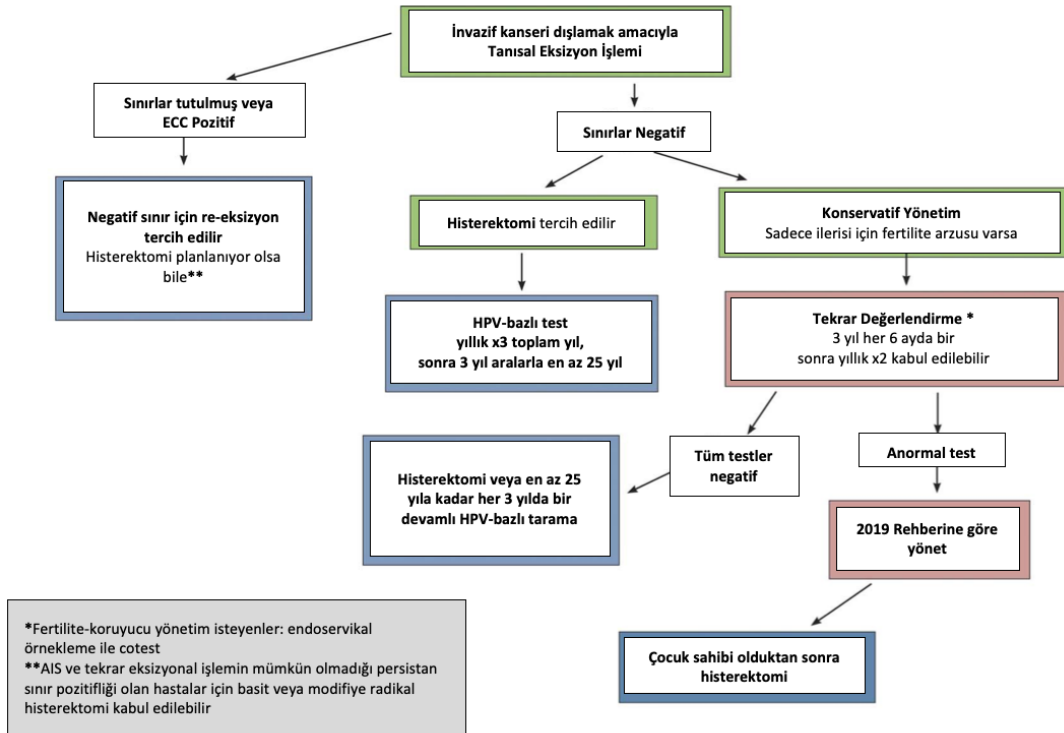
### **I.6 AIS Yönetimi: Jinekolojik Onkoloji Derneği Önerileri**

Jinekolojik Onkoloji Derneği, AIS yönetimine ilişkin kılavuzları yakın zamanda tamamlamıştır; öneriler, 2019 ASCCP Risk-Tabanlı Yönetim Rehberleri konsensus komitesi tarafından kabul edilmiş ve aşağıda özetlenmiştir. Konsensus komitesi birincil veri incelemesi yapmadığından kanıt derecelendirilmemiştir.

**Kılavuz:** Kesin histerektomi planlanmış olsa bile, invaziv adenokarsinomu dışlamak için servikal biyopside AIS tanısı alan tüm hastalara tanısız bir eksizyonel prosedür önerilir. Eksizyon prosedürlerinde, cerrahi sınır durumunun doğru yorumlanmasını kolaylaştırmak için örnek bütün olarak çıkarılmalıdır. LEEP veya soğuk bıçak konizasyonu arasında herhangi bir tercih bulunmamasına rağmen, istenen uzunlukta örnek elde etmek için LEEP uygulanması ve ardından "üst şapka" endoservikal eksizyon yapılarak çıkarılan doku bütünlüğünün bilinçli şekilde bozulması kabul edilemez. En az 10 mm eksizyonel örnek uzunluğu tercih edilir ve bu tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisinden endişe duymayan hastalarda 18 ila 20 mm'ye kadar çıkarılabilir. Histerektomi planlansın ya da planlanmasın bu boyutlar tercih edilir.

İlk tanısıl işleminden sonra, histolojik AIS tanısı olan tüm hastalar için histerektomi tercih edilen tedavidir, ancak uygun şekilde seçilmiş hastalarda fertilitte koruyucu yönetim kabul edilebilir. Eksizyonel örnekte negatif cerrahi sınırları olan doğrulanmış AIS'li hastalar için basit histerektomi tercih edilir. Eksizyonel örnekte pozitif cerrahi sınır olan doğrulanmış AIS'li hastalar için, histerektomi planlansa bile negatif sınır elde etmek için yeniden eksizyon tercih edilir. Yeniden eksizyonel işlemin uygun olmadığı AIS'li hastalar ve kalıcı pozitif sınırlar için basit veya modifiye edilmiş bir radikal histerektomi kabul edilebilir. Histerektomiden sonra, tedavi edilen CIN2+ için ASCCP takip kılavuzlarına göre takip önerilir (Bölüm J.3).

Gelecekte gebelik isteyen üreme çağındaki hastalar için, eksizyonel örnekte negatif sınırlara ulaşılması ve hastanın takip önerilerine istekli ve buna uyabilmesi koşuluyla, eksizyonel bir işlemle fertilitte koruyucu tedavi kabul edilebilir. Maksimal eksizyonel girişimlerden sonra negatif sınırlara ulaşılamazsa, fertilitte koruyucu yönetim önerilmez. Fertilitte koruyucu yönetim uygulanan hastalar için, en az 3 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonra en az 2 yıl boyunca veya histerektomi yapılan kadar yılda bir kez test ve endoservikal örnekleme ile takip önerilir. 5 yıl boyunca sürekli olarak test ve endoservikal örnekleme sonuçları negatif olan hastalar için, takip aralığının tabikin altıncı yılından başlayarak her 3 yılda bir uzatılması kabul edilebilir. Küçük retrospektif çalışmalar, HPV test sonuçlarının tekrarlayan hastalık için en iyi öngörüğü sağladığını göstermiştir. Bu nedenle, sürekli olarak negatif cotest ve endoservikal örnekleme sonuçlarına sahip hastalar için, çocuk doğurma tamamlandıktan sonra takip kabul edilebilir. Takipler sırasında pozitif HPV testi sonuçları veya anormal sitoloji/histoloji sonuçları olan hastalar için, çocuk doğurma tamamlandığında histerektomi tercih edilir (bkz. Şekil 11).



**Şekil 11.** Bu şekil, AIS yönetimini tanımlamaktadır. Bu yönetim algoritması Jinekolojik Onkoloji Derneği tarafından geliştirilmiş ve ASCCP Risk Bazlı Yönetim Konsensüs sürecinde onaylanmıştır.

**Gerekeçe:** Jinekolojik Onkoloji Derneği yakın zamanda bir literatür taraması yapmış ve AIS yönetimi için öneriler yayınlamıştır. ASCCP tavsiyeleri Jinekolojik Onkoloji Derneği tavsiyelerini benimsemiştir ve ek ayrıntılar Jinekolojik Onkoloji Derneği referansında verilmiştir.<sup>117</sup> Aşağıda gerekçenin kısa bir özeti verilmiştir. Histerektomi, çeşitli nedenlerle AIS için önerilir. Adenokarsinoma in situ sıklıkla endoservikal kanal içinde bulunur ve kolposkopik değişiklikler minimal olabilir; bu nedenle, servikal eksizyonel örneklemede gerekli uzunluğun belirlenmesi zor olabilir. İn situ adenokarsinomun multifokal olma riski de daha yüksektir, bu nedenle eksizyonel işlem örneğindeki negatif sınırlar, hastalığın tam olarak çıkarıldığı anlamına gelmez. Önemli olarak, biyopside histolojik AIS varlığında, invaziv kanser tanısai bir eksizyonel işlem olmadan dışlanamaz. Son olarak, skuamöz hücreli kanser öncüllerinin (örn. CIN3) artan tespit ve tedavisi, invazif skuamöz hücreli karsinom insidansında bir azalma ile ilişkili olmasına rağmen, aynı durum AIS için gösterilememiştir.<sup>118</sup> Teşhis ve izlemedeki zorluklar nedeniyle histerektomi, gelecekte gebelik istemeyen hastalarda AIS için standart tedavi olmaya devam etmektedir. Gelecekte gebelik isteyen hastalar için, eksizyonel bir işlemden sonra gözlem bir seçenek olmaya devam etmektedir, ancak %10'dan daha az AIS tekrarlama riski ve cerrahi sınır negatif çıksa bile küçük bir invaziv kanser riski taşımaktadır. Hem cerrahi sınır durumu hem de eksizyonel işlem sırasında gerçekleştirilen endoservikal örnekleme, rezidüel hastalığı ve histerektomi materyalinde invazif kanser riskini öngörür. Tedavi sonrası HPV test sonuçları tekrarlayan AIS için en güçlü öngörüye sahiptir.<sup>119-122</sup>

## J. ANORMALİKLER SONRASI GÖZETİM

### J.1 Anormal Sonuçların Yönetiminde Özel Testler ve Test Aralıkları

**Yönerge:** 25 yaş ve üstü hastalar için anormal serviks kanseri tarama test sonuçlarından, kolposkopik biyopsi sonuçlarından veya histolojik HSIL tedavisinden sonra, tek başına HPV testi veya cotest ile takip tercih edilir (AI). Tek başına servikal sitoloji ile takip, yalnızca HPV testi veya cotest yapma imkanı yoksa kabul edilebilir (CIII). Sitoloji, HPV veya cotest için 1 yıllık aralıklar önerildiğinde 6 aylık aralıklarla, HPV veya cotest (AII) için 3 yıllık aralıklar önerildiğinde yıllık olarak önerilir. 25 yaşından genç hastalarda sitoloji kullanılmalıdır, 25 yaş veya üzerinde HPV-tabanlı teste geçiş yapılı (AII).

**Gerekeçe:** Histolojik HSIL için tedavi edilen veya yakın zamanda anormal bir tarama testi sonucu olan bireyler, yakın takibi hakedecek yüksek bir servikal prekanser riskine sahiptir.<sup>5,123</sup> HPV testi ve cotest, hem postkolposkopi hem de tedavi sonrası CIN2+ tespitinde tek başına sitolojiden daha hassastır.<sup>124-126</sup> Tekrarlayan veya kalıcı CIN2+ tespitinde cotest ile HPV testi arasında marjinal bir fark olduğu için, her iki test de takipte kullanılabilir.<sup>126,127</sup> Sitoloji, HPV veya cotestten daha az hassas olduğundan CIN3+ tespitinde benzer hassasiyet değerlerine ulaşabilmek için daha sık yapılmalıdır. Örneğin, kolposkopi/biyopside CIN2'den daha düşük vakaları takiben düşük dereceli sitoloji vakalarında 1 yılda takip testi önerilir. Takip testinde negatif sonuca sahip bir HPV testi kullanıldıysa 5 yıllık CIN3+ riski, 3 yıllık dönüşü ile tutarlı olarak %0,51'dir. Ancak, takip testi sadece negatif sonuçlu bir sitoloji ise, 5 yıllık CIN3+ riski 1 yıllık dönüşü ile tutarlı olarak %1.5'tir.

## J.2 Histolojik HSIL Tedavisi Sonrası Kısa Dönemli Takip

**Yönerge:** Tedaviden sonra, eksizyonel örnekte cerrahi sınır durumuna bakılmaksızın 6 ayda HPV-tabanlı test tercih edilir (BII) (bkz. Şekil 7). HPV-tabanlı test pozitif ise kolposkopi ve uygun biyopsiler yapılmalıdır (AII). Kolposkopi ve ECC ile 6. ayda takip kabul edilebilir (BIII).

Eksizyonel işlem sonrası cerrahi sınır CIN2+ için pozitif ise veya ECC'de CIN2+ mevcut ise, tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisinden endişe duymayan 25 yaş veya üzerindeki hastalarda tekrar eksizyon veya gözlem kabul edilebilir. Gözlem için 6. ayda HPV-tabanlı test tercih edilir; 6. ayda kolposkopi ve ECC yapılması da kabul edilebilir. 25 yaşından genç hastalar veya tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi konusunda endişeli olanlar için gözlem önerilir. (Sonraki yönetim için Bölüm J.3'e bakınız). Eksizyonel tedaviden sonra tekrarlayan histolojik HSIL (CIN2+) gelişirse ve tekrar eksizyon mümkün değilse veya istenmiyorsa histerektomi önerilir (bkz. Şekil 7).

**Gerekeç:** HPV-tabanlı testlerin (cotest veya primer HPV testi) tercihli kullanımı, tedavi sonrası HPV testinin tedavi sonucunun en doğru öngörücüsü olduğuna dair kanıtlar ile desteklenmektedir.<sup>125</sup> Kalıcı veya tekrarlayan histolojik HSIL (CIN2+) relatif riski, negatif cerrahi sınıra kıyasla pozitif sınırlı eksizyonel tedaviden sonra neredeyse 5 kat daha yüksek olmasına rağmen (RR = 4.8;% 95 CI = 3.2-7.2),<sup>103</sup> persistan/rekürren prekanserlerin sadece %56'sı (% 95 CI,% 49-66) pozitif cerrahi sınır durumuna göre tahmin edilebilmektedir. Cerrahi sınır durumunun persistan/rekürren prekanserlerin tahmin etme konusundaki zayıflığı, takip testlerini yalnızca sınır durumuna göre farklılaştırılması argümanına karşı çıkar. Bunun tersine, HPV-tabanlı testin persistan/rekürren histolojik HSIL'yi (CIN2+) tahmin etme yeteneği %91'dir (% 95 CI =% 82-% 96) ve pozitif ve negatif cerrahi sınırlı hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermez. Eksizyon sonrası pozitif sınırlar ile persistan/rekürren histolojik HSIL (CIN2+) mutlak riski %17'dir (% 95 CI =% 13-22). Bununla birlikte, eksizyonel tedavinin test tekrarı yapılmaksızın tekrarlanması, uygun danışmanlık, hasta yaşı, histolojik HSIL/HPV enfeksiyonunun rezolüsyon olasılığı, tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisine ilişkin endişe ve takip tavsiyelerine uyma becerisi dikkate alındıktan sonra bazı hastalar için kabul edilebilir.

## J.3 Yüksek Dereceli Histoloji veya Sitoloji Tedavisi Sonrası Uzun Dönem Takip Rehberi

**Yönerge:** Histolojik veya sitolojik HSIL için tedavi edilen hastalarda, 6 aylık ilk HPV-tabanlı testten sonra, 3 ardışık negatif test elde edilene kadar yıllık HPV veya cotest tercih edilir (AII). İlk yoğun takip döneminden sonra, yüksek dereceli histoloji (histolojik HSIL, CIN2, CIN3 veya AIS) veya yüksek dereceli sitoloji (HSIL veya kalıcı ASC-H) tedavisini takiben en az 25 yıl 3-yıllık aralıklarla, bu süre 65 yaş sınırını aşacak olsa bile, sürekli takip önerilir (BII). Tedavi edilmiş yüksek dereceli histoloji veya sitoloji geçmişi olan hastalar 65 yaşına ulaştığında, ilk 25 yıllık gözetim dönemini tamamlamışlarsa, 3-yıllık aralıklarla devam eden takip kabul edilebilir ve hastanın sağlık durumu iyi olduğu sürece devam edilebilir (BIII). Hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi varsa taramanın sonlandırılması önerilir. Histoloji veya sitolojide bulunan en yüksek dereceli anormalliğe göre tedavi önerilir.

**Gereke:** KPNC verilerine göre CIN3 tedavisi sonrası 5 yıllık CIN3+ gelişme riskleri, 1, 2 ve 3 negatif cotest/primer HPV testi sonrası sırasıyla %1.7/%2.0, %0.68/%0.91 ve %0.35/%0.44'tür. Bu nedenle, 3 negatif yıllık HPV-tabanlı test elde edilene kadar, cotest veya primer HPV testi ile yıllık izlem önerilir. KPNC verileri üçüncü bir negatif HPV-tabanlı testten sonra, 5 yıllık CIN3+ riskinin rutin, 5-yıl ara ile HPV -tabanlı servikal taramaya dönüş için eşik değeri olan %0.15'in üzerinde kaldığını göstermektedir. Uzun dönemli popülasyon çalışmaları, histolojik HSIL tedavisinden sonra serviks kanseri riskinde kalıcı olarak iki kat artış gösterdiğinden bu bulguyu desteklemektedir. Risk en az 25 yıl devam eder ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda artmış gibi görünmektedir.<sup>123,128,129</sup> Bu nedenle, en az 25 yıl boyunca 3 yıllık sürekli izleme önerilir. Serviks kanseri riski genel popülasyon seviyelerinin üzerinde kaldığı için,<sup>123</sup> hasta sağlıklı kaldığı sürece taramaya devam edilmesi kabul edilebilir.

#### **J.4 Histolojik veya Sitolojik olarak Yüksek Dereceli Anormallik Kanıtı Olmayan Düşük Dereceli Sitolojik (HPV-Pozitif NILM, ASC-US veya LSIL) veya Histolojik LSIL (CIN1) Anormalliklerin Uzun Dönem Takip Rehberi**

**Kılavuz:** Başlangıçta düşük dereceli sitoloji veya histolojik anormallikler veya HPV enfeksiyonları ile tanı konulan hastalarda, mevcut veriler kullanılarak risk tahminine göre takibin sürdürülmesi önerilir (CIII).

**Gereke:** Sitolojik veya histolojik HSIL kanıtı olmayan anormal tarama testi sonuçları için 5-yıllık CIN3+ riskleri, ilk negatif HPV tabanlı testten sonra %0.51 ve ikinci negatif testten sonra %0.23'tür. Böylelikle, hastalar ikinci negatif HPV-tabanlı testten sonra 3-yılda bir takip kriterlerine ulaşırlar.<sup>5</sup> Düşük dereceli sitolojik veya histolojik anormalliklerden sonra 3 veya daha fazla ardışık negatif test için doğru risk tahmininde bulunabilme yeteneği, sürekli olarak negatif takip testi olan çok az sayıda CIN3+ tanısı olması nedeniyle sınırlıdır. Uzun vadeli negatif izlem ile ilgili iki yaygın senaryo için risk tahmin edilmiştir. İlk grupta, HPV +/NILM idi ve 3 tur negatif cotest yapılmıştır. KPNC'de tahmini 5-yıllık CIN3+ riski %0.17'dir (% 95 CI =% 0,14 -% 0,44), bu nedenle de şu anda 3-yıllık aralıklarla teste devam edilmesi önerilir. İkinci grup, düşük dereceli anormallikleri olan, kolposkopi yapılan ve CIN2+ bulunmayan ve ardından 3 tur negatif cotest sonucu olan hastaları içeriyordu. Bu grubun tahmini 5-yıllık CIN3+ riski %0.03'tür (% 95 CI =% 0,0-0,19) ve bu nedenle 5-yıllık aralıklarla takibe dönüş için uygundur. Çeşitli klinik senaryolar için 5-yıllık CIN3+ riskleri, uzun vadeli takip verileri veya genotiplemeye dayalı risk modifikasyonu mevcut olduğundan yeniden tahmin edilecek ve halka açık tablolar buna göre değiştirilecektir (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>).

#### **K.ÖZEL POPÜLASYONLAR**

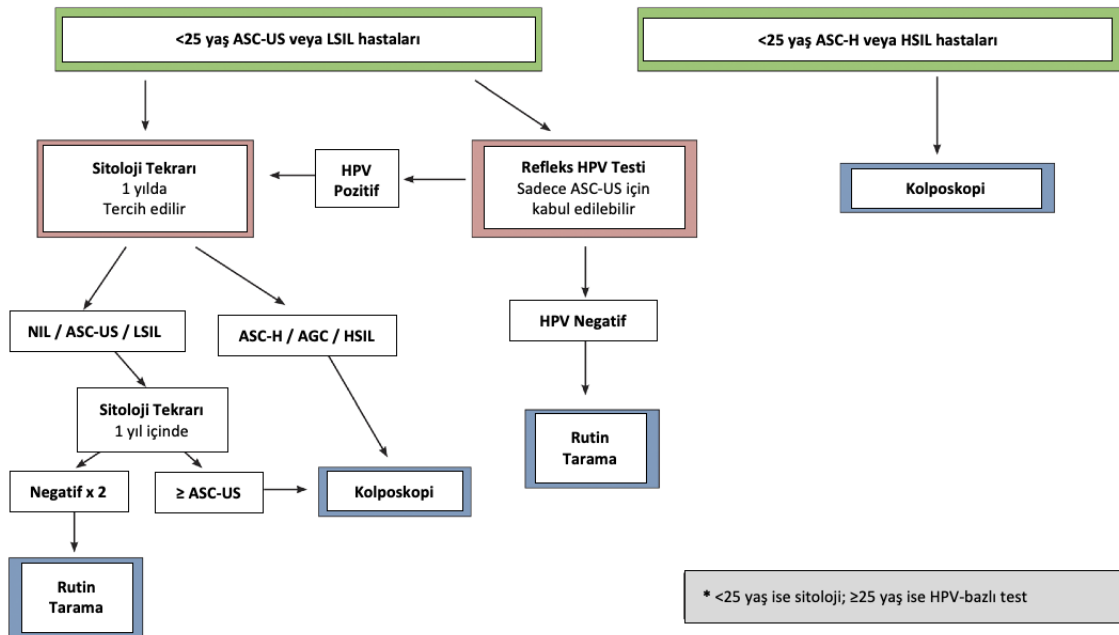
**Giriş:** Daha önce açıklanan kılavuzlar, bütünlük içinde bir serviksi olan ortalama riskli birey için geçerlidir ve temel olarak KPNC popülasyonundaki 25 ila 65 yaş arası hastalardan elde edilen tarama ve yönetim verilerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, bazı popülasyonlar, özel yönetim yaklaşımları gerektirir. 25 yaşından genç, gebe, bağışıklık sistemi baskılanmış, posthisterektomize ve 65 yaşından büyük hastaların yönetimi aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

### K.1 25 Yaşından Genç Hastaların Yönetimi

2012 kılavuzlarında, 21-24 yaş arası hastalar özel bir popülasyon olarak kabul edilmiştir. Mevcut kılavuzlarda, konsensus bu gruba "25 yaşından genç hastalar" olarak atıfta bulunmaktadır.

#### Anormal Bir Tarama Testi Sonucunun Ardından İlk Yönetim

**Kılavuz:** LSIL, HPV-pozitif ASC-US veya HPV testi yapılmamış ASC-US gibi düşük dereceli sitoloji tarama sonuçları olan 25 yaşından genç hastalarda, sitolojinin ilk anormal sonuçtan 1 ve 2 yıl sonra tekrarlanması önerilir (BII). Herhangi bir noktada yüksek dereceli sitoloji bulunursa (HSIL, ASC-H, AGC, AIS) veya 2. yıl takip sırasında düşük dereceli sitoloji devam ederse kolposkopi önerilir (BII). ASC-US için refleks HPV testi yapılır ve sonuç negatif gelirse, sitolojinin 3 yıl içinde tekrarlanması önerilir (BII). Ardışık 2 negatif sitoloji sonucundan sonra, yaşa uygun rutin taramaya dönülmesi önerilir (BII). Kolposkopi yapılır ve sonuç CIN2'den düşükse (yani histolojik LSIL [CIN1] veya daha az ise), sitolojiyi 1 yıl sonra tekrarlayın ve yukarıdaki gibi yönetin (örn. ASC-US/LSIL için sitolojiyi tekrarlayın, ASC-H veya üstü için kolposkopi yapın) (BII). Hasta 25 yaşına geldiğinde klinisyen risk tahminleri kullanımına geçmelidir (bkz. Şekil 12, 13).



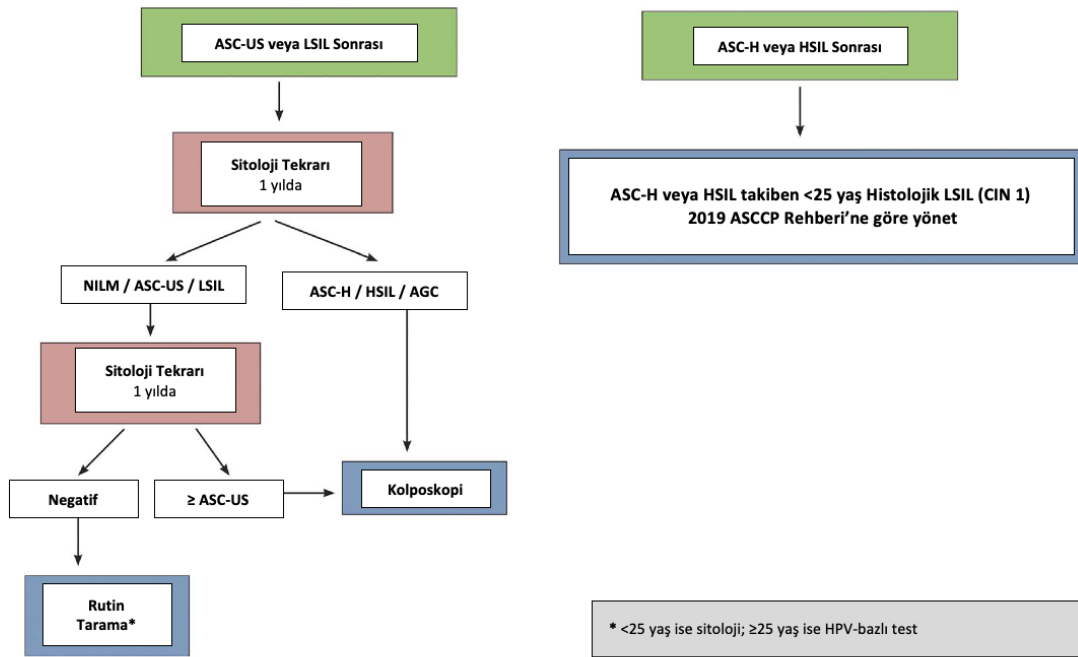
Şekil 12. Bu şekilde, 25 yaşından genç hastalardaki sitolojik anormalliklerin yönetimi tanımlanmıştır.

**Gerekeç:** HPV aşısı ABD'de 2006 yılında kullanılabilir hale gelmiş ve aşılama için hedef yaştaki bu hastalar artık 25 yaşın altındaki yaş grubuna girmişlerdir.<sup>130</sup> Bu nedenle, belirli bir tarama sonucu için popülasyon düzeyinde CIN3+ risklerinin bireysel ve sürü bağışıklığının bir kombinasyonu ile azalması beklenir. Regresyon olasılığı yüksek ve hızlı kanser progresyon riski düşük olan, tip 16/18 harici HPV enfeksiyonlarını temsil eden düşük dereceli sitoloji sonuçları (ASC-US, LSIL) için gözlem önerilir. Aşılamanın popülasyon düzeyinde CIN3+ riskini hızla değiştirmesi ve geleneksel 2012 yönetim kılavuzlarında düşük dereceli sitolojik anormallikler için kolposkopi/biyopsi yapılmamasının önerilmesi gibi nedenlerden dolayı bu yaş grubunda CIN3+ oranları için doğru

risk tahmini çok zordur. Bu nedenle, bu yaş grubunda yönetimi değiştirecek güçte yeni verilerin olmamasından dolayı 2012 algoritmalarının geçerliliği devam etmektedir. *Bu belgede ana hatları verilen yönergeler, yeni teknolojilerin yanı sıra popülasyon aşılama kapsamındaki değişikliklere uyum sağlamak üzere tasarlanmıştır ve HPV aşılmasının HPV enfeksiyonlarının popülasyon düzeyindeki yaygınlığına olan etkisinin dahil edilmesiyle yakın gelecekte yönetim önerilerinin değişeceğini tahmin ediyoruz.*

## 25 Yaşından Genç Hastalarda ASC-H ve HSIL Sitoloji Yönetimi

**Kılavuz:** ASC-H veya HSIL sitolojisi olan 25 yaşından genç hastalar için kolposkopi önerilir. Histolojik doğrulama olmadan hemen tedavi önerilmemektedir (AII) (bkz. Şekil 13).



**Şekil 13.** Bu şekilde, 25 yaşından genç histolojik LSIL (CIN 1) hastaların yönetimi tanımlanmıştır.

**Gerekçe:** Genel olarak 25 yaşın altında CIN3+ prevalansı daha düşük olmasına rağmen, ASC-H sitoloji sonuçları ASC-US'den daha yüksek CIN3+ riski ile ilişkilidir.<sup>3</sup> Bu nedenle, CIN3+'da serviksi değerlendirmek için kolposkopi gereklidir. Bu popülasyonda CIN2+'nın yüksek gerileme oranı ve tedavinin olası zararları nedeniyle histolojik doğrulama olmadan hemen tedavi yapılması önerilmez.

## 25 Yaşından Genç Hastalarda Öncesinde ASC-H ve HSIL Sitoloji Olan CIN2'den Düşük Histolojinin Yönetimi

**Kılavuz:** Skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonların üst sınırı tamamen gözlenebiliyorsa, endoservikal örnekleme CIN2'den düşük ise ve histoloji/sitolojinin gözden geçirilmesi tanıyı değiştirmiyorsa, öncesinde ASC-H ve HSIL sitolojisi olan CIN2'den düşük histolojili 25 yaşın altındaki hastalarda gözlem önerilir ve tanısal eksizyonel işlemler önerilmez. HSIL sitolojisi olanların 1 ve 2 yılda kolposkopi ve sitoloji ile gözlenmesi önerilir. ASC-H



sitolojisine sahip olanlar için 1 ve 2 yıllık sitoloji takibi önerilir, ASC-US veya üstü için tekrar test yapıldığında kolposkopi önerilir. CIN2+ tanısı konulursa, bu, aşağıdaki bölümde açıklanan yönergelere göre yönetilir. Histolojik HSIL olmaksızın yüksek dereceli bir sitolojik anormallik (HSIL, ASC-H) 2 yıl devam ederse, tanısal bir eksizyonel işlem önerilir (hasta gebe değilse). Skuamokolumnar bileşkenin veya tüm lezyonların üst sınırının tam olarak görüntülenemediği durumlarda tanısal bir eksizyonel işlem önerilir (bkz. Şekil 9, 10).

**Gereke:** Öncesinde sitolojik ASC-H veya HSIL olan CIN1 veya daha düşük dereceli anormallikler nadir görülür ve KPNC popülasyonunda belirgin olarak temsil edilmemiştir. Bu klinik durumda konservatif tedavinin mantığı Bölüm I.4'te tartışılmıştır.

### 25 Yaşından Genç Hastalar İçin Histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) Yönetimi

**Yönerge:** Histolojik HSIL (CIN3) olan 25 yaşından genç hastalarda tedavi önerilir ve gözlem kabul edilemez (EII). Histolojik HSIL (CIN2) olan 25 yaşından genç hastalarda gözlem tercih edilir ve tedavi kabul edilebilir (BII). Histolojik HSIL, CIN2 veya CIN3 olarak belirlenmemiş 25 yaşından genç hastalarda, gözlem veya tedavi kabul edilebilir. Gözlem, 6 ay aralıklarla kolposkopi ve sitolojiyi içerir. Histolojik HSIL takibi sırasında, tüm sitoloji sonuçları ASC-H'den düşük ise ve histoloji sonuçları 6. ve 12. aylarda CIN2'den düşük ise, sonraki takip ikinci değerlendirilmeden 1 yıl sonra yapılmalıdır. CIN2 veya tanımlanmamış histolojik HSIL 2 yıllık bir süre boyunca devam ederse tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyon(lar) tam olarak görüntülenemediğinde eksizyonel tedavi önerilir (bkz. Şekil 8).

**Gereke:** HPV enfeksiyonlarının yüksek prevalansına ve yüksek-dereceli histolojik lezyonlara (özellikle CIN2) rağmen, serviks kanseri 25 yaşın altındaki hastalarda nadirdir. <sup>16,131</sup> Daha genç hastalarda histolojik HSIL (özellikle CIN2) için daha yüksek regresyon oranları ve daha düşük invaziv kansere ilerleme riski vardır. <sup>26,27,132,133</sup> Bu nedenle, HPV testini içermeyen daha az girişimsel yönetim stratejileri bu popülasyon için uygundur. Bunun istisnası, doğrudan bir serviks kanseri öncüsü olarak kabul edilen ve her yaşta tedavi edilmesi gereken CIN3'tür.

### K.2 Gebelikte Yönetim

**Yönerge:** Gebe olmayan hastalar için geçerli olan anormal tarama sonuçlarının takibi ve kolposkopi için Klinik Eylem Eşikleri gebelikte de geçerlidir ve önerilir (CIII). Gebelikte endoservikal küretaj, endometrial biyopsi ve biyopsi olmadan tedavi kabul edilemez (EIII). Tanısal bir eksizyonel prosedür veya tekrar biyopsi yalnızca sitoloji, kolposkopi veya histolojiye dayalı olarak kanserden şüpheleniliyorsa önerilir (BII). Gebelik sırasında ilk kolposkopi muayenesinde histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) teşhis edilirse, her 12 ile 24 haftada bir takip kolposkopi ve test (yaşa bağlı tanısal sitoloji/HPV) tercih edilir, ancak kolposkopinin doğum sonrası döneme ertelenmesi de kabul edilebilir (BII). İnvazyondan şüpheleniliyorsa veya lezyonun görünümü kötüleşiyorsa tekrar biyopsi yapılması önerilir (BII). Gebelik sırasında histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) tedavisi önerilmemektedir (DII). AIS teşhisi gebelik sırasında konulursa, bir jinekolojik onkoloğa sevk tercih edilir, ancak AIS'nin kolposkopik tanı ve tedavisinde uzman bir jinekolog tarafından tedavisi kabul edilebilir (CIII).

Doğum sonrası dönemde, doğumdan sonraki 4 haftadan erken olmamak üzere kolposkopi önerilir (BII). Gebelik sırasında histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) teşhisi konan hastalarda, doğum sonrası kolposkopide bir lezyon tespit edilirse, eksizyonel bir tedavi işlemi veya tam tanısal değerlendirme (servikal sitoloji, HPV ve biyopsi) kabul edilebilir (BII). Kolposkopide lezyon yoksa, tam bir tanısal değerlendirme önerilir; hızlandırılmış tedavi önerilmemektedir (BII).

**Gereke:** Gebeler, yönetim ve tedavi seçenekleri dikkate alındığında, bir tarafta fetüs ve anneye ait risklerin, diğer tarafta gözden kaçırılacak bir kanser riskinin dengelenmesini gerektiren özel bir popülasyondur. Gebelikte kanser progresyon oranının farklı olduğu düşünülmektedir. Gebe hastalar için 2012 yönetim kılavuzları dikkate alınmış<sup>3</sup> ve 2012'den beri yayınlanan literatür gözden geçirilmiştir.<sup>134-139</sup> 2019'da Klinik Eylem Eşiklerinin uyarlanması, 2012 kılavuzlarında test sonuçlarına dayalı olarak değişiklik yapılmasını gerektirmiştir. Gebe hastalarda prekanser riskinin arttığı bilinmemekle birlikte, servikal hiperemi ve diğer fizyolojik gebelik değişiklikleri prekanser ve kanser teşhisi olasılığını etkileyebilir. Özellikle gebe hastanın değerlendirilmesinde kolposkopistin deneyimi, kanserleri gebeliğe bağlı değişikliklerden görsel olarak ayırt etme yeteneğinin etkilendiği ve gözden kaçan kanser teşhis riskinin arttığı bilinmektedir. Gebelik sırasında deneyimli bir doktor tarafından yapılan kolposkopi tercih edilir.

Takip için önerilen aralıklar, kolposkopistin deneyim ve rahatlık düzeyi, fetüsün gestasyonal yaşı ve hastanın takipten kaybolma potansiyeli dikkate alındığında nispeten geniştir. Gebelik, serviks prekanserinden kansere progresyon riskini veya progresyon oranını değiştirmiyor gibi görünmektedir ve gebe hastalarda kolposkopi-yönlendirilmiş biyopsiler güvenli görünmektedir. 2019 yönergeleri, daha önce negatif HPV testi olan veya CIN2+ içermeyen kolposkopik bulguları olan kadınlarda küçük anormallikler için kolposkopinin ertelenmesine izin verir. Bu nedenle, 2019 kılavuzlarına göre kolposkopi için sevk edilen kadınlar, önceden tarama yapılmamış veya kalıcı HPV enfeksiyonları nedeniyle daha yüksek yaygın CIN3+ riskine sahip olacaklardır. Bununla birlikte, genel olarak, gebelikle ilgili veriler sınırlıdır ve hem gebe hastayı hem de fetusu hesaba katan ortak karar verme, yönetim için kritik öneme sahiptir.

Gebelik sırasında kansere ilerleme riski düşük olmasına rağmen, yeni annelerin yaklaşık %11'i doğum sonrası dönemde sağlık sigortalarını kaybetmektedir. Bu sağlık hizmetlerine erişim kaybı, orantısız bir şekilde serviks kanseri için en çok risk altında olanları etkiler; sigortasızlık oranları, düşük gelirli ve azınlık grupları ile Medicaid kapsamında olmayan eyaletlerde yaşayanlar arasında 2 ila 3 kat daha yüksek olabilir.<sup>140</sup> Gebelikten önce sağlık sigortasına hak kazanmayan kişiler için gebelik bakımı sağlık sigortasına girişi kolaylaştıran eşsiz bir fırsattır. Bununla birlikte, Medicaid kapsamı genellikle doğumun gerçekleştiği takvim ayının sonunda veya postpartum 6 ile 8 hafta arasında sona erer. ABD'deki doğumların çoğu Medicaid'li bireylere yapıldığından, gebelik bu popülasyondaki kanser öncüllerini ve hatta kanseri belirlemek için bir fırsat sağlayabilir. Kılavuzlar geliştirilirken sağlık hizmetlerine erişim göz önünde bulundurulmuştur. Seyrek olarak taranan veya uygun takibi tamamlayamayan bireylerde serviks kanseri gelişme riski daha yüksektir.<sup>141</sup>

### K.3 İmmünsüpresyonlu Hastaların Yönetimi

İmmün sistemi baskılanmış hastalar arasında HIV, solid organ transplantasyonu veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu olanların yanı sıra sistemik lupus eritematosus olanlar ve mevcut immünosupresif tedavi gerektiren enflamatuvar bağırsak hastalığı veya romatolojik hastalığı olanlar yer alır. HIV ile yaşayan kişiler için serviks kanseri tarama kılavuzları, prospektif çalışmalar da dahil olmak üzere artan sayıda yayınlara desteklenmektedir. Diğer bağışıklığı baskılanmış popülasyonlar için literatür sınırlı kalmasına rağmen, sellüler immüniteyi baskılayan bu diğer koşullar, serviks kanseri de dahil olmak üzere viral yolla indüklenen kanserlerle ilişkilendirilmiştir.<sup>142,143</sup> Bu nedenle, HIV dışındaki bağışıklığı baskılanmış bireyler için, serviks kanseri taraması ve anormal sonuç yönetimi önerilerinde HIV<sup>144</sup> ile yaşayan insanlar için geliştirilen kılavuzlar kullanılır: tarama ilk cinsel ilişkiye girdikten sonra 1 yıl içinde başlamalı ve hastanın yaşamı boyunca devam etmelidir: 30 yaşına kadar ilk 3 yıl yılda bir, sonra her 3 yılda bir (yalnızca sitoloji) ve sonra ya tek başına sitoloji veya 30 yaşından sonra her 3 yılda bir cotest ile devam edilir.

**Kılavuz:** Herhangi bir yaştaki bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, tüm HPV-pozitif ASC-US veya daha yüksek sitoloji sonuçlarında kolposkopiye sevk edilmesi önerilir. ASC-US sonuçlarında HPV testi yapılmazsa, ASC-US veya üstü için kolposkopi sevkıyla birlikte sitolojinin 6 ile 12 ay içinde tekrarlanması önerilir. Tekrar sitolojide ASC-US veya daha yüksek herhangi bir sonuç için veya HPV pozitif ise, kolposkopiye sevk edilmesi önerilir. Tüm LSIL sitoloji sonuçları veya daha kötülerini için (ASC-H, AGC, AIS ve HSIL dahil), HPV test sonucuna bakılmaksızın kolposkopiye sevk edilmesi önerilir.

**Gerekeç:** HIV+ bireyler arasında düşük dereceli sitolojik anormalliklerle birlikte CIN3+ riskinin daha yüksek olması nedeniyle, HPV-pozitif ASC-US için kolposkopiye sevk önerilir.<sup>145</sup> KPNC'de veri eksikliği nedeniyle, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için risk tahmini yapılamamıştır. 21 yaşından genç cinsel aktif HIV enfeksiyonlu hastalarda, prekansere doğru progresyon oranı yüksek olabilir. Perinatal dönemde HIV bulaşmış adolesanlar için benzer prospektif veriler mevcut değildir, ancak perinatal olarak enfekte olan ergenlerin %30 kadarı ilk servikal sitolojilerinde ASC-US veya daha fazlasına sahiptir. 30 yaşından önce nispeten yüksek HPV prevalansı nedeniyle, 30 yaşından genç HIV'li hastalar için HPV cotest önerilmez.<sup>144</sup>

### K.4 Histerektomi Sonrası Yönetim

**Yönerge:** Yüksek-dereceli histoloji veya sitoloji teşhisinin ardından, hastalara servikal anormallikleriyle ilgili veya ilgisiz nedenlerle histerektomi yapılabilir. Tedavi için histerektomi yapılmış ise, hastalar uzun dönemli izleme girmeden önce 3 ardışık yıllık HPV-tabanlı test yaptırmalıdır. Histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) veya AIS için tedaviden sonra uzun dönemli takip, hastanın tedavi için veya tedavi sırasında herhangi bir noktada histerektomi geçirmiş olup olmadığına bakılmaksızın 25 yıl boyunca 3-yıllık aralıklarla HPV-tabanlı testleri ile yapılır (CIII). Histerektomi geçirmiş, ancak önceki 25 yıl içinde CIN2+ tanısı olmayan veya 25 yıllık takip süresini tamamlamış hastalar için tarama genellikle önerilmez. Bununla birlikte, yapılırsa, anormal vajinal tarama testi sonuçları, yayınlanmış önerilere göre yönetilmelidir (BII).<sup>146</sup>

**Gerekçe:** Histolojik HSIL tedavisi için histerektomi geçiren hastalarda yüksek-dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi riski yüksektir.<sup>146</sup> Vajinal numuneler için HPV-testinin FDA onayı olmamasına rağmen, histolojik HSIL için HPV-tabanlı testler tek başına sitolojiden üstün gibi görünmektedir.<sup>147</sup> Benign nedenlerle histerektomi geçirmiş ve sitoloji ve/veya HPV testi ile taranan hastalar için, HPV-pozitif ASC-US ve LSIL sitolojisi 12 ay sonra takip edilerek yönetilmelidir, sadece yüksek dereceli sitolojiye (HSIL, ASC-H, AGC) sahip olanlar hemen vajinal kolposkopi için sevk edilmelidir.<sup>148</sup>

#### **K.5 Geçmiş Anormal Sonucu Olan 65 Yaşından Büyük Hastaların Yönetimi**

**Yönerge:** 65 yaşın üzerindeki hastalar HPV testi, cotest veya sitoloji yaptıırıyorsa, 25 ila 65 yaş arası hastalar için geçerli yönergeler göre yönetim önerilir (CII). Anormal tarama sonuçları öyküsü veya prekanser için tedavi nedenleriyle takip önerilmişse, hastanın sağlığı makul derecede iyi olduğu sürece ve test uygulanabilirliği varsa takibin sonlandırılması kabul edilemez (DII). Sınırlı bir yaşam beklentisi olan hastalar için takibin sonlandırılması önerilir (EIII).

**Gerekçe:** 65 yaşından büyük hastalar için tarama ulusal yönergeler uymalıdır.<sup>14,149</sup> Bununla birlikte, serviks kanserlerinin yaklaşık %20'si 65 yaşın üzerindeki hastalarda meydana gelmektedir.<sup>150,151</sup> 65 yaşın üzerindeki hastalarda kanser riskini azaltmak için, önceki konsensus yönetim kılavuzlarında anormal sonuçları olan hastalarda ve taramadan çıkış kriterlerini karşılamayan hastalarda takibe devam önerilir.<sup>13,14,152</sup> Sitoloji, HPV testi ve kolposkopinin duyarlılığı premenopozal hastalarda postmenopozal hastalara göre daha yüksek olsa da, kanıtlar 65 yaşından büyük hastalarda taramanın serviks kanserinin gelişmesi açısından daha düşük bir riskle ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>153</sup> 65 yaşında hastalarda yeterli bir taramanın sonrasında rutin taramanın kesilmesi önerildiğinden, yaşlı hastalarda spesifik tarama testi sonuçlarının prognostik değerine ilişkin veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, kanser oranları 65 yaşın ötesinde kayda değer olmaya devam ettiğinden<sup>150,151</sup> ve mamografi, meme biyopsisi ve kolonoskopi gibi kanser tanı işlemleri 65 yaşın ötesinde de önerildiği için<sup>154-156</sup> konsensus kararı, 25 ile 65 yaş arası hastalar için uygulanan kılavuzların sınırlı yaşam beklentisi olmayan yaşlı bireyleri değerlendirmede de kullanılması yönündedir. Daha önce CIN3+ olan hastalar yaşam boyu servikal veya vajinal kanser geliştirme riskine sahip gibi görünmektedir ve bu nedenle 65 yaşın üzerinde izlem testi gerektirir.<sup>123</sup> Bununla birlikte, hasta konforu ve yaşlı hastaları gerekli pozisyon ile muayene etmenin sınırlamaları, taramanın ne zaman sonlandırılacağına dair karar verme sürecine hastanın da dahil edilmesini gerektirir. Yeterli örnekleme için sınırlı bir süre (3 hafta) vajinal östrojen kullanımı düşünülebilir.<sup>157</sup>

### **L. GÜNCEL HUSUSLAR VE GELECEK YÖNELİMLER**

#### **L.1 Güncel Hususlar**

2019 yönergeleri, Klinik Eylem Eşikleri'ni etkileyen faktörleri hesaba katacak şekilde tasarlanmıştır. Çalışma grupları, klinik uygulamalarda kılavuzlara dahil edilebilirliği belirlemek için, hem tahmini risk üzerindeki etkinin büyüklüğünü hem de yönetime dahil edilecek klinik pratikteki doğru verilerin kolay toplanabilmesini dikkate alarak risk faktörlerini değerlendirmiştir. Özellikle güncel HPV ve sitoloji test sonuçları, önceki HPV test sonuçları ve histolojik HSIL geçmişini içeren tarama geçmişi, risk tahminlerini ağırlıklı olarak etkilemiştir. Hasta

tarama geçmişi genellikle bilinemediği için bilinmeyen öykü ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Literatürde serviks kanseri ile ilişkisi nedeniyle ek faktörler de göz önünde bulundurulmuştur: HPV aşısı, yaş, hormonal kontrasepsiyon kullanımı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, parite, sigara içimi, obezite, ilk ilişki yaşı ve birden fazla eş gibi cinsel davranışlar. Adolesan dönemde yapılan (genellikle 18 yaşından önce) HPV aşılması, HPV 16/18 enfeksiyonları ve ilişkili histolojik HSIL riskini azaltıyor gibi görünmektedir.<sup>158,159</sup> Bununla birlikte, HPV aşılama durumu, bu kılavuz revizyonundan çıkarılmıştır çünkü (a) yönetim kılavuzları 25 yaşın altındaki popülasyonda halihazırda oldukça konservatiftir, (b) 25-29 yaş arası popülasyonda zamanında yapılan HPV aşılmasının yaygınlığı sürü bağışıklığı için gerekenden daha düşüktür, bu nedenle şu anda tüm bir popülasyon ile ilgili önerileri değiştirebilme noktasından uzaktır,<sup>160</sup> ve (c) aşı serilerinin başlangıcındaki yaşa ve alınan doz sayısına dayalı olarak kişiye özel önerilerde bulunmak, bağlantılı, kapsamlı, eyalete dayalı aşılama kayıtlarının yokluğu nedeniyle ABD’de pratik değildir. Genel olarak, diğer faktörlerin hiçbiri, daha önce belirtilen tarama faktörlerinin sağladığı değer in ötesinde klinik olarak riske anlamlı katkıda bulunmamıştır. Bu nedenle, risk tahminlerine ek faktörler dahil edilmemiştir. Analizler yoğun sigara içme geçmişi ve 30 yıldan daha gençler için sınırlıdır.

## L.2 Gelecek Yönelimler

Gelecekteki yeni teknolojiler grubu ile konsensus sürecinin sürdürülmesi ve yönetim için yeni testler mevcut olduğunda kılavuzların sürekli güncellenmesi sağlanacaktır. Adolesanlar tarama yaşına ulaştıkça aşılanan bireyler olarak HPV enfeksiyonunun genel popülasyon prevalansında, özellikle HPV 16/18 genotiplerinde düşüşler beklenmektedir. Bu belgede ana hatları verilen yönergeler, HPV aşılmasının yanı sıra yeni tarama ve yönetim teknolojileri nedeniyle onkojenik HPV prevalansındaki düşüşlere uyum sağlamak için tasarlanmıştır. Zamanında aşılanmış 25 ile 29 yaşları arasındaki bireyler için CIN3+ risklerine ilişkin veriler kullanılabilir hale geldikçe, HPV enfeksiyonlarının popülasyon düzeyindeki yaygınlığındaki düşüşlerin, yakın zamanda bu yaş grubu için yönetim önerilerini etkileyeceğini tahmin ediyoruz. Buna ek olarak, pazara giren yeni teknolojiler, CIN3+ teşhis ve yönetimi iyileştirmedeki faydaları açısından değerlendirilecektir. Klinik olarak yararlı ürünlerin örnekleri, yüksek dereceli anormallikleri tespit etmek için artan özgüllüğü olan veya longitudinal takip sırasında yakın (yeni) HPV enfeksiyonlarını prevalan (kalıcı) HPV enfeksiyonlarından ayırt etme becerisi olabilir. Geliştirilmekte olan kapsamlı bir ürün listesi oluşturmak bu makalenin kapsamı dışında olduğundan, belli başlı yeni teknolojiler listelenmemiştir.

Yakın gelecekte, maliyetler, faydalar ve etkililik ile ilgili analizleri de tamamlayacağız. Yüksek değerli bakım grubu, birden çok tarama turu sonucunda anormal serviks kanseri tarama testi sonuçlarına sahip olanların yönetiminde önerilen değişikliklerin, yaşam kalitesini ve ekonomik etkilerini tahmin etmek için simülasyon modellemesini içeren gelecekteki bir araştırmayı gündeme almıştır.

Son olarak, anormal serviks kanseri tarama testi sonuçlarının yönetimi için yeni bir ulusal bakım standardı oluşturma amacıyla bu kılavuzların ABD içinde yaygınlaştırılmasında görevlendirildik. Klinisyenler tarafından kolayca ezberlenebilecek önerilerden, hem güncel sonuçları hem de geçmişi içeren kılavuzlara geçmek büyük bir

adımdır. Bununla birlikte, başarılı bir benimseme ile, düşük riskli hastalarda gereksiz testlerin ve invaziv prosedürlerin azaltılması ve daha yoğun takipten fayda sağlayacak yüksek riskli hastaların doğru belirlenmesi sağlanır. Aşırı test ve aşırı tedavinin zararlarını en aza indirirken kanseri önleme faydalarını en üst düzeye çıkarmak, değerli ancak yüce bir hedeftir ve bu kılavuzlar, önceki yinelemelere göre daha sağlam uygulama planları gerektirir. Kılavuzların yayılması süreci, risk iletişimi ve sağlığın teşviki için en iyi uygulamaları kullanan kapsamlı bir iletişim ve yaygınlaştırma planını içerecektir. Bileşenler şunları içerir: ulusal, bölgesel ve yerel toplantılarda sunular, klinisyenleri ve tıp topluluklarını dahil etmek için sosyal medya erişimi ve sık sorulan soruları yanıtlamak için tanıtım materyallerinin geliştirilmesi. Gelecekteki araştırmalar için ek alanlar, klinik uygulamalarla ilgili bu yeni öneriler için bir değerlendirme ve etki sürecinin geliştirilmesini içerir. Düşük gelirli ve azınlık grubuna üye kadınlar serviks kanserinin en büyük yükünü taşıdıkları için, bu topluluklarla ve onlara hizmet veren sağlayıcılarla birlikte çalışmaya özel önem verilecektir.

## SÖZLÜK

**CIN2+:** CIN2, CIN3, AIS ve kanseri kapsar.

**CIN3+:** CIN3, AIS ve kanseri kapsar.

**Klinik Eylem Eşiği:** Bu terim, farklı klinik yönetim stratejilerini harekete geçiren risk seviyelerini ifade eder. Örneğin, %4'lük yakın CIN3+ riski, kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğidir; bu eşiğin altındaki riskler takibe tabi tutulurken, bu eşiğin üzerinde ancak hızlandırılmış tedavi eşiğinin altındaki riskler kolposkopiye tabi tutulur.

**Kolposkopi Standartları:** Bu terim, kolposkopi uygulaması için kanıta dayalı öneriler sağlayan ASCCP Kolposkopi Standartlarını ifade eder.

**Cotest:** Bu terim, hem sitoloji hem de HPV testi ile gerçekleştirilen tarama veya takibi ifade eder.

**Hızlandırılmış tedavi:** Bu terim, doğrulayıcı kolposkopik biyopsi olmaksızın tedavi anlamına gelir (örn. gör ve tedavi et).

**Eksizyonel tedavi:** Bu terim, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), lazer koni biyopsisi, transformasyon bölgesinin geniş loop eksizyonu (LLETZ) ve soğuk bıçak konizasyonu gibi, transformasyon bölgesinin çıkarılması ve histolojik analiz için bir doku örneği üreten işlemleri içerir.

**HPV:** Bu terim, insan papilloma virüsünü ifade eder. Bu metin içinde HPV spesifik olarak IARC tarafından tanımlanan yüksek riskli HPV'ye atıfta bulunur; sınıf 1 kanserojen olarak kabul edilen 12 tip, sınıf 2A kanserojen olarak kabul edilen tip 68 (örn. HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68).

**HPV tabanlı test:** Bu terim, bu belgede, anormalliklerden sonra gözetim için cotest veya birincil HPV taramasının kullanımını açıklamak için kullanılmaktadır. Bu belgedeki ASC-US sitolojisinin triyajına yönelik refleks HPV testi için geçerli değildir. Bu belgede tartışılan HPV testi ve pozitif HPV sonuçları, yalnızca yüksek riskli HPV türleriyle ilgilidir.

**Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST):** Bu terim, kolposkopik biyopsi yoluyla elde edilen histolojik örnekleri değerlendirmek için 2-katmanlı patoloji kriterlerini ifade eder.

**Birincil HPV testi:** Bir tarama veya izlem testi olarak yalnızca HPV ile yapılan test.

**Refleks testi:** Bu, yönetimde sonraki adımları belirlemek için pozitif bir tarama testi durumunda laboratuvarların belirli bir ek triyaj testi yapması gerektiği anlamına gelir. Örneğin, bir ASC-US sitolojisi bir refleks HPV testini

tetiklemelidir. Bu kılavuzlar için yeni olan, bir pozitif birincil HPV tarama testinin, hem bir refleks genotipleme testini (bu bilgi ilk yapılan birincil test sonucuna dahil değilse HPV 16/18 varlığını belirlemek için) hem de hastanın hızlandırılmış yönetim için aday olup olmayacağını belirlemek için bir refleks sitoloji testini tetiklemesi gerektiğidir.

**Takip (sürveyans):** Bu terim, rutin tarama için önerilenlerden daha kısa aralıklarla yapılan tekrar testi (birincil HPV taraması, cotest veya tek başına sitoloji) anlamına gelir. Örneğin, 5 yıldan daha kısa aralıklarla birincil HPV testi veya cotest veya 3 yıldan daha kısa aralıklarla tek başına sitoloji.

***ASCCP Risk Temelli Yönetim Konsensus Yönergeleri Komitesi için katkıda bulunan ek yazarlar:***

Deborah Arrindell, Washington DC

Pelin Batur, MD, Cleveland OH

Alicia Carter, MD, Burlington NC

Patty Cason, MS, FNP, Los Angeles, CA

Xiaojian Chen MS, Bethesda, MD

Li Cheung PhD, Bethesda, MD

Kim Choma, DNP, Teaneck NJ

Megan Clarke, PhD, MHS, Rockville MD

Christine Conageski, MD, Aurora CO

Miriam Cremer, MD, MPH, Cleveland, OH

Barbara Crothers, DO, Silver Spring MD

Teresa Darragh, MD, San Francisco CA

Maria Demarco, PhD, Rockville MD

Eileen Duffey-Lind, MSN, Boston, MA

Ysabel Duron, BA, San Jose CA

Didem Egemen PhD, Bethesda, MD

Carol Eisenhut, MD, MBA, Indianapolis IN

Tamika Felder, Upper Marlboro MD

Sarah Feldman, MD, MPH, Boston MA

Michael Gold, MD, Tulsa OK

Robert Goulart, MD, Springfield MA

Paul Han, MD, Portland ME

Sally Hersh, DNP, Portland OR

Aimee Holland, DNP, Birmingham AL

Eric Huang, MD, Seattle, WA

Michelle Khan, MD, MPH, San Leandro CA

Rachel Kupets, MD, Toronto ON, Canada

Margaret Long, MD, Rochester MN

Thomas Lorey MD, Berkeley, CA  
Jennifer Loukissas, MPP, Bethesda MD  
Jeanne Murphy, PhD, Washington DC  
Amber Naresh, MD, MPH, New Orleans LA  
Erin Nelson, MD, San Antonio TX  
Akiva Novetsky, MD, MS, Newark NJ  
Jeffrey Quinlan, MD, Bethesda, MD  
Debbie Saslow, PhD, Atlanta GA  
Kathryn Sharpless, MD, PhD, Portland ME  
Katie Smith, MD, MS, Oklahoma City OK  
Elizabeth Stier, MD, Boston MA  
Colleen Stockdale, MD, MS, Iowa City IA  
Sana Tabbara, MD, Washington DC  
Deanna Teoh, MD, MS, Minneapolis MN  
Elizabeth Unger, PhD, MD, Atlanta GA  
Alan Waxman, MD, MPH, Albuquerque NM  
Kelly Welch, North Falmouth, MA  
Claudia Werner, MD, Dallas TX  
Amy Wisner, MD, Portland OR  
Rosemary Zuna, MD, Oklahoma City OK



**Referanslar:**

1. Wright TC, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:127–43.
2. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346–55.
3. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46.
4. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178–82.
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132–43.
6. Cheung LC, Egemen, Chen, et al. A 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:90–101.
7. Drug and Therapeutics Bulletin. An introduction to patient decision aids. *BMJ* 2013;347:f4147–7.
8. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of Several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:20–9.
9. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:501–8.
10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:216–22.
11. Demarco M, Cheung LC, Kinney WK, et al. Low risk of cervical cancer/precancer among most women under surveillance postcolposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:97–103.
12. Perkins RB, Schiffman M, Guido RS. The next generation of cervical cancer screening programs: making the case for risk-based guidelines. *Curr Probl Cancer* 2018;42:521–6.
13. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:674–86.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516–42.
15. Elfgrén K, Elfström KM, Naucler P, et al. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:264.e1–7.
16. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;154:354–9.
17. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 2009;125:2151–8.

18. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, et al. Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1,700 women referred to colposcopy in Oklahoma. *Int J Cancer* 2009;124:964–9.
19. Pauker SG, Kassirer JP. The Threshold Approach to Clinical Decision Making. *N Engl J Med* 1980;302:1109–17.
20. Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, et al. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. *Eur J Cancer* 1993;29A:745–9.
21. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e900.
22. ASCCP. Committee opinion: evaluation of the cervix in patients with abnormal vaginal bleeding. 2017. Available at: <http://www.asccp.org>. Accessed November 20, 2019.
23. Perkins RB, Fuzzell LN, Lake P, et al. Incorporating Stakeholder Feedback in Guidelines Development for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:167–77.
24. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol* 2017;146:546–53.
25. Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:441–6.
26. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, et al. Hierarchical clustering of human papillomavirus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Res* 2010;70:8578–86.
27. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165–70.
28. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373–80.
29. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
30. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129:75–80.
31. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205–42.
32. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition - WHO - OMS. Available at: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006>. Accessed January 10, 2020.
33. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology. *Arch Pathol Lab Med* 2019. doi:10.5858/arpa.2019-0241-OA. [Epub ahead of print].

34. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:46.e1–11.
35. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. The onclarity human papillomavirus trial: design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol* 2018;149:498–505.
36. Gage JC, Schiffman M, Hunt WC, et al. Cervical histopathology variability among laboratories: a population-based statewide investigation. *Am J Clin Pathol* 2013;139:330–5.
37. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *Int J Cancer* 2013;132:198–207.
38. Ekwueme DU, Uzunangelov VJ, Hoerger TJ, et al. Impact of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program on cervical cancer mortality among uninsured low-income women in the U.S., 1991-2007. *Am J Prev Med* 2014;47:300–8.
39. Cheung LC, Pan Q, Hyun N, et al. Mixture models for undiagnosed prevalent disease and interval-censored incident disease: applications to a cohort assembled from electronic health records. *Stat Med* 2017;36:3583–95.
40. Clarke MA, Darragh TM, Nelson E, et al. Reporting and assessing the quality of diagnostic accuracy studies for cervical cancer screening and management. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:157–66.
41. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946–9.
42. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189–97.
43. Stoler MH, Wright TC Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011;135:468–75.
44. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Mar 28;(3):CD008054. doi: 10.1002/14651858.CD008054.pub2.
45. Gage JC, Hunt WC, Schiffman M, et al. Similar risk patterns after cervical screening in two large U.S. populations: implications for clinical guidelines. *Obstet Gynecol* 2016;128:1248–57.
46. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
47. SEER. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html#incidence-mortality>. Accessed October 7, 2019.
48. Silver MI, Andrews J, Cooper CK, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2 or worse by cytology, human papillomavirus 16/18, and colposcopy impression: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018;132:725–35.
49. Smith HJ, Leath CA, Huh WK, et al. See-and-treat for high-grade cytology: do young women have different rates of high-grade histology? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:243–6.

50. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, et al. See-and-treat loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical cytology: are we overtreating? *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:247–51.
51. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, et al. A prospective evaluation of ‘see and treat’ in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005;9:2–6.
52. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a “see-and-treat” versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol* 2009;20:164–8.
53. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:144–7.
54. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395–406.
55. Stoler MH, Wright TC, Ferenczy A, et al. Routine use of adjunctive p16 immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation: results from the CERTAIN study. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1001–9.
56. Thrall MJ. Effect of Lower Anogenital Squamous Terminology recommendations on the use of p16 immunohistochemistry and the proportion of high-grade diagnoses in cervical biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2016;145:524–30.
57. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: a systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol* 2014;142:767–72.
58. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A, et al. Role of the biomarker p16 in downgrading -IN 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1708–18.
59. Torres S, Wentzensen N, Stoler M, et al. Estimating the benefits and harms of p16 utilization on cervical biopsy interpretation in routine clinical practice. Under Review.
60. FDA Executive Summary New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee. Available at: <https://www.fda.gov/media/122799/download>. Accessed November 2, 2019.
61. FDA. Meeting materials of the microbiology devices panel. FDA. Bethesda, MD; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/UCM388564.pdf>. Accessed November 10, 2019.
62. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26.
63. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;117:96–102.
64. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:399–406.

65. Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. 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* 2009;114:383–9.
66. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, et al. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;138:303–10.
67. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50–5.
68. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224–9.
69. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006;107:701–8.
70. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115:243–8.
71. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:689.e1–17.
72. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012;2:e000847.
73. Selvaggi SM. Factors contributing to high ThinPrep® Pap test unsatisfactory rates in an academic medical center laboratory. *Diagn Cytopathol* 2014;42:380–3.
74. Randolph ML, Wu HH, Crabtree WN. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep papanicolaou tests using a modified SurePath preparation technique. *Cancer Cytopathol* 2014;122:343–8.
75. Mirzamani N, Chau K, Rafael O, et al. Quality assessment and improvement of 'Unsatisfactory' liquid-based cervicovaginal papanicolaou smears. *Diagn Cytopathol* 2017;45:873–7.
76. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR, et al. Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol* 2014;122:694–701.
77. Quiroga-Garza G, Satrum LS, Trujillo CJ, et al. Common causes for unsatisfactory Pap tests in a high-risk population: insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2014;3:256–60.
78. Nygård JF, Sauer T, Nygård M, et al. CIN2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. *J Med Screen* 2004;11:70–6.
79. Carozzi FM, Del Mistro A, Cuschieri K, et al. HPV testing for primary cervical screening: laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1):S22–8.
80. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, et al. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer* 2016;16:510.
81. Ghofrani M, Zhao C, Davey DD, et al. Update on the College of American Pathologists experience with high-risk human papillomavirus proficiency testing for cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1371–4.

82. College of American Pathologists Commission on Laboratory Accreditation. Laboratory Accreditation Program: Cytopathology Checklist 2017.  
[http://www.cap.org/apps/docs/laboratory\\_accreditation/checklists/cytopathology\\_08.21.2017.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/cytopathology_08.21.2017.pdf)
83. Sultana F, English DR, Simpson JA, et al. High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer* 2014;135:1213–9.
84. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. *Diagn Cytopathol* 2018;46:584–8.
85. Hastings JW, Alston MJ, Mazzoni SE, et al. Frequency of adequate endometrial biopsy in evaluation of postmenopausal women with benign endometrial cells on Pap test. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:258–60.
86. Moyer AB, El-Zaatari ZM, Thrall MJ. The effects of the Bethesda System 2014 on endometrial cell reporting and follow-up endometrial biopsies in women 45 years of age and over. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7:201–4.
87. Fischer G, Haddad M, Cormier K. Endometrial cells on Pap tests: ideal reporting is more complex than just finding the right age. *Diagn Cytopathol* 2017;45:587–91.
88. Grada Z, Paquette C, Eklund CM, et al. Evaluating the age cutoff criterion for reporting benign-appearing endometrial cells in routine pap tests: an 8-year retrospective review. *Acta Cytol* 2017;61:194–8.
89. Colletti SM, Tranesh GA, Nassar A. Significance of finding benign endometrial cells in women 40-45 versus 46 years or older on Papanicolaou tests and histologic follow-up. *Cytojournal* 2017;14:22.
90. Weiss VL, Cate F, Bloom L, et al. Age cut-off for reporting endometrial cells on a Papanicolaou test: 50 years may be more appropriate than 45 years. *Cytopathology* 2016;27:242–8.
91. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sanii S, et al. Normal-appearing endometrial cells in Pap tests of women aged forty years or older and cytohistological correlates. *Acta Cytol* 2015;59:175–9.
92. Kir G, Gocmen A, Cetiner H, et al. Clinical significance of benign endometrial cells found in papanicolaou tests of Turkish women aged 40 years and older. *J Cytol* 2013;30:156–8.
93. Ramdall RB, Wallach RC, Cangiarella J, et al. Origin, frequency and clinical significance of glandular cells in liquid-based pap tests from patients posthysterectomy. *Acta Cytol* 2009;53:1–9.
94. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP Colposcopy Standards: risk-based colposcopy practice. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:230–4.
95. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual cervical human papillomavirus types in neolasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:293–6.
96. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S26–34.
97. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/>. Accessed January 13, 2020.
98. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. Accessed January 13, 2020.

99. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:145–51.
100. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132:266–71.
101. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD001318.
102. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, et al. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:113–6.
103. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.
104. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i3633.
105. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489–98.
106. Reilly R, Paranjothy S, Beer H, et al. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study: birth outcomes following colposcopy treatments. *BJOG* 2012;119:236–44.
107. Bruinsma F, Quinn M. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis: cervical dysplasia and preterm birth: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031–41.
108. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:1265–73.
109. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:543.e1–4.
110. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2006;114:70–80.
111. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009;114:727–35.
112. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5174.
113. Werner CL, Lo JY, Heffernan T, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605–8.
114. Weinmann S, Naleway A, Swamy G, et al. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. *PLoS One* 2017;12:e0165276.

115. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, et al. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:255–60.
116. Lueng SOA, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Soc Gynecol Oncologists* 2020.
117. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol* 2020.
118. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035–44.
119. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:182.e1–5.
120. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129–32.
121. Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490–5.
122. Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancermedicalscience* 2015;9:528.
123. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
124. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries ALM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125:500–7.
125. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):F88–99.
126. Clarke M, Unger ER, Zuna R, et al. A systematic review of tests for post-colposcopy and post-treatment surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:148–56.
127. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2016;76(suppl 1):S56–61.
128. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8.
129. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183–5.
130. Williams WW, Lu P-J, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2017;66:1–28.
131. Benard VB, Watson M, Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1117–23.



132. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, et al. Regression and progression predictors of CIN2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:213–7.
133. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, et al. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:212–8.
134. He Y, Wu YM, Wang T, et al. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1237–42.
135. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:692–9.
136. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:74.
137. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2012;118:141–4.
138. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res* 2018;38:2439–42.
139. Wu YM, Wang T, He Y, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1071–7.
140. McMorrow, Stacey and Kenney, Genevieve. Despite progress under the ACA, many new mothers lack insurance coverage. 2018. Available at: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20180917.317923/full/>. Accessed November 22, 2019.
141. Downs LS, Smith JS, Scarinci I, et al. The disparity of cervical cancer in diverse populations. *Gynecol Oncol* 2008;109:S22–30.
142. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:87–101.
143. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13590.
144. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 2018. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus>. Accessed November 25, 2019.
145. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS* 2017;31:1035–44.
146. Khan MJ, Massad LS, Kinney W, et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *Gynecol Oncol* 2016;141:364–70.

147. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113.e1–5.
148. Cong Q, Song Y, Wang Q, et al. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int* 2018;2018:5894801.
149. USPSTF. Screening for Cervical Cancer. Available at: <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspstf/uscerv.htm> 2003. Accessed April 10, 2012.
150. Gravitt PE, Landy R, Schiffman M. How confident can we be in the current guidelines for exiting cervical screening? *Prev Med* 2018;114:188–92.
151. Feldman S, Cook E, Davis M, et al. Cervical cancer incidence among elderly women in massachusetts compared with younger women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:314–7.
152. Gage JC, Katki HA, Schiffman M, et al. The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical management: low precancer risk after HPV-negative/ASC-US. *Cancer Cytopathol* 2014;122:842–50.
153. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol* 2016;142:395–400.
154. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279–96.
155. American Cancer Society. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening. 2018. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>. Accessed November 17, 2019.
156. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:2564–75.
157. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas - New Edition - ASCCP*. 3rd ed. Rockville, MD: ASCCP; 2011.
158. Castle PE, Xie X, Xue X, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med* 2019;118:44–50.
159. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.
160. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565–80.