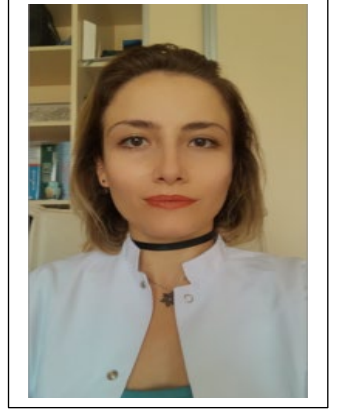


SERVİKAL PATOLOJİLERİN TARANMASI-ASCCP 2019

ANORMAL SERVİKS KANSERİ TARAMA SONUÇLARININ VE PREKANSERÖZ LEZYONLARIN RİSK BAZLI YÖNETİMİNE DAYALI ASCCP 2019 KILAVUZ DERLEMESİ

Dr. Harika Yumru Çeliksoy
İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji
26.08.2020



GİRİŞ

ASCCP'nin ilk kılavuzu 2001 yılında yayınlanmış olup, 2006 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir. 2015 yılında primer HPV taraması ile ilgili ara bir bildiri yayınlanmıştır. Güncel 2019 kılavuzu, merkezinde istatistikçilerin bulunduğu büyük bir ekip tarafından yeniden düzenlenmiştir. Eski versiyonlardan ayıran temel fark, test sonuçlarına dayalı algoritmalarla risk bazlı yönetime geçilmiş olmasıdır. Güncel tarama testi sonuçları ve tarama geçmişinin (bilinmeyen öykü dahil) olası tüm kombinasyonları için risk tahmin tabloları, Kaiser Permanente Kuzey Kaliforniya'da (KPNC) takip edilen 1,5 milyondan fazla hastanın prospektif kohortundan oluşturulmuştur. Kılavuz kararlarının altında yatan tüm KPNC risk tahminleri, Egemen ve ark.* tarafından hazırlanan makalede detaylandırılmıştır. Bu makaledeki tabloları (**Tablo 1A-5B**) kullanarak, özellikle minör patolojisi olan birçok hastanın risk seviyesi tanımlanabilir ve buradaki önerilere göre (rutin tarama, 1 ya da 3 yıllık takip, kolposkopi ya da tedavi gibi) yönetimine karar verilebilir. Bu tablolara akıllı telefon uygulaması(ücretli) ya da <http://www.asccp.org> adresi (ücretsiz) üzerinden ulaşılabilir.

Prekanser ve kanser (**CIN3+** olarak ifade edilir: CIN3, adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanseri kapsar) gelişimi için, sebat eden HPV enfeksiyonunun gerekli olduğu bilgisi 2019 kılavuzunun temelini oluşturmaktadır. Veriler, yeni anormal test sonucu olan bir hastanın son 5 yıl içinde negatif HPV/ kotest sonucunun varlığının, CIN3+ olma riskini yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir. Ancak aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır. Ayrıca 2019 kılavuzu, kolposkopik biyopsi ile düşük grade'li ya da normal histoloji sonuçlarının gelecek 2 yıl içinde gelişebilecek prekanser / kanser riskini azalttığını vurgulamaktadır. Bu bilgi, böyle bir hastanın 1 sene sonra kotest sonucu HPV(+) ve ASCUS/ LSIL gelse bile tekrar kolposkopi yapmaktansa, 1 sene sonra yine kotest yapılmasını mümkün kılmaktadır. Sonuç olarak, hastanın önceki HPV testleri ve kolposkopi/ biyopsi sonuçları CIN3+ tanı ve tedavisini sağlarken, yeni HPV enfeksiyonu olan düşük riskli hastalara gereksiz müdahalede bulunulmasını da önlemektedir.

* 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.

Başlıca değişiklikler

- 1) Algoritmalar sonuç bazlı değil, risk bazlıdır.

- Kolposkopi, tedavi ya da gözlem kararı, hastanın güncel ve geçmiş sonuçlarına (bilinmeyen öykü de dahil) dayanarak oluşturulmuş CIN3+ riskine göre verilir. Aynı güncel test sonuçları, farklı hasta öykülerinde farklı yönetim önerilerini gerektirir.
- 2) Bazı hastalarda kolposkopi ertelenebilir.
- CIN3+ riski düşük olan, sadece HPV enfeksiyonunu işaret eden minör tarama sonucu anormalliklerinde 1 sene sonra HPV/ kotest tekrarı önerilir (Örn, negatif HPV/kotest öyküsü olan hastanın güncel sonucu HPV(+) ve düşük grade'li sitoloji ise).
- 3) **Hızlandırılmış tedavi (kolposkopik biyopsi alınmadan yapılan tedavi)** kapsamı genişletildi.
- 2012 rehberinde HSIL sitolojisi için doğrudan tedavi bir seçenektir, şimdi daha net olarak tanımlandı.
 - 25 yaş ve üstü gebe olmayan hastalar için, anlık CIN3+ riski %60 ve üzerinde ise hızlandırılmış tedavi tercih edilirken; aynı zamanda risk %25-60 arası ise kabul edilebilir bir seçenektir. Yine 25 yaş ve üstü gebe olmayan hastada, HSIL ve HPV 16(+) veya nadir ya da hiç tarama yaptırmayan biri ise HPV tipinden bağımsız pozitif ve HSIL ise hızlandırılmış tedavi tercih edilir.
 - Hasta ile (özellikle tedavinin gelecekteki gebelik sonuçlarına olası etkilerinden kaygılı ise) ortak karar verilmelidir.
- 4) Histolojik HSIL (CIN2 ve CIN3) için ablasyon yerine eksizyonel tedavi tercih edilir. AIS için eksizyon önerilmektedir.
- 5) CIN1 için tedavi yerine takip tercih edilir.
- 6) LAST/ WHO önerilerine dayalı histopatoloji raporlarında histolojik HSIL, CIN2 ya da CIN3 ibarelerini içermelidir: HSIL (CIN2) ve HSIL(CIN3) şeklinde.
- 7) Tüm pozitif primer HPV tarama sonuçları için, tipinden bağımsız olarak, aynı laboratuvar örneğinden refleks triyaj testi yapılmalıdır (refleks sitoloji gibi).
- Ek test önerilir çünkü kolposkopi ya da kolposkopi yapılmadan hızlandırılmış tedavi kararında yardımcı olur.
 - HPV 16/18(+) enfeksiyonu, CIN3 ve okült kanser için en yüksek riske sahiptir ve sitoloji negatif bile olsa ek işlem yapmak (kolposkopi gibi) gereklidir
 - HPV 16/18(+) ve ek test yapılamıyorsa doğrudan kolposkopi yapılmalıdır
- 8) Histolojik HSIL, CIN2, CIN3 ya da AIS tedavisinden sonra, en az 25 yıl boyunca, 3 yıl arayla HPV/ kotest yapılarak takip önerilir. 25 yıl sonra hastanın sağlık durumu iyi ve yaşam beklentisi olduğu sürece 3 yıllık takibe devam etmek kabul edilebilir.
- 2012 rehberi 5 yıllık taramaya dönülmesini önermiş ve taramanın ne zaman biteceğini tam belirtmemiş iken, yeni veriler tedavi edilmiş hastalarda en az 25 yıl riskin devam ettiğini ve hastaların 5 yıllık taramaya dönebilmesi için herhangi bir kanıt olmadığını belirtmektedir.
- 9) Sadece sitoloji ile takip, HPV/ kotest yapılamadığı durumlarda kabul edilebilir. Sitoloji, prekanseröz lezyonları saptamada HPV testine göre daha az duyarlıdır, bundan dolayı daha sık aralıklarla yapılması önerilir. HPV/ kotestin yıllık önerildiği durumlarda sitolojinin 6 ay ara ile; HPV/ kotestin 3 yıl aralarla önerildiği durumlarda ise, sitolojinin yıllık yapılması önerilir.
- 10) FDA tarafından tarama için onaylanmış HPV testleri yönetim için kullanılmalıdır.

2019 KILAVUZUNUN ESASLARI

Aşağıda bahsedilecek esaslardan ilk 4 madde tamamen yeni iken, diğerleri 2012 kılavuzundan taşınmıştır.

Yeni esaslar

- 1) *HPV bazlı testler* (tek başına HPV testi ya da servikal sitoloji ile birlikte olan kotest) *risk hesaplamasının temelini oluşturmaktadır.* HPV tipi ve enfeksiyon süresi hastanın CIN3+ riskinin belirlenmesini sağlar. Sitoloji (ASCUS dışında) yüksek özgüllükte ve anlık risk hesaplamasında yararlı ise de, HPV'ye göre düşük duyarlılık ve negatif prediktif değere sahiptir; bu da uzun dönem risk öngörüsündeki faydasını azaltır. HPV testi tek başına ya da sitoloji ile beraber yapıldığında, kontrol aralıklarının açılmasına ve düşük riskli sonuçlarda kolposkopinin ertelenmesine olanak sağlar.
- 2) *Hastanın güncel ve geçmiş sonuçlarının bilinmesiyle kişiye özgü risk bazlı yönetim yapmak mümkündür.* Her ihtimal için oluşturulmuş risk eşik değerlerine göre belirlenen öneriler *rutin tarama, 1 ya da 3 yıl sonra gözlem, kolposkopi ya da tedaviden oluşmaktadır.* **Klinik Eylem Eşik değeri**, farklı klinik yönetim stratejilerini harekete geçiren risk seviyelerini ifade eder. Örneğin, % 4 olan anlık CIN 3+ riski kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğidir; bu eşik değerin altındaki riskler sürveyansa tabi tutulurken, bu eşiğin üzerinde olup hızlandırılmış tedavi eşiğinin altında olan risk düzeyleri kolposkopiye tabi tutulur.
- 3) *Kılavuz yeni gelişen yöntemler ile güncellenebilmeli ve aşılanmış daha çok hastanın tarama yaş aralığına ulaşmasıyla elde edilecek CIN3+ riskinde azalmanın kılavuza uyarlanması sağlanabilmelidir.* Birleşik Devletlerde şu anda 25 yaş ve üstü nüfustaki aşılanma düzeyi, HPV aşılmasının 2019 kılavuzuna katkı sağlayabilmesi için yetersiz görülmüştür. Aşılanma arttıkça yeterli veri ve yayınlar ile kılavuz modifiye edilebilecektir.
- 4) *Kolposkopi, ASCCP Kolposkopi Standartlarına göre yapılmalıdır.* Kolposkopi sonrası CIN2+ saptanmayan hastalarda çok daha az agresif yönetim uygulandığı için, her kolposkopik muayene çok değerlidir. Kolposkopik muayenede izlenen tüm asetobeyaz veya diğer anormal alanlardan, genellikle 2-4 biyopsi alınması önerilmektedir. Düşük risk grubu olarak tanımlanan, HSIL'den düşük sitoloji, HPV 16/18 negatif ve tamamen normal kolposkopik izlenimi olan hastalardan ise, körlemesine biyopsi alınması önerilmemektedir; bu grup hasta biyopsisiz takip edilebilir.

2012 kılavuzundan gelen esaslar

- 5) *Tarama ve yönetimin esas amacı prekanseröz lezyonları tanıyıp tedavi ederek, kanseri önlemektir.*
- 6) *Serviksi olan tüm bireyler* (kadın, serviksi olan transseksüel erkekler ve supraservikal histerektomize hastalar) *için kılavuz geçerlidir.* Irk, etnik köken, sosyoekonomik durumu farklı olan bireylerde benzer risk oranları bulunmuştur.
- 7) *Aynı risk düzeyi için aynı yönetim.* Yani, risk hesaplarken kullanılan sonuç ve öykülerin kombinasyonlarındaki farklılıklardan bağımsız olarak, öngörülen risk oranı benzer ise, hastalar benzer yönetilir.
- 8) *Kar-zarar dengesi sağlanmalıdır.* Tüm serviks kanserlerini önlemek ulaşılabilir bir hedef değildir. 2019 kılavuzu kanserden korunmayı en yüksek düzeyde tutarken, fazla test ve girişimlerin yol açacağı zararı en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır.
- 9) *Kılavuz asemptomatik hastaların anormal tarama sonuçları için geçerlidir.* Anormal kanama, şüpheli serviks görünümü vb. varsa ek tanısal işlem gerekebilir.

10) Kılavuz Birleşik Devletler için tasarlanmıştır. Diğer ülkelerde, takip, kolposkopi, patoloji ile ilgili altyapı sorunları ve kar-zarar dengesindeki farklılıklara göre, değişkenlik gösterebilir.

YÖNTEM

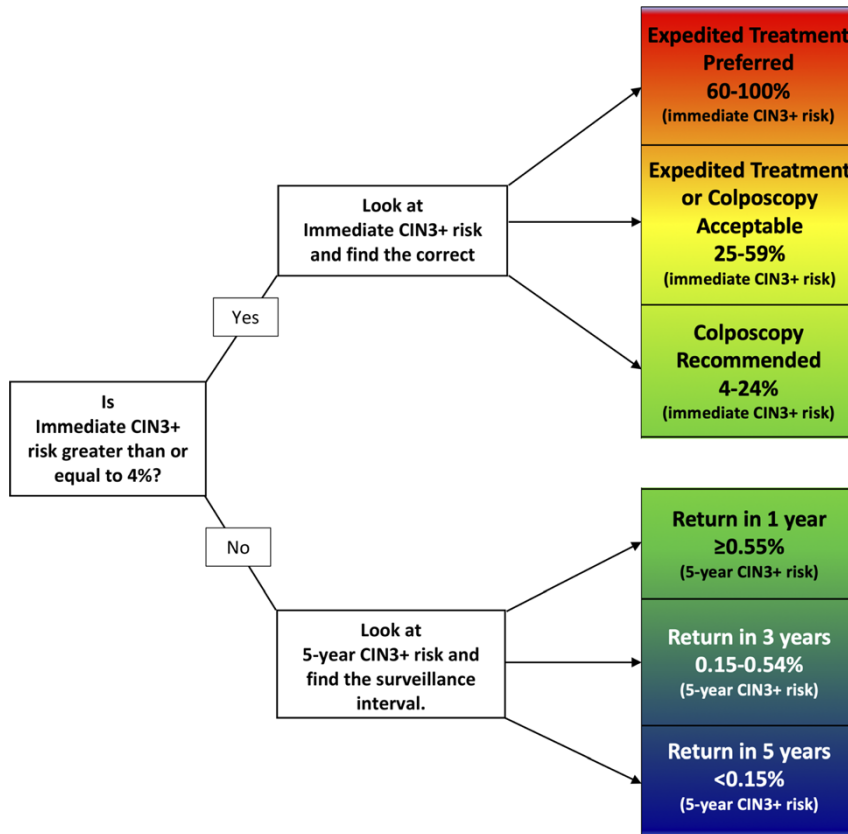
Kılavuz hazırlanırken kanser riski için en uygun temsilci CIN3+ lezyonlar düşünülmüştür. Kolposkopi/ tedavi/ gözlem kararı hastanın o andaki CIN3+ olma riskine (**anlık risk**) göre verilirken, kontrol aralığının süresi ise 5 yılda CIN3+ olma riskine (**5 yıllık risk**) göre belirlenmiştir.

CIN2+ yerine CIN3+ seçildi, çünkü CIN3+ patolojik olarak daha net bir tanıdır; CIN2'deki yaygın HPV tipi dağılımının aksine, CIN3+ lezyonlarındaki HPV tipi dağılımı serviks kanserine daha yakındır ve CIN2 tedavisiz de kayda değer regresyon oranına sahiptir. LAST ve WHO, histopatoloji raporlarında HPV ile ilişkili skuamöz lezyonların tanımı için, servikal sitolojide kullanılan Bethesda sistemine benzer ikili terminoloji (histolojik LSIL/ HSIL) kullanımını önermektedir. Bununla beraber, CIN sınıflaması hala yaygın şekilde kullanılmaktadır. Histolojik HSIL, CIN2/ 3 ile benzer ancak aynı değildir.

Mevcut test sonuçlarının ve tarama geçmişinin (bilinmeyen geçmiş dahil) her bir kombinasyonu için önerilen yönetim, bu kılavuzda ilk tahmin edilen anlık 5 yıllık CIN3+ riskine göre belirlendi.

KLİNİK EYLEM EŞİK DEĞERLERİ

Hastaların yönetimi **Şekil 1**'deki algoritmaya dayanmaktadır.



ŞEKİL 1. Bu şekil hasta riskinin nasıl değerlendirildiğini göstermektedir. Güncel sonuçlar ve geçmiş kombinasyonu için, anlık CIN 3+ riski incelenir. Bu risk %4 veya daha yüksekse, kolposkopi veya tedavi olacak şekilde, derhal müdahale endikedir. Anlık risk %4'ten azsa, hastaların ne zaman kontrole geleceğini belirlemek için 5 yıllık CIN 3+ riski incelenir.

- 5 yıl sonra kontrol önerilen Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda yapılan HPV/ kotest tarama sonucu negatif olup, ulusal tarama kılavuzuna göre 5 yıl sonra tekrar test yapılması gereken bir hastanın riskine yakındır. Riski bu eşik değer ve altında olanlar için, HPV bazlı test ile 5 yıllık rutin tarama önerilmektedir.
- 3 yıl sonra kontrol önerilen Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda yapılan servikal sitoloji tarama sonucu negatif olup, ulusal tarama kılavuzuna göre 3 yıl sonra tekrar test yapılması gereken bir hastanın riskine yakındır. Riski bu eşik değer ve altında, ancak 5 yıl eşiğinin üzerinde olanlar için, 3 yıl sonra HPV bazlı test ile kontrol önerilmektedir.
- Hastanın riski 3 yıl eşiğinin üzerinde, ancak kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğinin altında ise 1 yıl sonra kontrol önerilmektedir.
- Kolposkopi için Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda yapılan tarama sonucu *HPV (+) ASCUS ya da LSIL* olup, 2012 kılavuzuna göre kolposkopi önerilen hastanın riskine yakındır. Riski bu eşik değer ve üzerinde, ancak hızlandırılmış tedavi eşiğinin altında olan hastalar için kolposkopi yapılması önerilmektedir.
- Genel popülasyonda yapılan tarama sonucu *HPV(+)* *ASC-H* için tanımlanmış Klinik Eylem Eşiği düzeyinde olan hastalarda hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi kabul edilebilir. Riski bu eşik ve üzerinde, ancak hızlandırılmış tedavi eşiğinin altında olan hastalarla kolposkopi veya hızlandırılmış tedavi arasında seçim yapmak üzere tartışılması önerilmektedir.
- Genel popülasyonda yapılan tarama sonucu *HPV 16(+)* *HSIL* olan hastaların riskine yakın olan Klinik Eylem Eşiği için hızlandırılmış tedavi tercih edilmektedir. Riski bu eşik ve üzerinde olan hastalar gebe değilse, 25 yaşının altında değilse ya da tedavinin ilerideki gebeliğe olası etkileri açısından kaygısı kanser kaygısının üzerinde değilse, hızlandırılmış tedavi tercih edilmektedir.
- Gözlemi seçmiş histolojik HSIL (CIN2) hastaları için, 6 ay arayla kolposkopi ve HPV bazlı test önerilmektedir.

Sürveyans(takip) İçin Klinik Eylem Eşik Değerleri

Sürveyans, rutin tarama için (HPV testi/ kotest/sitoloji) önerilen süreden daha kısa aralıklarla test yapılmasını ifade eder. Güncel test sonuçları ve tarama geçmişi baz alınarak bakılan CIN3+ riski genel tarama popülasyonunun riskinden yüksek, ancak kolposkopi riskinden düşük ise hastaya gözlem önerilir. Bu nedenle, gözlem için Klinik Eylem Eşikleri belirlerken, tahmini 5 yıllık CIN 3+ riski kullanılır. 2012 kılavuzunda yer alan 1 ve 3 yıllık gözlem ile 5 yıllık rutin tarama aralıkları, klinisyen ve hastaların aşına olması ve kanıtlar gözden geçirildiğinde değiştirilmesi için bir sebep bulunmaması nedeniyle değiştirilmemiştir. Ancak, çok riskli hastalarda (örn, tedavi edilmemiş CIN2, konizasyon ile tedavi edilmiş AIS) kolposkopi ve testlerin 6 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Kılavuz: Geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan 5 yıllık CIN3+ riski % 0,15 ve üzerinde, ancak % 0,55'in altında ise 3 yıl arayla HPV bazlı test önerilmektedir (Şekil 1) (AII).

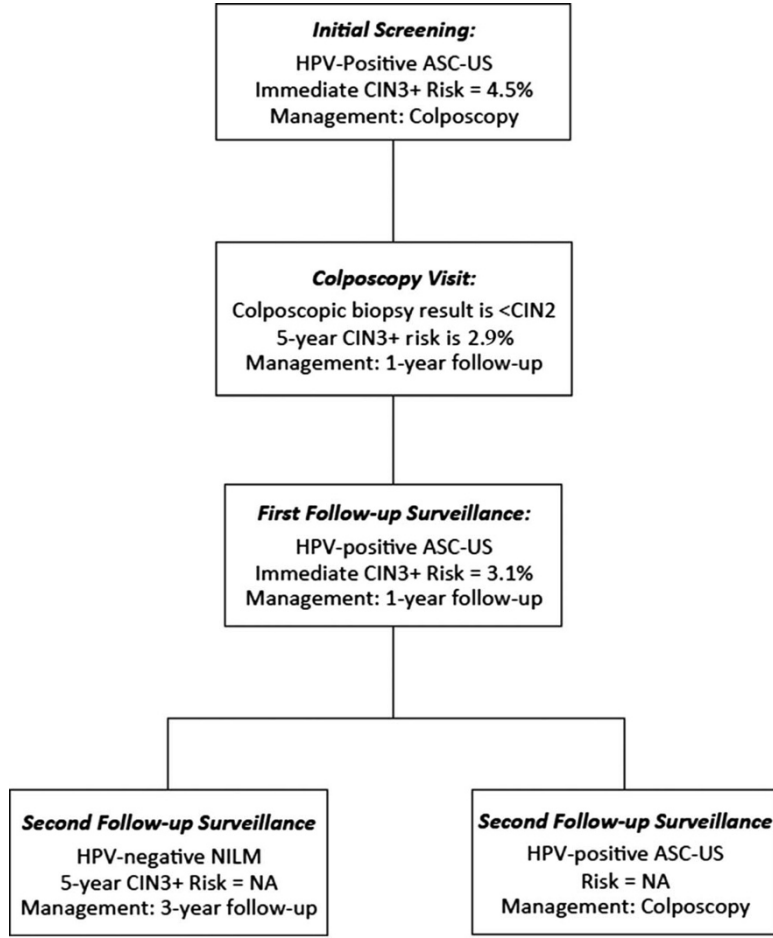
Gerekçe: Benzer risk için benzer yönetim prensibine göre, 3 yıl sonra kontrol önerilen Klinik Eylem Eşiği, genel popülasyonda yapılan servikal sitoloji tarama sonucu negatif olup, ulusal

tarama kılavuzuna göre 3 yıl sonra tekrar test yapılması gereken bir hastanın riskine karşılık gelmektedir. Yapılan farklı popülasyon taramalarında, HPV testi olmaksızın negatif sitoloji sonrası bulunan tahmini 5 yıllık CIN3+ riski % 0,33-0,52 arasında değişmektedir. Bu nedenle Klinik Eylem Eşik değeri için % 0,55 uygun bir sınır olarak düşünülmüştür. 2012 kılavuzu ile tutarlı olarak, düşük dereceli kotest sonucunu (örn, *HPV (+) ASCUS ya da LSIL*) takiben yapılan kolposkopi sonucu CIN2 altında gelen hastanın 1. yıl kontrol HPV/ kotest sonucu negatif gelirse, hasta 3 yıllık gözlem eşiğine girer (**Şekil 2**). Yine eski kılavuzlarla benzer şekilde, tarama sonucu *HPV (-) ASCUS* olan, geçmişini bilinmeyen hastalara 3 yıl sonra gözlem yapılabilir (tahmini 5 yıllık CIN3+ riski % 0,40).

Kılavuz: Geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan CIN3+ riski, kolposkopi için gereken eşik değerin altında (anlık risk % 4,0) ve 3 yıllık gözlem eşik değerinin üzerinde (5 yıllık risk $\geq$ %0.55) ise 1 yıl sonra HPV bazlı test önerilmektedir (AII).

Gerekçe: 2012 kılavuzu ile tutarlı olarak, geçmişini bilinmeyen *HPV (+) / NILM (intraepitelyal lezyon veya malignite için negatif)* veya *HPV (-) / LSIL* (anlık riskleri sırasıyla %2,1 ve %1,1) gibi minimal tarama anormalliklerinde 1 yıl sonra gözlem önerilir. Ayrıca, düşük dereceli kotest (*HPV(+) LSIL, HPV(+) ASCUS ya da tekrarlayan HPV(+) NILM*) sonrası yapılan kolposkopik biyopsi sonucu histolojik LSIL (CIN1) gelen hastalara da 1 yıl sonra gözlem önerilmektedir.

Bu kılavuza ilişkin yeni veriler, primer HPV / kotest sonucu negatif olan veya normal kolposkopik incelemeden sonra biyopsi sonucu CIN 2'den daha az gelen hastaların CIN3+ riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Daha düşük CIN3+ riskine dayanarak, uygun tarama aralığında (5 yıl içinde) negatif HPV/kotest sonucu olup veya geçmiş yıl içerisinde kolposkopik muayenesi CIN 2'den daha az olup, yeni sonucu *HPV-pozitif ASCUS veya LSIL* olan hastalara kolposkopi yerine, 1 yıl sonra kontrol önerilir (**Şekil 2**). Eski negatif sitoloji sonucunun, HPV bazlı taramadan farklı olarak, sonraki riskte azalma sağlamadığını; bu nedenle yönetim önerilerini değiştirmede tek başına sitolojinin kullanılmadığını belirtmek gerekir.



ŞEKİL 2. Bu şekil sık görülen düşük dereceli tarama sonucu (*HPV(+) ASCUS*) olan bir hastanın risk tahminlerine göre nasıl yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.

İlk tarama sonucu HPV 4 ve ASCUS olanlar kolposkopiye yönlendirecektir (anlık risk% 4.2). Kolposkopi sonucu CIN 2'den daha az ise 5 yıllık risk % 2,9 'dur (1 yıl sonra gözlem). Bir yıl sonraki kontrolünde, ikinci bir HPV(+) ASCUS sonucunun anlık riski % 3,1 'dir (1 yıl sonra gözlem). Hastanın bir sonraki kontrolünde yine anormal taraması varsa kolposkopi önerilir. HPV bazlı test negatif ise, 3 yıl sonra gözlem önerilir. (NA, uygulanamaz çünkü sabit risk tahminleri mevcut değildir).

Kolposkopi için Klinik Eylem Eşik Değerleri

Kılavuz: Geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski % 4 ve üzerinde ise kolposkopi önerilir (AII)(Şekil 1).

Gerekçe: Güncel KPNC verilerine bakıldığında anlık CIN3+ riski 3 gruba ayrılmıştır: a) yüksek dereceli test sonuçları (*ASC-H, atipik glandüler hücreler (AGC), HSIL, ya da daha fazlası*) yüksek riske (>% 25) sahiptir; b) düşük dereceli sonuçların (geçmişi bilinmeyen HPV(+) ASCUS ya da HPV(+) LSIL ve yıllık 2 ardışık test sonucu HPV(+) NILM), riski %4'ten biraz yüksektir; c) eskiden de kolposkopi gerektirmeyen durumlarda risk %4'ün altındadır (geçmişi bilinmeyen HPV(+) NILM, HPV (-) LSIL ve HPV (-) ASCUS). Kolposkopi için Klinik Eylem Eşik değeri için anlık CIN3+ riskinin %4 alınması kar-zarar dengesi açısından mantıklı bulunmuştur. %4 değerini doğrulamak için KPNC CIN3+ risk tahminleri;

New Mexico HPV Pap kayıtları, CDC Ulusal Meme ve Servikal Kansere Erken Tanı Programı ve BD Onclarity çalışma kayıtları ile karşılaştırılmıştır.

Rutin tarama aralıkları ile (yaklaşık 5 yıl) tarama yaptıran ve en az 1 geçmiş HPV bazlı test sonucu negatif olan hastaya, düşük dereceli anormal sonucu (*HPV(+)* *ASCUS* veya *LSIL*) olduğunda hemen kolposkopi yerine, gözlem önerilir. Çünkü geçmiş negatif sonucu hastanın anlık CIN3+ riskini %4'ten yaklaşık %2'ye indirir ve kolposkopiden ziyade 1 yıl sonra kontrole çağırılır. Klinik Eylem Eşik değeri %4 olması, kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısını azaltmaktadır. Bu eşik değere uymayan istisna durumlardan ileride bahsedilecektir.

Tedavi için Klinik Eylem Eşik Değerleri

Tedavinin ana amacı, eksizyon veya ablasyon yaparak prekanseröz lezyonların (CIN3, AIS) kansere dönüşümünü engellemektir. CIN3 hastalarının tedavi edilmediği ve gözlemlendiği bilinen tek çalışmada, uzun dönem invaziv kanser gelişme riski 30 yılda % 30 bulunmuştur; KPNC'da zamanında tedavi oranları yüksek olduğundan progresyon oranları tahmin edilemez. Prekanseröz lezyon saptanır saptanmaz hemen tedavi önerildiğinden, potansiyel eşik değerleri için anlık CIN3+ riski kullanılmıştır. Geçmişte histolojik eşik olarak CIN2 kullanılmıştır. *LAST kılavuzunda hem p16 (+) CIN2, hem de CIN3 histolojik HSIL olarak raporlanır.* Hızlandırılmış tedavi ve kolposkopi arasında seçim yaparken, kar ve zararlar hastayla tartışılmalıdır. Histolojik doğrulama olmaksızın tedavi sayesinde, anlık CIN3+ riski yüksek olan hastalar tek bir vizit ile yönetilmiş olur. Hastanın seçimi, kanser kaygısı, maddi ve sağlık sigortası ile ilgili sorunlar hızlandırılmış tedavi için bir sebep olabilir. 25 yaş altında kanser oranlarının çok düşük ve prekanseröz lezyonların gerileme oranlarının yüksek olması nedeniyle kar-zarar dengesi gözetildiğinde, hızlandırılmış tedavi 25 yaş ve üstü için önerilmektedir.

Kılavuz: 25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalarda, geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski % 60 ve üzerinde ise, biyopsi ile doğrulamadan, eksizyonel yöntem ile hızlandırılmış tedavi tercih edilir, ancak kolposkopik biyopsi sonucuna göre tedavide kabul edilebilir (BII).

Gerekçe: 2012 kılavuzunda HSIL sitolojisi için hızlandırılmış tedavi kabul edilebilir bir seçenektir. HSIL sitolojisiyle hızlandırılmış tedavi yapılan hastaların %49-75'inde CIN3+ saptanmıştır. KPNC verilerinde de benzer risk bulunmuştur: *HPV(+)* *HSIL* sitolojisinde anlık CIN3+ ve CIN2+ riski sırasıyla %49 ve %77'dir. KPNC verilerine dayanarak %60 eşik değerinin üzerinde tedavi edilen her CIN3+ için 1,7 hastaya diagnostik eksizyonel tedavi uygulanacaktır ki, gereksiz tedavi oranı düşüktür.

Kılavuz: 25 yaş ve üzeri gebe olmayan hastalarda, geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski % 25 ve üzerinde, %60 altında ise hem hızlandırılmış tedavi, hem de kolposkopik biyopsi kabul edilebilir (AII).

Gerekçe: 2012 kılavuzu HPV durumundan bağımsız HSIL sitolojisi için hızlandırılmış tedaviye izin vermektedir. KPNC verilerinde %25-59 risk değerlerini içeren hasta gruplarında CIN2+/ CIN3+ riskleri sırasıyla şöyledir: a) *HPV(-)* *HSIL* sitoloji : %47/ %25; b) *HPV (+)* *ASC-H* sitoloji: %50/ %26; c) *HPV(+)* *AGC* (tüm kategoriler) : %40/ %26; d) *HPV(+)* *HSIL* sitoloji: %77/ %49. Bu eşik kullanıldığında tedavi edilen her CIN3+ için 2,8 hastaya eksizyonel işlem uygulanacaktır.

Klinik Durumlar İçin Yönetim Önerileri

Servikal kanser tarama sonuçları yönetiminde sık görülen 5 klinik durum: a) anormal tarama sonucunun ilk yönetimi (**Tablo 1A, B**; Egemen et al.) ; b) anormal sonuç (örn, HPV(-) ASCUS) sonrası kolposkopi yerine gözlem kararı verilen hastanın ilk kontrolü sonrası yönetimi (**Tablo 2A-C**; Egemen et al.); c) kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi (**Tablo 3**; Egemen et al.); d) kolposkopik biyopsi sonucu CIN2'den az olup, kontrole gelen hastanın sonuçlarının yönetimi (**Tablo 4a,b**; Egemen et al.); e) CIN2 veya CIN3 tedavisi sonrası takip (**Tablo 5a,5b**; Egemen et al.).

Bahsedilen tablolara online olarak ücretsiz ulaşılabilir (<https://CervixCa.nlm.nih.gov/RiskTables>). Hastaların küçük bir yüzdesi sonuçları ve kişisel özelliklerinin kombinasyonu, mevcut risk verilerinin dışında düşünülmesi gerekir. Bu özel durumlar ileride anlatılacaktır.

Patoloji Raporları Ve Laboratuvar Testleri İle İlişkili Yenilikler

Kılavuz: p16 immünohistokimya boyaması, hematoksilen ve eozin (H&E) lamını yorumlarken LAST kılavuzu tarafından önerilen spesifik endikasyonlar için kullanılmalıdır. H&E ile morfolojik değerlendirme CIN 2 veya CIN 3 ile tutarlıysa, pozitif bir p16 immün boyama histolojik HSIL tanısını destekler. p16 yanlış kullanıldığında servikal histoloji sonuçlarının aşırı tanı alma riski vardır. En önemlisi, H&E ile morfolojik bir CIN 1, p16 pozitif olsa bile histolojik HSIL'e (CIN 2) yükseltilmemelidir.

Epidemiyolojik ve klinik kullanım için, LAST kılavuzunda belirtilen seçeneklere göre, histolojik HSIL sonucunun CIN 2 veya CIN 3 şeklinde nitelendirilmesi şiddetle önerilmektedir (örn, histolojik HSIL [CIN 2]).

Gerekçe: CIN tanımlaması klinik öneme sahiptir (örn, konservatif tedavinin kabul edilebilir bir seçenek olduğu CIN 2 vakalarını tanımlamak için). Mevcut kılavuzlar, servikal prekanser olarak en güvenilir CIN3'ü baz almıştır. Şu an için histolojik HSIL ile risk tahminlerini değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

p16, HPV onkogen aşırı ekspresyonu ve transformasyonunun doku belirtecidir ve histolojik değerlendirmeyi destekleyebilir.

Kılavuz: Primer HPV taraması kullanıldığında, genotipe bakılmaksızın tüm pozitif HPV testleri (HPV 16/18 genotipleri de dahil) için ek bir refleks triyaj testinin (örn, refleks sitoloji) yapılması tercih edilir (CIII). Bununla birlikte, HPV 16/18 pozitifse ve aynı laboratuvar örneğinden refleks triyaj testi mümkün değilse, ek test almadan önce kolposkopiye yönlendirmek kabul edilebilir (CIII). HPV 16/18 pozitif ve kolposkopiden önce triyaj testi yapılmamışsa, kolposkopi esnasında ek sitolojinin alınması önerilir (CIII).

Gerekçe: Primer HPV taraması, tek başına sitoloji ile taramadan daha etkilidir; kotest ile taramaya göre ise benzer performansta olup, daha düşük maliyetli olduğundan, kullanımı gelecekte muhtemelen artacaktır. HPV16/18 pozitifliği, CIN 3 ve gizli kanser için en yüksek riske sahip olduğundan, tüm pozitif test sonuçları için ek işlem önerilir (örn, HPV16/18 (+) NILM ve LSIL için kolposkopik biyopsi, HPV16/18 (+) HSIL için hızlandırılmış tedavi). HPV16 (+) ve HSIL sitolojisi olan hastalarda anlık CIN3+ riski % 60 tedavi eşiğini aşar; bu nedenle, bu hastalara doğrulayıcı biyopsi yapılmadan hızlandırılmış tedavi seçeneği sunulmalıdır. Hızlandırılmış tedavi sitoloji sonucu varsa mümkündür. Bu nedenle, HPV tipine bakılmaksızın, tüm primer HPV pozitif tarama sonuçları için refleks sitoloji önerilir. Eğer

sitoloji yapılamadan hasta kolposkopiye yönlendirilmişse, riske dayalı yönetim için daha fazla bilgi sağlamak amacıyla kolposkopi sırasında sitoloji yapılması önerilir (örn, *HPV 16 (+) HSIL* durumunda, biyopsi sonucu CIN 2+ çıkmasa bile tedavi düşünülebilir). Yüksek özgüllükte bir testi (örn, HSIL gelen sitoloji) yüksek hassasiyete sahip bir testle (HPV testi gibi) birleştirmek, hastaların daha hassas bir şekilde riske dayalı yönetimine olanak tanır.

Kılavuz: HPV testleri, farklı şekilde kullanımını destekleyen yeterli veri yoksa, yasal onayı olduğu alanda kullanılmalıdır (AI).

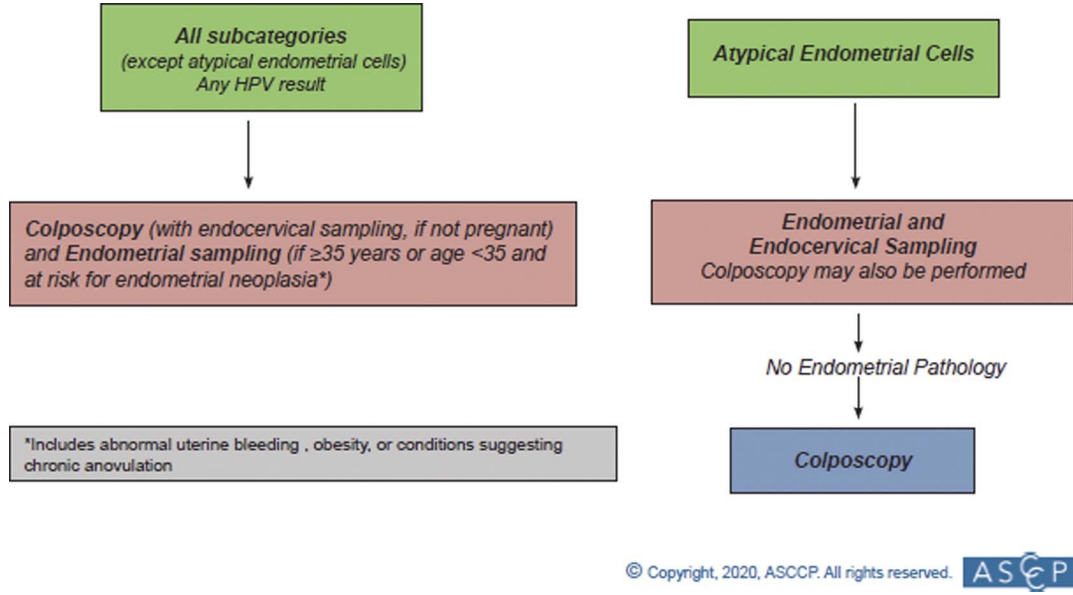
Gerekçe: Birleşik Devletler’de tarama ve triyaj klinik kullanımı için birkaç HPV testi onaylanmıştır. Bu testlerin hiçbirinin yönetim için spesifik endikasyonları yoktur, ancak kolposkopi ve tedavi sonrası takip için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bir test kotest için onay aldı ise, farklı kullanımını destekleyecek veri olmadığı sürece sadece kotest için kullanılmalıdır. Çoğu test sitoloji ile ek test (kotest) için onaylanmış iken, HPV DNA testlerinin bir kısmı sitoloji eşlik etmeden sadece primer HPV testi için onaylanmıştır.

NADİR SİTOLOJİ SONUÇLARI

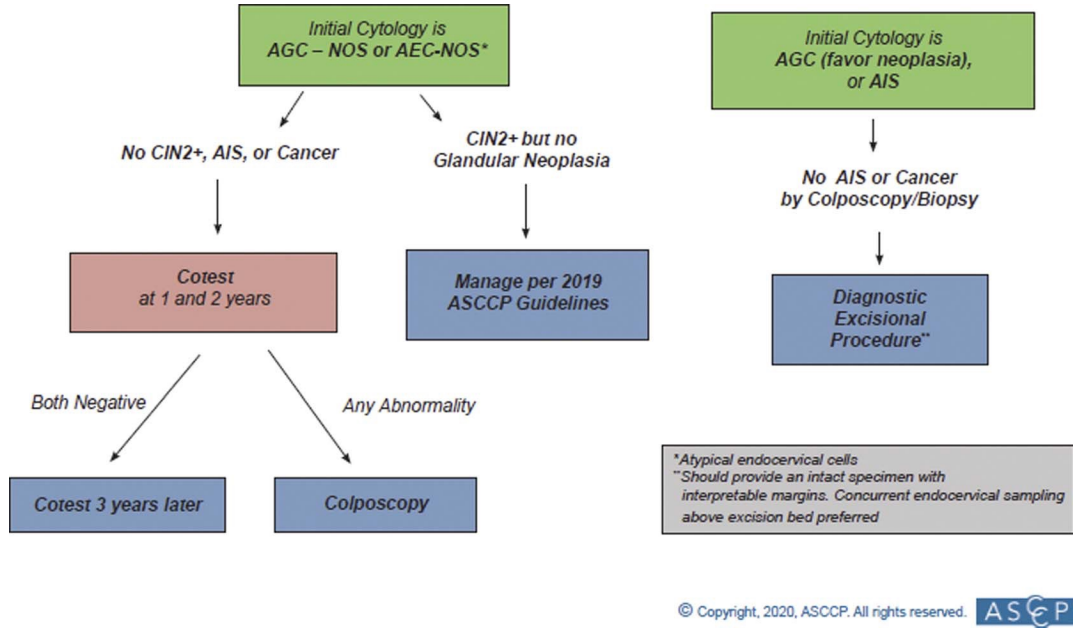
AGC veya AIS Sitolojilerinin Değerlendirilmesi

Kılavuz: AGC ve AIS durumunda, atipik endometrial hücreler belirtilmemiş ise, HPV test sonucundan bağımsız olarak hastaya kolposkopi önerilmektedir. Gebelik yoksa kolposkopi esnasında endoservikal örnekleme yapılması da önerilmektedir (AII). Dolayısıyla, refleks HPV testi önerilmez, sitoloji tekrarı ise kabul edilemez (DII). 35 yaş ve üstü gebe olmayan tüm AGC ve AIS hastalarında, kolposkopi ve endoservikal örnekleme ile birlikte endometrial örnekleme önerilmektedir (AII). 35 yaş altı olup endometrial neoplazi için artmış risk faktörü (örn, anormal uterin kanama, kronik anovulasyon durumu veya obezite) olan hastalar için de endometrial örnekleme önerilmektedir (AII). Atipik endometrial hücreler belirtilen hastalarda başlangıçta endometrial ve endoservikal örnekleme ile sınırlı bir değerlendirme tercih edilir, bu esnada kolposkopi de yapılabilir. Kolposkopi yapılmamış ve örneklemede endometrial patoloji saptanmamışsa, kolposkopi yapılması önerilir (**Şekil 3**).

Sonraki yönetim. Kılavuz: Sitoloji sonucu AGC veya atipik endoservikal hücreler, aksi belirtilmemiş, olan hastalarda histolojik HSIL (CIN2+) veya AIS / kanser tanımlanmazsa , 1. ve 2. yılda kotest yapılması önerilmektedir. Eğer 2 kotest de negatif gelirse, 3 yıl sonra kotest önerilir. Herhangi bir test anormal ise kolposkopi önerilir (BII). Atipik glandüler veya endoservikal hücreler "neoplazi lehine" veya endoservikal AIS sitolojisine sahip hastalar için, eğer kolposkopik değerlendirme ile invaziv hastalık tespit edilmezse, tanısal eksizyonel işlem önerilir. Cerrahi sınırlar yorumlanabilecek şekilde intakt bir doku çıkarılmalıdır (BII). Endoservikal örneklemenin, eksizyon yapılan alanın üzerinden alınması tercih edilir (BII) (**Şekil 4**).



ŞEKİL 3. Bu şekil servikal sitolojide AGC saptanan hastada ilk yönetimi açıklamaktadır.



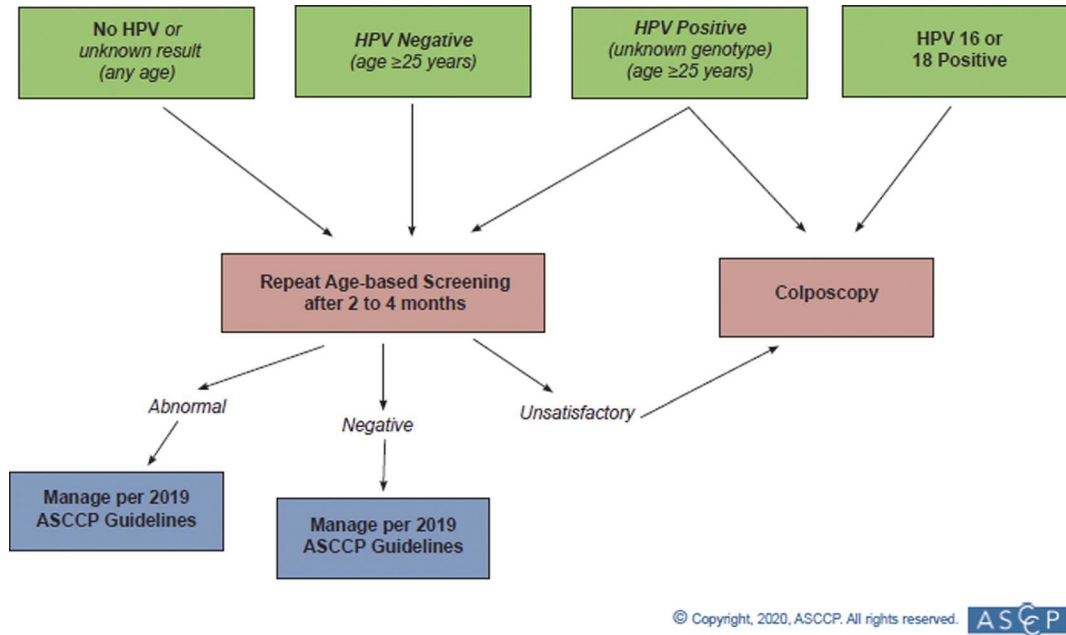
ŞEKİL 4. Bu şekil, Şekil 3'te açıklanan değerlendirmelerden sonra yapılması gereken takip yönetimi açıklamaktadır.

Gerekeçe: Atipik glandüler hücreler, serviks adenokarsinomlarının yanı sıra polip ve metaplazi ile de ilişkilendirilebilir, özellikle HPV negatif olan yaşlı kadınlarda endometrium, tuba, over ve diğer bölgelerin kanserleri de altta yatabilir. Bethesda terminolojisinde, AGC, neoplazi lehine veya adenokarsinom sitolojisi sıklıkla preinvaziv veya invaziv hastalığın göstergesidir. Bu nedenle histolojik HSIL veya AIS tanımlanmamış olsa bile tanısal eksizyon prosedürleri önerilir. Sitolojik AGC sonuçları, histolojik olarak % 3- 4 AIS, % 9 CIN 2+ ve % 2- 3 invaziv kanser ile ilişkili bulunmuştur. KPNC verilerinde, HPV(+) AGC (tüm kategoriler) % 26 anlamlı CIN3+ riskine ve HPV(-) AGC % 1,1 anlamlı CIN 3+ riskine sahipti. Diğer literatürle uyumlu olarak, HPV(+) AGC, neoplazi lehine veya adenokarsinom kotest sonuçları % 55 anlamlı CIN3+ riskine sahip iken, HPV(+) AGC'nin diğer kategorileri %20 anlamlı CIN3+ riskine sahipti.

Yetersiz Sitoloji

Kılavuz: HPV testi olmayan, bilinmeyen veya negatif HPV test sonucu olan hastalarda sitoloji sonucu yetersiz ise, 2-4 ay içinde yaşa göre tarama (sitoloji, kotest veya primer HPV testi) tekrarı önerilmektedir (BIII). HPV testi ile triyaj önerilmez (DIII). Sitoloji tekrarından önce, eğer varsa atrofi veya spesifik bir enfeksiyona bağlı enflamasyonu tedavi etmek kabul edilebilir bir seçenektir (CIII). 25 yaş ve üstü yapılmış kotest sonucu HPV(+) (*genotipi belirsiz*) ve yetersiz sitoloji ise, 2-4 ay sonra sitoloji tekrarı ya da kolposkopi seçeneklerinden biri kabul edilebilir(BII). HPV 16/18 (+) ise, doğrudan kolposkopiye sevk önerilmektedir (BII) (Şekil 5).

Gerekeç: 2012-2019 arası literatür tarandığında eski kılavuz önerilerini değiştirmek için bir sebep bulunamadı. Kotest yapıldığında, yetersiz sitoloji sonucuyla birlikte HPV testinin negatif oluşu yetersiz örnek kaynaklı olabilir. Sitolojide hücre sayısı tanı için yetersiz olduğunda, HPV testi (sitoloji ile aynı anda yapılmış olan) için yeterli olabilir ve negatif sonuç gerçek olabilir. Ancak böyle bir durum, negatif bir HPV taramasından sonra 5 yıla kadar testin tekrarının önerilmemesi nedeniyle endişe yaratmaktadır; bu nedenle yetersiz hücre ortamında HPV sonucunun yorumlanması doğru bulunmamıştır. Özetle, sitolojide yetersiz hücre ile birlikte negatif bir HPV sonucu, negatif primer HPV testi olarak yorumlanmamalı ve tekrarlanmalıdır.

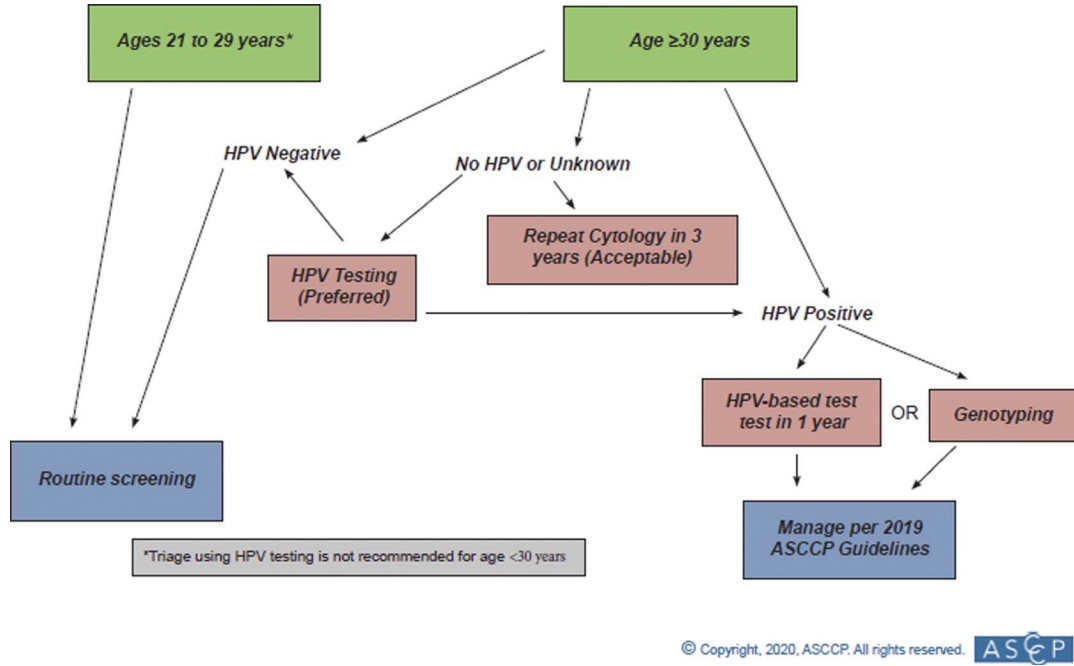


ŞEKİL 5. Bu şekil, yetersiz sitolojinin klinik yönetiminde yer alan adımları açıklamaktadır. “Bilinmeyen genotip” hem genotipleme olmaksızın HPV testini, hem de genotiplemenin HPV 16/18 için negatif, ancak diğer yüksek riskli HPV tipleri için pozitif olduğu HPV testini temsil etmektedir.

Sitolojide Transformasyon Zonu Yokluğu

Kılavuz: Endoservikal hücre/ transformasyon zonu (endoservikal hücreler veya skuamöz metaplastik hücreler) yokluğunda sitoloji sonucu negatif gelen 21- 29 yaş arası hastalar için rutin tarama önerilmektedir (BIII). Tarama için sadece servikal sitoloji yapılmış ve endoservikal hücre/ transformasyon zonu yokluğunda sitoloji sonucu negatif olan bu yaş

grubunda triyaj testi olarak HPV testi yapmak kabul edilemez (DIII). 30 yaş ve üstü, endoservikal hücre / transformasyon zonu yokluğunda sitoloji sonucu negatif olan ve HPV test sonucu olmayan/ bilinmeyen hastalarda *HPV testi* tercih edilir (BIII). HPV testi yapılamıyorsa, 3 sene sonra sitoloji tekrarı kabul edilebilir(BIII) (Şekil 6).



ŞEKİL 6. Bu şekil, intraepitelyal lezyon veya malignite için negatif olan, ancak transformasyon zonu veya endoservikal hücre bulunmayan sitolojinin klinik yönetimini açıklamaktadır.

Gerekçe: 2012 kılavuzu için yapılan literatür taramasında, transformasyon zonu / endoservikal hücre olmayan hastaların, bu hücrelerin mevcut olduğu hastalara göre, CIN 3+ riskinin daha düşük olduğu gösterildi ve bu veri sonuçların benzer şekilde yönetilmesine yol açtı. 2012- 2019 arası veriler tarandığında da aksi bir kanıt bulunmadı.

Premenopozal Hastalarda Benign Endometriyal Hücreler veya Histerektomi Yapılmış Hastalarda Benign Glandüler Hücreler

Kılavuz: Sitolojide benign endometriyal, endometriyal stromal hücre veya histiyosit izlenen asemptomatik premenopozal hastalar için ek bir değerlendirme önerilmez (BII). Postmenopozal hastalar için benign endometriyal hücre varlığında endometriyal değerlendirme önerilmektedir (BII) Histerektomi sonrası izlenen benign glandüler hücreler için ek bir değerlendirme önerilmez (BII).

Gerekçe: 2012 kılavuzu için literatür tarandığında, sitolojide endometrial hücre görülen postmenopozal hastalarda artmış endometriyal patoloji riski izlenmiş, ancak anormal uterin kanamanın olmadığı benign endometriyal hücre izlenen premenopozal hastalarda artmış endometriyal kanser riski görülmemiştir. 2012- 2019 arası veriler tarandığında da aksi bir kanıt bulunmadı.

KOLPOSKOPİ UYGULAMA STANDARTLARI VE KOLPOSKOPİ İÇİN KLİNİK EYLEM EŞİK DEĞERLERİNDEKİ İSTİSNALAR

ASCCP Kolposkopi Standartları

En az riskli grup olarak tanımlanan HSIL 'den daha düşük sitoloji, HPV 16/18 negatif ve tamamen normal kolposkopik izlenime sahip (skuamokolumnar bileşke tam izlenip, asetobeyazlık, metaplazi veya başka anormallik saptanmayan) hastalar için hedefsiz (rastgele) biyopsiler önerilmemektedir ve tamamen normal kolposkopik izlenime sahip hastalar biyopsi alınmadan takip edilebilir. En düşük risk kriterlerini karşılamayan olgularda mevcut preinvaziv lezyonun saptanma oranını arttırmak için tüm asetobeyaz alanları hedefleyen *en az 2 ve en çok 4 adet çoklu biyopsiler* önerilmektedir. ASCCP Risk Bazlı Yönetim Konsensusu kılavuzu ile daha fazla hastada kolposkopinin ertelenmesine izin verildiğinden, her kolposkopik incelemede CIN2+ 'yi etkin bir şekilde dışlamak için yeterli biyopsi elde etmek çok önemlidir. Hedefsiz biyopsilere karşıt görüşler, HSIL 'den daha düşük sitoloji, HPV 16/18 negatif ve normal kolposkopik izlenime sahip en az riskli hastalarda % 1- 7 okült CIN 2+ ve % 1'den az CIN 3+ riski olmasına dayanmaktadır.

Endoservikal küretaj (ECC), gebe olmayan hastalarda kolposkopinin yetersiz olduğu, herhangi bir lezyon tanımlanamayıp en düşük risk kriterlerini karşılamayan hastalarda tercih edilir ve lezyon izlendiğinde de yapılması kabul edilebilir.

Kolposkopi Eşiği için İstisnalar

Kılavuz: HPV sonucundan bağımsız **ASC-H** için kolposkopi önerilmektedir (AII).

Gerekçe: KPNC verilerinde, *HPV(-) ASC-H* ve *HPV(+)* *ASC-H* çok farklı CIN 3+ oranlarına sahipti, ancak benzer kanser oranlarına sahipti. HPV(+) ASC-H için anlık CIN 3+ riski % 26 ve kanser riski % 0.92 iken, HPV(-) ASC-H için anlık CIN 3+ riski % 3.4, ancak anlık kanser riski %0,69'dir. ASC-H için CIN3+ riskine göre kanser riski orantısız yüksek olduğu için 2012 kılavuzundaki öneriler aynen korunmuş ve HPV'den bağımsız tüm hastalara kolposkopi önerilmiştir.

Kılavuz: **HPV 18 pozitifliğinde** sitoloji NILM olsa bile kolposkopi önerilmektedir (AII). (HPV 16 pozitif NILM için de kolposkopi önerildiğini hatırlatalım)

Gerekçe: *HPV 18(+)* *NILM*, kolposkopi için Klinik Eylem Eşik değerinden daha az, % 3.0 anlık CIN 3+ riskine sahiptir. Bununla birlikte, HPV 18(+) NILM'in, diğer sonuçlarla karşılaştırıldığında orantısız olarak yüksek bir kanser riski vardı: anlık % 0.2 ve 5 yıllık % 0,56. Bu, HPV 18 ile ilişkili CIN 3 veya AIS'in teşhis edilmesinin zor olabileceğini ve / veya prekanseröz lezyonun kansere hızla ilerlemeye daha meyilli olabileceğini düşündürmektedir.

Kılavuz: **2 ardışık yetersiz tarama testinden** sonra kolposkopi yapılmalıdır (CIII).

Gerekçe: Yeni kanıt bulunamadığından 2012 kılavuzu korunmuştur.

HİSTOLOJİ SONUÇLARININ YÖNETİMİ

25 Yaş ve Üzeri Hastalarda Tedavi

25 yaş altında, HPV enfeksiyonu ve CIN 2'nin spontan gerileme oranlarının yüksek olması ve kanser insidansının düşük olması nedeniyle, tedavi kılavuzları 25 yaşından küçük veya 25 yaş ve üstü hastalar için ikiye ayrılmıştır. 25 yaş altı grup özel popülasyonlar başlığı altında anlatılacaktır. Histolojik HSIL (CIN2) ve altta yatan CIN3+ riskinin az olduğu HSIL veya ASC-H sonrası histolojik LSIL (CIN1) veya persistan histolojik LSIL (CIN1) durumlarında yönetime hastayla tartışarak karar vermek önemlidir.

Histolojik HSIL (Tanımlanmamış) Yönetimi

CIN 2 için anlamlı regresyon oranları nedeniyle, mevcut kılavuzlar CIN 2 ve CIN 3'e göre tedavi seçeneklerini alt gruplara ayırmaktadır. Yine de bazı patoloji raporları CIN bilgisi vermemiş olabilir.

Kılavuz: Histolojik HSIL ayrıntılı belirtilmemişse (örn, histolojik HSIL veya histolojik HSIL [CIN 2,3] olarak rapor edilir) tedavi tercih edilir (CIII) (**Şekil 7**).

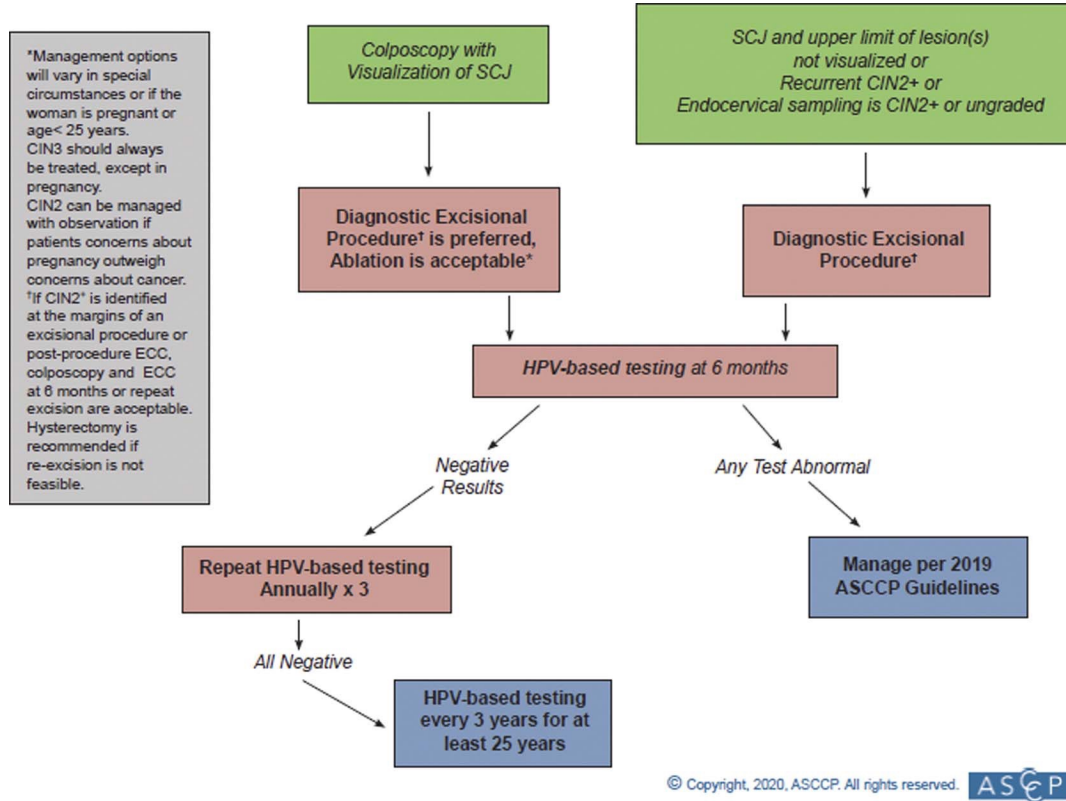
Gerekçe: CIN 3 doğrudan servikal kanser öncüsü olarak kabul edilir. CIN 3 dışlanamıyorsa, hastanın CIN 3 varmış gibi yönetilmesi tercih edilir. Bu koruyucu yaklaşım hastalar için en güvenli kabul edildi. Klinisyen patoloğa görüşüp ek rapor da talep edebilir.

Histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) Yönetimi

Kılavuz: Histolojik HSIL (CIN 3) tanısı konmuş gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilmektedir ve gözlem kabul edilemez (AII). Histolojik HSIL (CIN 2) olan ve gebe olmayanlarda, hastanın tedavinin gelecekteki gebelik üzerine etkisi ile ilgili kaygısı kanser kaygısından daha ağır olmadığı sürece, tedavi önerilmektedir (BII). Skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak izlenememiş ise veya endoservikal örnekleme yapılmış ve sonucu CIN 2+ veya grad belirtilmemiş ise gözlem kabul edilemez (EIII) (**Şekil 7**).

Gerekçe: CIN 3 için tedavi her zaman önerilir ve gebelik haricinde gözlem asla kabul edilemez. Tedavinin gelecekteki gebelik üzerine potansiyel etkilerinden endişe duyan hastalarda CIN 2 için gözlem kabul edilebilir.

Kılavuz: Histolojik HSIL tedavisi için eksizyonel tedavi tercih edilir, ablasyon ise kabul edilebilir bir seçenektir (BI). Klinik araştırma denemelerinin dışında, topikal ajanlar, terapötik aşılar ve diğer cerrahi olmayan terapiler histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) tedavisi için kabul edilemez (DIII). Tek başına histolojik HSIL (CIN2, CIN3 veya belirtilmemiş) primer tedavisi için histerektomi kabul edilemez (EII). Ablatif tedavi, özellikle kriyoterapi, şu durumlarda kabul edilemez: WHO tarafından tanımlandığı şekilde (a) lezyon kanala uzanıyorsa ve (b) lezyon ektoserviksın yüzey alanının %75'inden fazlasını kaplıyorsa veya kullanılan kriyo başlığının ötesine uzanıyorsa. Kriyoterapinin önerilmediği ek durumlar şöyledir: (a) skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak izlenememiş ise; (b) endoservikal kanal örneği CIN 2+ veya derecelendirilemeyen CIN olarak teşhis edilmiş ise; (c) CIN2 + tedavi öyküsünden sonra ise; (d) histolojik tanıyı doğrulamak için serviksten yetersiz biyopsiler alınmış ise; (e) kanserden şüpheleniliyorsa (EIII).

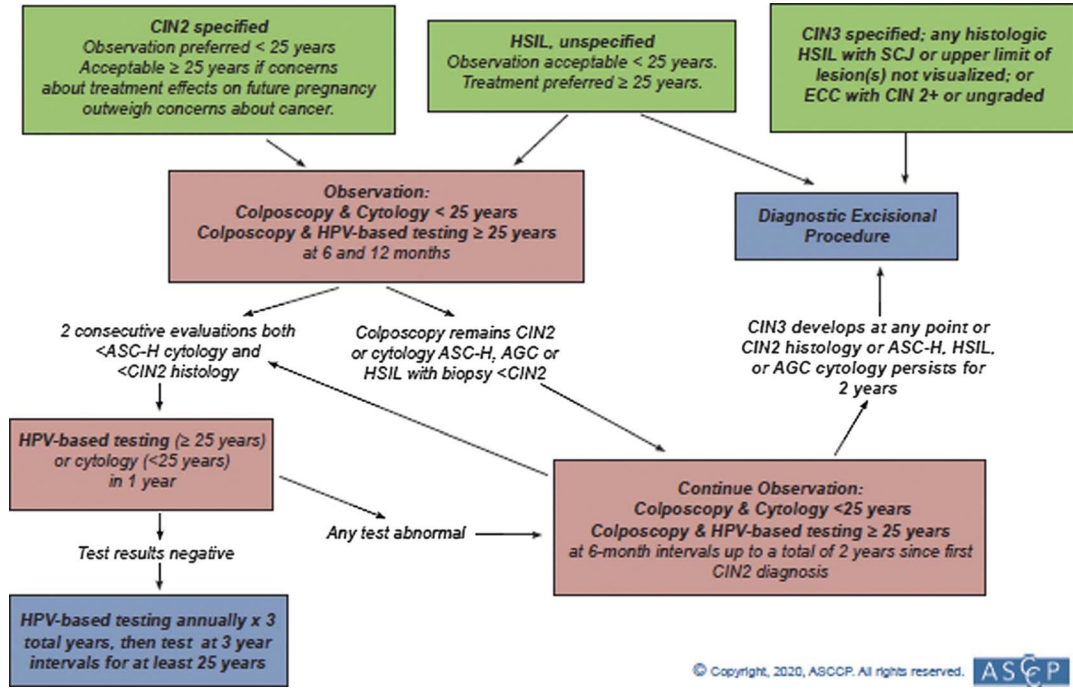


ŞEKİL 7. Bu şekil histolojik HSIL yönetiminde yer alan adımları açıklamaktadır.

Gerekeç: WHO, LEEP'in “mevcut ve erişilebilir olduğu yerlerde” kriyoterapiden ziyade LEEP'i önermektedir. 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. Soğuk bıçak konizasyonu, LEEP'den daha fazla ve LEEP ise kriyoterapiden daha fazla yan etkiye sebep olur. CIN tedavisi için cerrahi teknikleri karşılaştıran Cochrane derlemesinde, tedavi başarısızlığı veya morbidite açısından hiçbir tekniğin açıkça üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Lazer ablasyon diğer ablatif tekniklerden farklıdır ve deneyimli kişiler tarafından gerçekleştirildiğinde, ablasyon için diğer tüm kriterlerin karşılanması koşuluyla, büyük servikal lezyonların tedavisi veya lezyonun vajinaya uzanması durumu gibi özel durumlarda uygun olabilir.

Tedavinin Gelecekteki Gebelik Sonuçları Üzerine Potansiyel Etkisi Konusunda Kaygılı Olan Hastalarda CIN 2 Yönetimi

Klavuz: Histolojik HSIL (CIN 2) teşhisi konan hastaların, tedavinin gelecekteki gebeliğe etkilerine ilişkin endişeleri, kanserle ilgili endişelerinden daha ağır basarsa; skuamokolumnar bileşkenin görünür olması ve endoservikal örneklemede CIN 2+ veya derecelendirilmemiş CIN olmaması koşuluyla, gözlem veya tedavi kabul edilebilir seçeneklerdir (CII) (Şekil 8). Histolojik HSIL ,CIN 2 olarak belirtilemezse tedavi tercih edilir, ancak gözlem de kabul edilebilir(CII). 25 yaş ve üzerindeki hastalar için gözlem, 2 yıla kadar 6 ay aralıklarla kolposkopi ve HPV bazlı testleri içerir. Takip sırasında, 6 ay arayla 2 ardışık kontrolde, tüm değerlendirmeler CIN 2'den ve ASC-H'den daha az ise, sonraki kontrol ikinci değerlendirmeden 1 yıl sonra gerçekleştirilmeli ve HPV bazlı test kullanmalıdır. Yıllık 3 ardışık test sonucu negatif çıkarsa, uzun vadeli takibe devam edilir. 2 yıllık bir süre boyunca CIN 2 mevcut kalırsa tedavi önerilir (CII) (Şekil 8).



ŞEKİL 8. Bu şekil, gebelik üzerine endişeleri, kanserle ilgili endişelerinden daha ağır basan CIN2 hastalarının yönetimini açıklar. Gözlemin kabul edilebilir olduğu, 25 yaşından küçük kadınlarda ve tedavinin tercih edildiği 25 yaş ve üstü kadınlarda histolojik HSIL yönetimi de ele alınmaktadır.

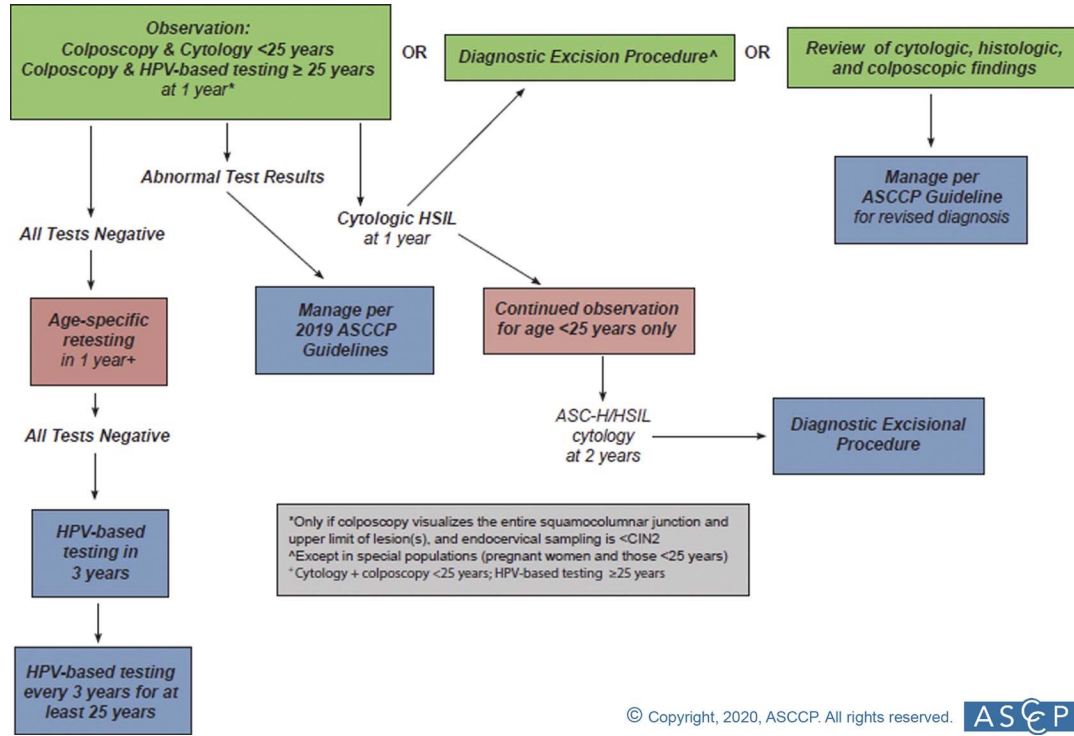
Gerekçe: Doğrudan bir kanser öncüsü olarak kabul edilen CIN 3'ün aksine, CIN 2 kayda değer bir gerileme oranına sahiptir. 1973-2016 arası yapılan çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi, konservatif bir şekilde yönetilen CIN 2 histolojilerinin, % 50'sinin gerilediğini, % 32'sinin devam ettiğini ve % 18'inin CIN 3+ seviyesine ilerlediğini göstermiştir. Çoğu gerileme özellikle ilk 12 ayda meydana gelirken, ilerleme oranları zamanla artmaya devam etmiştir. 30 yaş altındaki kadınlarda gerileme oranları daha yüksektir (% 60). KPNC'de yapılan yeni bir çalışmada, ortalama 48 ay boyunca 6 ay aralıklarla kolposkopi ve kotest ile takip edilen 2417 hastada benzer sonuçlar bulundu: % 50'si CIN 1 veya altına geriledi, ancak HPV pozitifliği sebat ettiği için olgular sıkı takipte kaldı, olguların % 30'u persiste ettiği veya ilerlediği için tedavi edildi ve % 20'si rutin taramaya geri döndü. KPNC kohortundaki altı hastada serviks kanseri gelişti, bunların yarısı kontrol muayenelerine düzenli gelmeyen uyumsuz hastalardı.

CIN 2 tedavisini erteleme ana gerekçesi, tedavinin obstetrik sonuçlara olası istenmeyen etkisidir; ancak bu riskin boyutu tartışılmaktadır. Tedavi edilmemiş CIN'li hastaların genel popülasyona göre erken doğum riskinin daha yüksek olduğu bulgusu, çalışmalarda net değildir. Birkaç çalışma, eksizyonun özellikle eksizyon derinliği arttıkça, artmış erken doğum riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmasına rağmen, diğerleri potansiyel eşlik eden faktörlerin düzeltilmesinden sonra böyle bir ilişki bulamamıştır. Ablatif tedavinin gebelik sonuçları üzerine çok az olumsuz etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı görülmektedir.

ASC-H veya HSIL Sitoloji Sonrası Histolojik LSIL (CIN 1) Yönetimi

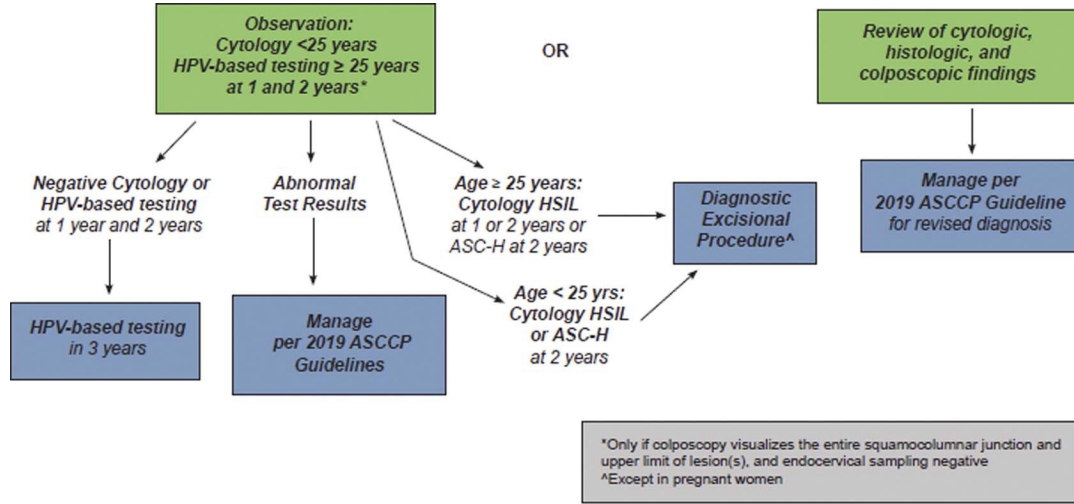
Kılavuz: ASC-H veya HSIL sitoloji sonucundan sonra histolojik olarak CIN 2+ tanımlanmadığında, sitoloji, histoloji ve kolposkopik bulguların tekrar gözden geçirilmesi kabul edilebilir. Revizyon sonrası yeni bir durum varsa, yönetim buna göre olmalıdır (CIII). CIN 2+ mevcut değilse, HSIL sitolojisi ASC-H sitolojisinden daha agresif bir şekilde

yönetilir. HSIL sitolojisi sonrası biyopsi sonucu histolojik LSIL (CIN 1) veya daha düşük gelmiş ise; hemen diyagnostik eksizyonel prosedür yapılabilir ya da ilk kolposkopik muayenede skuamokolumnar bileşke ve lezyonun üst sınırının tamamen izlenmesi ve alınmışsa endoservikal örneklemenin CIN 2'den daha az olması şartıyla, 1. yılda HPV bazlı test ve kolposkopi ile kontrol kabul edilebilir (BII). ASC-H için, kolposkopik inceleme ile skuamokolumnar bileşke ve lezyonun üst sınırı tam olarak izlenebiliyorsa ve eğer alınmışsa endoservikal örneklemenin negatif olması durumunda, 1. yılda HPV bazlı test ile kontrol yapılması önerilir; tanısal bir eksizyonel prosedür önerilmez (BII). Hem HSIL hem de ASC-H sitolojisi için gözlem seçilirse ve 1. yıl kontrolünde tüm testler negatif çıkarsa, 1 yıl sonra (ilk sitolojiden 2 yıl sonra) HPV bazlı testin tekrarlanması önerilir. Hem 1. hem de 2. yıl kontrolündeki tüm testler negatif çıkarsa, 3 yıl sonra HPV bazlı test ile tekrar test önerilir, ardından uzun süreli gözlem ile devam edilir. Gözlem süresi boyunca herhangi bir test anormal ise, tekrar kolposkopi önerilir ve biyopsi sonuçlarına göre yönetim önerilir. 1. veya 2. yıl kontrolünde sitolojik HSIL veya 2 yıllık kontrolünde devam eden ASC-H sonuçları olan hastalar için tanısal eksizyonel prosedür önerilir (CIII) (Şekil 9, 10).



ŞEKİL 9. Bu şekil, HSIL sitolojisi sonrası histolojik LSIL (CIN 1) yönetimini açıklamaktadır

Gerekçe: HSIL ve ASC-H sitolojisinden sonra histolojik LSIL (CIN 1) tanısı alan hastalarda sırasıyla % 3,9 ve % 1,4 1 yıllık CIN 3+ riski vardır. HSIL sitolojisi olan hastalarda kolposkopide CIN 2+ tespit edilememesi, okült karsinom olasılığı düşük olmasına rağmen, CIN 2+ lezyonunun dışlandığı anlamına gelmez. Sonuç olarak, HSIL sitolojisi olan ve hemen tanısal eksizyon yapılmayan hastalar için yakın takip gerekir. Kolposkopide servikte hiçbir lezyon izlenmezse, vajinal veya vulvar intraepitelyal neoplazi açısından vajina ve vulva incelenmelidir.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved. ASCCP

ŞEKİL 9. Bu şekil, ASC-H sitolojisi sonrası histolojik LSIL (CIN 1) yönetimini açıklamaktadır

En Az 2 Yıl Tekrarlayan Histolojik LSIL (CIN1)

Kılavuz: 25 yaş ve üzerinde, en az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilir (BII) ancak, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir (CIII). Tedavi seçilmiş ve skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonlar kolposkopide tamamen izlenmiş ise, eksizyon veya ablasyon kabul edilebilir (CII).

Gerekeçe: Histolojik LSIL (CIN 1), HPV enfeksiyonunun histolojik tezahürüdür. CIN 1, onkojenik (yüksek riskli) veya düşük riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkili olabilir. HPV 16 CIN3'e göre CIN1'de daha az saptanır. Histolojik LSIL (CIN 1) ve HPV (+) ASCUS ve sitolojik LSIL biyolojik olarak aynıdır ve bu nedenle benzer şekilde yönetilmelidir. Özellikle genç hastalarda iyileşme oranları yüksektir. KPNC verileri, HPV(+) ASCUS veya LSIL'den sonra kolposkopi / biyopsiye en fazla CIN 1 bulunduğunda 5 yıllık CIN 3+ riskinin yaklaşık % 2 olduğunu göstermiştir. Verilere dayanarak ve tedavinin olası zararlarını göz önünde bulundurarak mevcut öneriler, en az 2 yıl ardışık kontrolde histolojik LSIL (CIN1) teşhis edilen hastalarda gözlemin devamını tercih etmektedir. Tedavi, hasta tercihinine göre ortak karar verildikten sonra kabul edilebilir bir seçenektir. Tahmin edilen anlık CIN3+ riski %25'lik tedavi eşliğinin altında olduğundan, bu özel bir durum olarak kabul edilmektedir.

AIS Yönetimi: Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin Önerileri

Jinekolojik Onkoloji Derneği, AIS yönetimine ilişkin kılavuzları yakın zamanda tamamladı; bu öneriler, 2019 ASCCP Risk Bazlı Yönetim Konsensusu tarafından benimsenmiştir ve aşağıda özetlenmiştir.

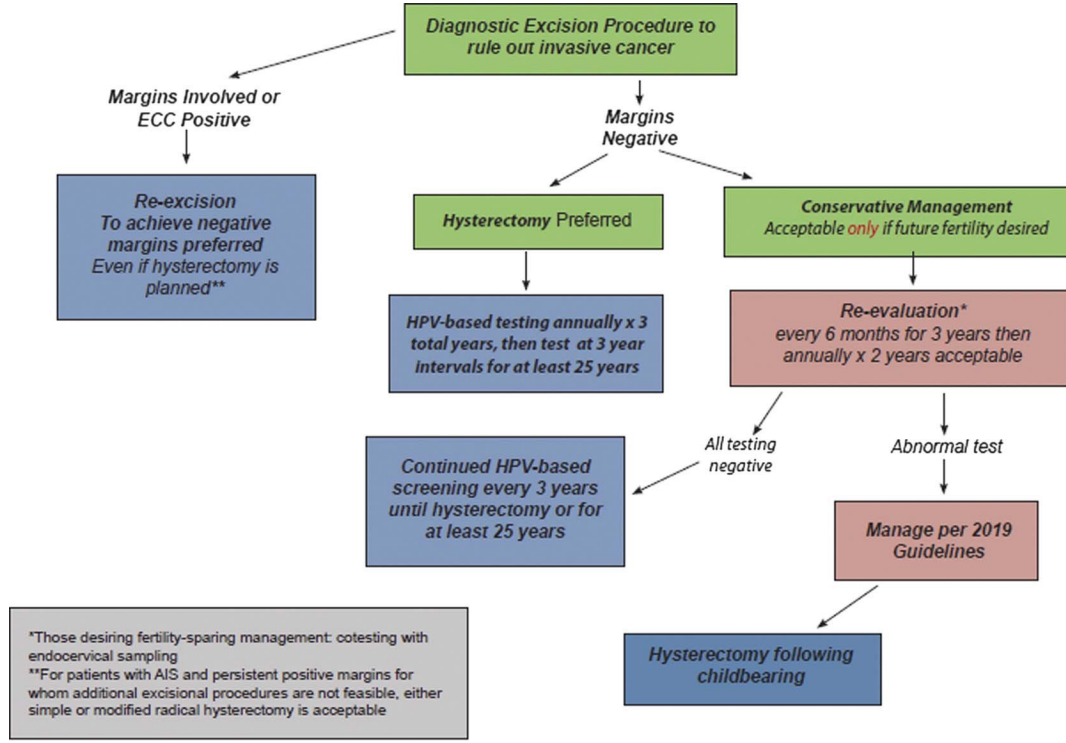
Kılavuz: Kesin histerektomi planlanmış olsa bile, invaziv adenokarsinomu dışlamak için servikal biyopsiye AIS tanısı alan tüm hastalara tanısal bir eksizyonel prosedür önerilir. Cerrahi sınırların doğru yorumlanmasını kolaylaştırmak için doku bir bütün halinde en iyi şekilde çıkarılmalıdır. LEEP yerine soğuk bıçak konizasyonu tercih edilmemesine rağmen, istenen numune uzunluğunu elde etmek için bir LEEP ardından, "şapka tepesi" halinde endoservikal eksizyon ile numunenin kasıtlı olarak kesilmesi kabul edilemez. En az 10 mm'lik bir eksizyonel doku uzunluğu tercih edilir, tedavinin gelecekteki gebelik üzerine etkisinden

endişe duymayan hastalarda 18 ila 20 mm'ye kadar çıkarılabilir. Bu boyutlar histerektomi planlanıp planlanmadığına bakılmaksızın tercih edilir.

İlk tanı prosedüründen sonra, histolojik AIS tanısı olan tüm hastalar için histerektomi tercih edilen tedavidir, ancak uygun şekilde seçilmiş hastalar için fertilite koruyucu tedavi kabul edilebilir. Eksizyonel örnekte sınır negatifliği olan AIS'li hastalar için basit histerektomi tercih edilir. Eksizyonel örnekte sınır pozitifliği olan AIS'li hastalarda histerektomi planlansa bile, negatif sınır elde etmek için önce re-eksizyon tercih edilir. Hala sınır pozitifliği olan ve ek eksizyonel işlem yapılamayacak AIS'li hastalarda basit veya modifiye radikal histerektomi kabul edilebilir.

Gebelik istemi olan üreme çağındaki hastalar için, eksizyonel örnekte sınırların negatif olması ve hastanın takip için istekli ve buna uyabilmesi koşuluyla, fertilite koruyucu tedavi kabul edilebilir. Maksimal eksizyonel girişimlerden sonra negatif sınırlar elde edilemezse, fertilite koruyucu tedavi önerilmez. Fertilite koruyucu yönetim uygulanan hastalar için, en az 3 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonra en az 2 yıl boyunca veya histerektomi yapıldıktan sonra yılda bir kotest ve endoservikal örnekleme ile gözlem önerilir. 5 yıl boyunca sürekli olarak negatif test ve endoservikal örnekleme sonuçları olan hastalar için, takibin altıncı yılından başlayarak kontrol aralığının her 3 yılda bir olacak şekilde uzatılması kabul edilebilir. Küçük retrospektif çalışmalar, HPV test sonuçlarının tekrarlayan hastalıklar için en iyi prediktör olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, sürekli olarak negatif kotest ve endoservikal örnekleme sonuçlarına sahip hastalar için, çocuk doğurduktan sonra da gözlem kabul edilebilir. Takip sırasında pozitif HPV testi sonuçları veya anormal sitoloji / histoloji sonuçları olan hastalar için, çocuk doğduktan sonra histerektomi tercih edilir (**Şekil 11**).

Gerekeçe: AIS için çeşitli nedenlerle histerektomi önerilmektedir. AIS sıklıkla endoservikal kanal içinde yer alır ve kolposkopik değişiklikler minimal olabilir; bu nedenle, servikal eksizyonel numune için gerekli uzunluğun belirlenmesi zor olabilir. AIS'in multifokal olma riski de daha yüksektir, bu nedenle eksizyonel doku örneğindeki negatif sınırlar, hastalığın tam olarak çıkarılmasını garanti etmez. Biyopside histolojik AIS varsa, invaziv kanser tanısı AIS eksizyonel prosedür olmadan dışlanamaz. Son olarak, skuamöz hücreli kanser öncüllerinin (örn, CIN 3) artan tanı ve tedavisi, invaziv skuamöz hücreli karsinom insidansında azalma ile ilişkili olmasına rağmen, aynı AIS için gösterilmemiştir. Gebelik istemi olan hastalar için, eksizyonel prosedürden sonra gözlem bir seçenektir; ancak bu durum, sınırlar negatif olsa bile % 10'dan daha az tekrarlayan AIS riski ve az da olsa invaziv kanser riski taşır. Hem sınır durumu hem de eksizyonel prosedür sırasında alınan endoservikal örnekleme, histerektomi materyalindeki rezidüel hastalık ve invaziv kanser riskini öngörmektedir. Tedaviden sonra ise, HPV test sonuçları tekrarlayan AIS için en güçlü prediktördür.



ŞEKİL 11. Bu şekil, AIS yönetimini anlatmaktadır. Bu yönetim algoritması Jinekolojik Onkoloji Derneği tarafından geliştirilmiş ve ASCCP Risk Bazlı Yönetim Konsensusu tarafından onaylanmıştır.

ANORMAL SONUÇLAR SONRASI TAKİP

Anormal Sonuçları Yönetirken Belirli Test ve Test Aralıkları için Kılavuz

Kılavuz: 25 yaş ve üstü hastalar için anormal serviks kanseri tarama testi, kolposkopik biyopsi sonuçlarından veya histolojik HSIL tedavisinden sonra, tek başına HPV testi veya kotest ile takip tercih edilir (AI). Tek başına servikal sitoloji ile takip, yalnızca HPV veya kotest yapılmıyorsa kabul edilebilir (CIII) HPV/kotest ile yıllık kontrol önerilen durumda sitoloji ile 6 ay arayla; HPV/kotest ile 3 yılda 1 önerilen durumda ise sitolojiyle yıllık kontrol önerilir (AII). 25 yaş altında sitoloji , 25 yaş ve üzerinde HPV bazlı test kullanılmalıdır (AII).

Gerekçe: HPV/ kotest, hem kolposkopi sonrası hem de tedavi sonrası gözlemde CIN 2+ tespitinde tek başına sitolojiden daha hassastır. Bu nedenle, aynı duyarlılığa ulaşabilmesi için sitoloji ile takip aralığı, HPV/kotest ile önerilen takip aralığından daha kısa olmalıdır.

Histolojik HSIL Tedavi Sonrası Kısa Dönem Takip

Kılavuz: Tedaviden sonra, çıkarılan dokunun sınır durumuna bakılmaksızın 6. ayda HPV bazlı test tercih edilir (BII) (Şekil 7). HPV bazlı testler pozitifse, kolposkopi ve uygun biyopsiler yapılmalıdır (AII). Kolposkopi ve ECC ile 6. ayda kontrol de kabul edilebilir bir seçenektir (BIII). Eksizyonel işlem sırasında uygulanan ECC veya sınırlar CIN 2+ için pozitif olduğunda, tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerine etkisinden endişe duymayan 25 yaş veya üzerindeki hastalarda tekrar eksizyon veya gözlem kabul edilebilir. Gözlem için 6. ayda HPV bazlı test tercih edilir; 6. ayda kolposkopi ve ECC yapılması da kabul edilebilir. 25 yaşından küçük veya tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisinden endişe duyan hastalar için gözlem önerilir. Eksizyonel tedaviden sonra tekrarlayan histolojik

HSIL (CIN 2+) gelişirse ve tekrar eksizyon mümkün değil ya da istenmiyorsa histerektomi önerilir (**Şekil 7**).

Gerekçe: Eksizyonel tedaviden sonra persiste eden veya tekrarlayan histolojik HSIL (CIN 2+) rölatif riskinin, negatif sınırlı olgulara kıyasla pozitif sınırlı olgularda neredeyse 5 kat daha yüksek olmasına rağmen (RR = 4.8; % 95 CI = 3.2-7.2), persiste eden / rekürren prekanserinde sadece % 56'sı (% 95 CI, % 49-66) pozitif sınırlarla açıklanabildi. HPV bazlı testin, persiste eden/ rekürren histolojik HSIL'i (CIN 2+) tahmin etme yeteneği % 91'dir (% 95 CI =% 82-% 96). Bu oran pozitif ve negatif sınırlı hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermez. Pozitif sınırlı eksizyondan sonra persiste eden/ rekürren histolojik HSIL (CIN 2+) mutlak riski % 17'dir (% 95 CI = % 13–22). Bu durumda yaş, histolojik HSIL / HPV enfeksiyonunun sonradan geçme ihtimali, tedavinin gelecekteki gebelik üzerine etkisine ilişkin endişeleri ve takip önerilerine uyma becerisi dikkate alındıktan ve uygun danışmanlıktan sonra, test tekrar edilmeksizin eksizyonel tedavinin tekrarlanması bazı hastalar için kabul edilebilir.

Yüksek Grade'li Histoloji/Sitolojinin Tedavi Sonrası Uzun Dönem Takibi

Kılavuz: Histolojik veya sitolojik HSIL tedavisi gören hastalarda, 6. aydaki ilk HPV bazlı testten sonra, 3 ardışık negatif test elde edilene kadar yıllık HPV/ kotest tercih edilir (AII). Yüksek grade'li histoloji (histolojik HSIL, CIN 2, CIN 3 veya AIS) veya yüksek dereceli sitoloji (HSIL veya kalıcı ASC-H) tedavisini takiben ilk yoğun takip döneminden sonra, hasta 65 yaşın üzerinde olsa bile 3 yıllık kontrollerin devamı önerilmektedir (BII). Tedavi edilmiş yüksek grade'li histoloji/ sitoloji öyküsü olan hastalar 65 yaşına geldiğinde, ilk 25 yıllık gözlem dönemini tamamlamışlarsa, 3 yıllık aralıklarla devam eden kontrol kabul edilebilir ve hasta sağlıklı olduğu sürece devam edebilir (BIII). Hastanın sınırlı yaşam beklentisi varsa taramanın sonlandırılması önerilir. Histoloji veya sitolojide bulunan en yüksek grade'li anormalliğe göre yönetim önerilir.

Gerekçe: KPNC verilerine göre, CIN 3 tedavisi sonrası 1, 2 ve 3 negatif kotest / HPV testleri için 5 yıllık CIN 3+ riskleri sırasıyla % 1.7 / % 2.0, % 0.68 / % 0.91 ve % 0.35 / % 0.44 idi. Bu risk değerlerine göre 3 ardışık test negatif olana kadar yıllık HPV bazlı test önerilir. Buna göre, üçüncü negatif HPV bazlı testten sonra bile, 5 yıllık CIN 3+ riskinin rutin 5 yıllık HPV bazlı taramaya dönüş için eşik % 0.15 değerinin üzerinde kaldığı görülmektedir. Uzun süreli popülasyon çalışmaları, histolojik HSIL tedavisinden sonra serviks kanseri riskinde kalıcı iki kat artış gösterdiğini desteklemektedir. Bu risk en az 25 yıl devam eder ve 50 yaş üzerindeki hastalarda artmış gibi görünür.

Histolojik/ Sitolojik Yüksek Grade'li Patoloji Kanıtı Olmayan Düşük Dereceli Sitoloji (HPV(+)) NILM, ASCUS veya LSIL) veya Histolojik LSIL (CIN 1) Patolojilerinden Sonra Uzun Dönem Takip

Kılavuz: Bu hastaların, mevcut verileri kullanılarak bulunan risk tahminine göre takibi önerilir (CIII). Uzun dönem takiple ilgili iki yaygın senaryodan ilki olan *HPV (+) NILM* durumunda, 3 kez negatif kotest sonrası tahmini 5 yıllık CIN 3+ riski % 0,17'dir (% 95 CI =% 0,14 -% 0,44), bu nedenle 3 yıl aralarla teste devam edilmesi önerilir. İkincisi, düşük dereceli anormallikleri olup, kolposkopi ile CIN2 + bulunmayan ve takiben 3 kez negatif kotest sonrası tahmini 5 yıllık CIN3 + riski % 0,03'tür (% 95 CI =% 0,0–0,19) ve bu nedenle 5 yıllık kontrollere dönüş için uygundur. Daha fazla senaryo için 5 yıllık CIN+3 risklerini yazının sonunda bulabilirsiniz.

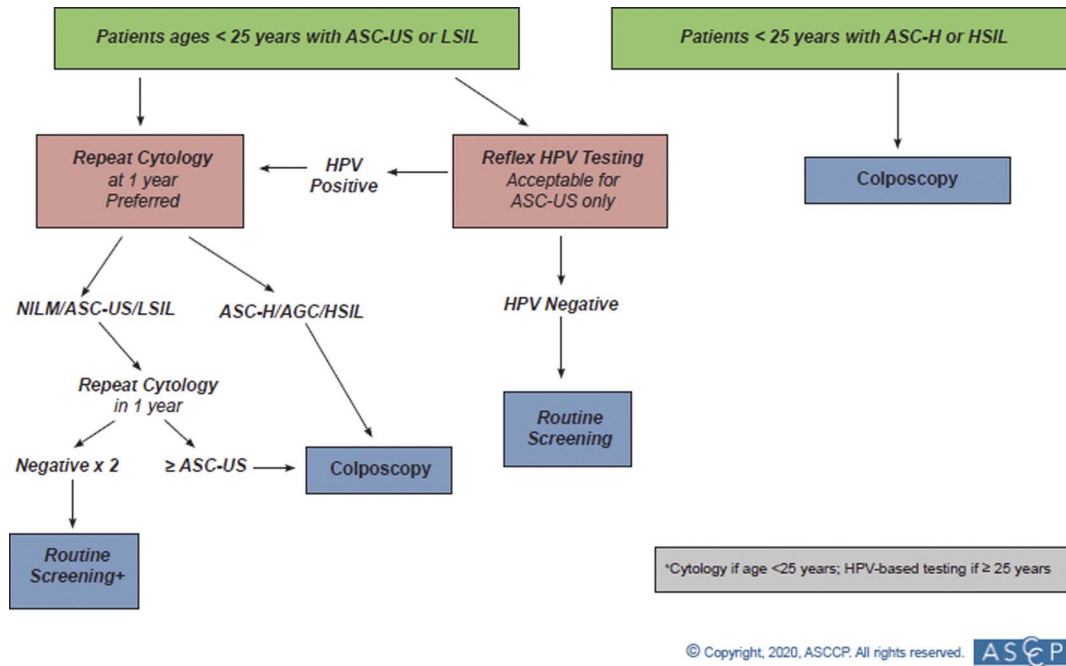
ÖZEL DURUMLAR

25 Yaş Altı Hastaların Yönetimi

2012 kılavuzundaki 21-24 yaş bölümü, 25 yaş altı hasta grubu olarak değiştirildi.

Anormal bir tarama testi sonucundan sonra ilk yönetim. Kılavuz: *LSIL, ASCUS HPV (+) veya HPV olmaksızın ASCUS* gibi düşük dereceli sitoloji tarama sonuçları olan 25 yaşından küçük hastalarda, ilk anormal sonuçtan sonra 1 ve 2 yıl sonra tek başına sitoloji tekrarı önerilir (BII). Herhangi bir noktada yüksek grade'li sitoloji bulunursa (HSIL, ASC-H, AGC, AIS) veya düşük dereceli sitoloji 2 yıl devam ederse kolposkopi önerilir (BII). ASCUS için refleks HPV testi yapılmış ve sonuç negatifse, sitolojinin 3 yıl içinde tekrarlanması önerilir (BII). Arka arkaya 2 negatif sitoloji sonucundan sonra, rutin yaşa dayalı taramaya dönülmesi önerilir (BII). Kolposkopi yapılmış ve sonuç CIN 2'den azsa (yani histolojik LSIL [CIN 1] veya daha azsa), sitolojiyi 1. yılda tekrarlayın (BII) ve aşağıdaki gibi yönetin (örn, ASCUS / LSIL için sitoloji tekrarı, ASC-H veya üstü için kolposkopi). (Şekil 12,13)

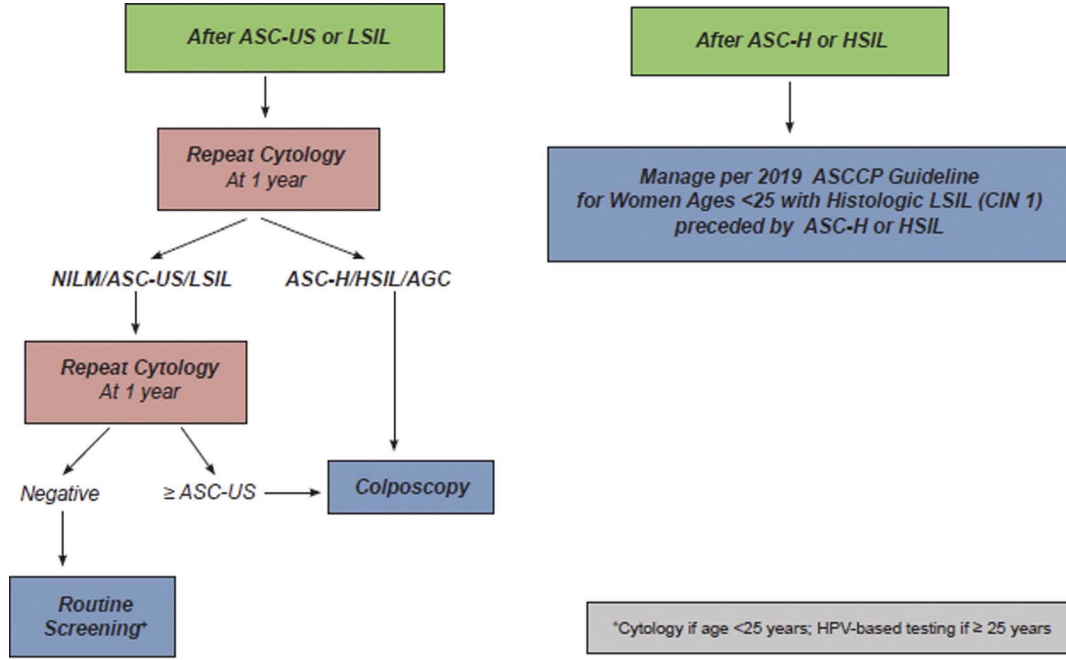
Gerekçe: Aşılamanın bu popülasyonda CIN3+ riskini hızla değiştirmesi nedeniyle doğru risk tahmini yapılamaması ve bu yaş grubunda yüksek regresyon oranları ve kansere hızlı progresyon ihtimalinin düşük olması nedeniyle, 2012 kılavuzunun konservatif yönetimi aynen korunmuştur.



ŞEKİL 12. Bu şekil, 25 yaş altı hastalarda sitolojik patolojilerin yönetimini anlatmaktadır.

25 yaş altında ASC-H ve HSIL sitoloji yönetimi. Kılavuz: Bu hastalar için kolposkopi önerilir (AII). Histolojik doğrulama olmaksızın hemen tedavi önerilmemektedir (Şekil 13).

Gerekçe: Bu yaş grubunda CIN3+ prevalansı düşük olsa da, bu sitoloji için CIN3+ riski yüksektir. Bu nedenle kolposkopi önerilmektedir.



© Copyright, 2020, ASCCP. All rights reserved. ASCCP

ŞEKİL 13. Bu şekil, 25 yaş altı hastalarda histolojik LSIL (CIN1) yönetimini anlatmaktadır.

25 yaş altında ASC-H ve HSIL sitoloji sonrası CIN2'den düşük histoloji yönetimi. Kılavuz: Daha önce ASC-H veya HSIL sitolojisi olan ve skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonların üst sınırının izlendiği kolposkopi sonucunun CIN 1 veya daha az, endoservikal örneklemesi CIN2'den az gelen ve histoloji/sitolojinin gözden geçirilmesiyle tanının değişmediği, 25 yaşından küçük hastalar için gözlem önerilir, tanısal eksizyonel prosedür önerilmez. HSIL sitolojisi olanlara 1. ve 2. yılda kolposkopi ve sitoloji ile gözlem yapılması önerilir. ASC-H sitolojisine sahip olanlar içinde 1. ve 2. yılda sitoloji önerilir; ASCUS veya üstü sonuç gelirse kolposkopi önerilir. Histolojik HSIL olmaksızın yüksek dereceli bir sitolojik anormallik (HSIL, ASC-H) 2 yıl devam ederse, tanısal eksizyonel prosedür önerilir (hasta gebe değilse). Skuamokolumnar bileşke veya tüm lezyonların üst sınırı tam olarak görüntülenemediğinde tanısal eksizyonel prosedür önerilir (Şekil 9, 10).

Gerekçe: Bu durum nadirdir ve KPNC popülasyonunda iyi temsil edilmemiştir.

25 yaş altında histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) yönetimi. Kılavuz: Histolojik HSIL (CIN3) ise tedavi önerilir, gözlem kabul edilemez (EII). Histolojik HSIL (CIN2) ise gözlem tercih edilir, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir (BII). CIN 2 veya 3 şeklinde verifiye edilmemiş histolojik HSIL için ise, gözlem ya da tedavi kabul edilebilir. Gözlem 6 ay arayla kolposkopi ve sitolojiyi kapsamaktadır. Histolojik HSIL takibi sırasında, tüm sitoloji sonuçları ASC-H'den azsa ve histoloji sonuçları 6. ve 12. ayda CIN 2'den az ise, sonraki kontrol ikinci değerlendirilmeden 1 yıl sonra yapılmalıdır. CIN 2 veya tanımlanmamış histolojik HSIL, 2 yıl boyunca devam ederse tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyon (lar) tam olarak izlenemediğinde eksizyonel tedavi önerilir (Şekil 8).

Gerekçe: 25 yaş altı hastalarda HPV enfeksiyonlarının prevalansının yüksek olmasına rağmen yüksek grade'li histolojik lezyon (özellikle CIN 2) olsa bile serviks kanseri nadirdir. Ancak CIN3 doğrudan kanser prekürsörüdür ve her yaşta tedavi edilmelidir.

Gebelikte Yönetim

Kılavuz: Gebelikte takip ve kolposkopi için, gebe olmayan hastalarda belirlenen aynı Klinik Eylem Eşik değerlerini kullanarak, anormal tarama sonuçlarının yönetimi önerilir (CIII). Gebelikte endoservikal küretaj, endometrial biyopsi ve hızlandırılmış tedavi kabul edilemez (EIII). Tanısal eksizyonel girişim veya tekrar biyopsi yalnızca sitoloji, kolposkopi veya histoloji sonucunda kanserden şüpheleniliyorsa önerilir (BII). Gebelik sırasında ilk kolposkopi muayenede histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) teşhis edilirse, 12-24 haftada bir kontrol kolposkopi ve test (yaşa bağlı sitoloji / HPV) yapılması tercih edilir, ancak kolposkopinin doğum sonrası döneme ertelenmesi de kabul edilebilir(BII). İnvazyondan şüpheleniliyorsa veya lezyonun görünümü kötüleşiyorsa tekrar biyopsi yapılması önerilir (BII). Hamilelik sırasında histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) tedavisi önerilmez (DII). Gebelik sırasında AIS teşhisi konulursa, bir jinekolojik onkologa sevk tercih edilir, ancak AIS'in kolposkopik tanı ve tedavisinde uzman bir jinekolog tarafından yapılması da kabul edilebilir (CIII).

Gebelikten sonra, doğumdan en erken 4 hafta sonra kolposkopi önerilir (BII). Gebelik sırasında histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) tanısı almış hastalarda, doğum sonrası kolposkopide bir lezyon tespit edilirse, eksizyonel bir tedavi prosedürü veya tam bir tanısal değerlendirme (servikal sitoloji, HPV ve biyopsi) kabul edilebilir (BII). Kolposkopide lezyon yoksa, tam bir tanısal değerlendirme önerilir; hızlandırılmış tedavi önerilmemektedir (BII).

Gerekçe: Gebelikte lezyonların kansere ilerleme oranının farklı olduğu düşünülmemektedir. Gebe hastalarda prekanser riskinin arttığı bilinmemekle birlikte, servikal hiperemi ve diğer fizyolojik gebelik değişiklikleri prekanser ve kanser saptama olasılığını etkileyebilir. Kolposkopinin deneyimli bir doktor tarafından yapılması tercih edilir. Genel olarak gebelikte ilgili veriler sınırlıdır ve hem gebeyi hem de fetüsü hesaba katarak ortak karara varma, yönetim için kritik öneme sahiptir.

İmmüsuprese Hastaların Yönetimi

İmmün sistemi baskılanmış hastalar arasında HIV(+), solid organ nakli veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu olanların yanı sıra, immünosupresif tedavi gerektiren sistemik lupus eritematozis ve enflamatuvar bağırsak hastalığı veya romatolojik hastalığı olanlar yer alır. HIV(+) için prospektif çalışmalar dahil olmak üzere giderek artan sayıda veri var iken, diğer durumlar için yetersiz veri bulunmakla birlikte; HIV(+) hastalar için oluşturulan benzer yönetim rehberi hepsi için kullanılmaktadır. Tarama, ilk cinsel ilişkiye girdikten sonraki 1 yıl içinde başlamalı ve hastanın yaşamı boyunca devam etmelidir: 3 yıl boyunca yılda bir, sonra 30 yaşına kadar her 3 yılda bir sadece sitoloji ile ve 30 yaşından sonra 3 yılda bir tek başına sitoloji / kotest ile devam edilmelidir.

Kılavuz: Herhangi bir yaşta immüsuprese hastalarda, HPV(+) ASCUS veya daha yüksek sitoloji sonuçlarının tümü için kolposkopiye sevk edilmesi önerilir. ASCUS sonucunda HPV testi yapılmaz ise, sitolojinin 6-12. ayda tekrarlanması ve sonuç ASCUS veya üstü gelirse kolposkopi yapılması önerilir. LSIL veya daha kötü tüm sitoloji sonuçları için (ASC-H, AGC, AIS ve HSIL dahil), HPV test sonucuna bakılmaksızın kolposkopiye sevk edilmesi önerilir.

Gerekçe: HIV (+) bireyler arasında düşük dereceli sitolojik patolojilerde bile yüksek CIN 3+ riski olması nedeniyle, HPV(+) ASCUS için kolposkopiye sevk önerilir. Perinatal dönemde HIV almış adölesanlar için prospektif veriler mevcut değildir, ancak perinatal olarak enfekte

olan adölesanların % 30 kadarının ilk servikal sitolojilerinde ASCUS veya daha fazlası mevcuttu. Otuz yaşından önce göreceli olarak yüksek HPV prevalansı nedeniyle, 30 yaşın altındaki HIV'li hastalarda HPV testi önerilmez.

Histerektomi Sonrası Yönetim

Kılavuz: Tedavi için histerektomi yapılırsa, hastalar uzun dönem takibe girmeden önce arka arkaya 3 kez yıllık HPV bazlı test yaptırmalıdır. Histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) veya AIS tedavisinden sonra uzun dönem takip, hastanın tedavi için veya takip sırasında herhangi bir nedenle histerektomi olduğu fark etmeksizin, 25 yıl boyunca 3 yıl aralarla HPV bazlı test ile yapılır(CIII). Histerektomi olmuş, ancak önceki 25 yıl içinde daha önce CIN 2+ tanısı olmayan veya 25 yıllık takip süresini tamamlamış hastalar için tarama genellikle önerilmez. Ancak bir şekilde tarama yapılmış ve sonuç anormal gelmişse kılavuza göre yönetilmelidir (BII).

Gerekçe: Histolojik HSIL tedavisi için histerektomi yapılan hastalarda, yüksek grade'li vajinal intraepitelyal neoplazi riski yüksektir. HPV testi vajinal örnekler için FDA onaylı olmamasına rağmen, histolojik HSIL için histerektomi tedavisinden sonra HPV bazlı testin hassasiyeti tek başına sitolojiden üstün görünmektedir. Benign hastalık için histerektomi yapılmış ve sitoloji ve / veya HPV testi ile taranan hastalardan *ASCUS HPV(+)* ve *LSIL* sitolojisi olanlara 12 ay sonra kontrol önerilmeli, sadece yüksek dereceli sitolojisi olanlar (HSIL , ASC-H, AGC) hemen vajinal kolposkopiye yönlendirilmelidir.

Anormal Tarama Öyküsü Olan 65 Yaş Üstü Hastaların Yönetimi

Kılavuz: 65 yaş üzerindeki hastalara HPV testi, kotest veya sitoloji yapılmışsa, 25-65 yaş arasındaki hastalar için geçerli olan kılavuza göre yönetim önerilir (CII). Anormal tarama sonucu veya prekanser lezyon tedavisi sonrası takip önerilen durumda, hastanın sağlık durumu iyi ise ve test uygulanabilirse takiplerin sonlandırılması kabul edilemez(DII). Sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar için takip sonlandırılması önerilir (EIII).

Gerekçe: 65 yaş üstü hastalarda tarama için ulusal kılavuzlara uyulmalıdır. Serviks kanserlerinin yaklaşık % 20'si 65 yaşın üzerindeki hastalarda ortaya çıkar. Sitoloji, HPV testi ve kolposkopinin duyarlılığı, premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre daha yüksek görünse de; kanıtlar 65 yaşın üzerindeki hastalarda taramanın serviks kanseri gelişimi riskinde düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Uygun taranmış ve 65 yaşa gelmiş hastalarda rutin taramanın kesilmesi önerildiğinden, yaşlı hastalarda spesifik tarama testi sonuçlarının prognostik değeri ile ilgili veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, kanser oranları 65 yaş üzerinde kayda değer olduğundan ve mamografi, meme biyopsisi ve kolonoskopi gibi kanser tarama prosedürleri 65 yaş üzerinde önerildiğinden, anormal sonuçları olan ancak sınırlı yaşam beklentisi olmayan yaşlı bireyleri değerlendirmede, 25-65 yaş arası hastalar için olan kılavuzların kullanılmasında fikir birliğine varılmıştır. Uygun örnek almak için sınırlı süre (3 hafta) vajinal östrojen kullanılabilir.

GÜNCEL KONULAR VE GELECEK

Adölesan dönemde (genellikle 18 yaşından önce) HPV aşılmasının, HPV 16/18 enfeksiyonları ve ilişkili histolojik HSIL riskini azalttığı görülmektedir. Bununla birlikte, HPV aşı durumu kılavuzların bu revizyonundan çıkarılmıştır çünkü: (a) yönetim kılavuzları 25 yaşından küçüklerde zaten çok konservatiftir, (b) zamanında HPV aşılmasının yapıldığı

25-29 yaş bireylerin sayısı, şu anda sürü bağışıklığı için gerekli olan miktardan daha düşüktür, bu nedenle bir bütün olarak bu popülasyon için önerilerin değişmesi henüz sağlanamamıştır, (c) aşırıya başlama yaşı ve alınan doz sayısına bağlı olarak kişiye özel önerilerde bulunmak Birleşik Devletler'de kapsamlı, eyalete dayalı aşılamaya kayıtlarının olmaması nedeniyle pratik değildir.

Aşılanan adölesanlar tarama yaşına ulaştıkça HPV enfeksiyonunun genel popülasyon prevalansında, özellikle HPV 16/18 genotiplerinde düşüş beklenmektedir. Bu yazıda ana hatları verilen yönergeler, HPV aşılması nedeniyle onkojenik HPV yaygınlığındaki düşüşün yanı sıra, yeni tarama ve yönetim teknolojilerine de uyum sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Tarama testi sonuçlarıyla ilişkili CIN 3+ risklerine ilişkin veriler, zamanında aşılanmış 25-29 yaşları arasındaki bireyler için kullanılabilir hale geldikçe, bu popülasyon düzeyindeki HPV enfeksiyonlarının prevalansındaki düşüşün, bu yaş grubu için yönetim önerilerini yakın gelecekte etkileyeceği tahmin ediliyor. Ek olarak, pazara giren yeni teknolojiler, CIN 3+ tanı ve yönetimini geliştirmedeki yararları açısından değerlendirilecektir.

RİSK TABLOLARI

Tablo 1A

History	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-year risk, %	Recommended Management	Recommendation confidence score, %
Unknown	HPV-negative	NILM	1,388,153	90	1,246	0.00	0.12	5-y follow-up	100
Unknown	HPV-negative	ASC-US	25,331	1.6	83	0.04	0.40	3-y follow-up	100
Unknown	HPV-negative	LSIL	3,300	0.21	47	1.1	2.0	1-y follow-up	100
Unknown	HPV-negative	ASC-H	791	0.05	26	3.4	3.8	Colposcopy ^a	Special situation
Unknown	HPV-negative	AGC	2,275	0.15	27	1.1	1.5	Colposcopy ^a	Special situation
Unknown	HPV-negative	HSIL+	183	0.01	43	25	27	Colposcopy/treatment	53
Unknown	HPV-negative	ALL ^b	1,420,033	92	1,472	0.01	0.14	5-y follow-up	95
Unknown	HPV-positive	NILM	63,541	4.1	1,798	2.1	4.8	1-y follow-up	100
Unknown	HPV-positive	ASC-US	30,506	2.0	1,378	4.4	7.3	Colposcopy	100
Unknown	HPV-positive	LSIL	23,659	1.5	1,008	4.3	6.9	Colposcopy	96
Unknown	HPV-positive	ASC-H	3,766	0.24	863	26	33	Colposcopy/treatment	82
Unknown	HPV-positive	AGC	977	0.06	254	26	35	Colposcopy/treatment ^a	80
Unknown	HPV-positive	HSIL+	3,980	0.26	1,700	49	53	Colposcopy/treatment	100
Unknown	HPV-positive	ALL ^b	126,429	8	7,001				
		Total ^c	1,546,462	100	8,473				

Tablo 1B

History	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-year risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
HPV-negative	HPV-negative	NILM	769,908	94	410	0.00	0.09	5-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-negative	ASC-US	14,372	1.8	43	0.01	0.36	3-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-negative	LSIL	1,553	0.19	9	0.44	0.79	1-y follow-up	82
HPV-negative	HPV-negative	ASC-H	558	0.07	16	2.8	3.3	Colposcopy	Special situation
HPV-negative	HPV-negative	AGC	1,518	0.19	11	0.78	0.88	Colposcopy	Special situation
HPV-negative	HPV-negative	HSIL+	64	0.01	8	14	14	Colposcopy	98
HPV-negative	HPV-negative	ALL ^a	787,973	96	497	0.01	0.10	5-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-positive	NILM	16,552	2.0	225	0.74	2.3	1-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-positive	ASC-US	7,794	0.95	189	2.0	3.8	1-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-positive	LSIL	5,990	0.73	143	2.1	3.8	1-y follow-up	100
HPV-negative	HPV-positive	ASC-H	633	0.08	77	14	18	Colposcopy	100
HPV-negative	HPV-positive	AGC	180	0.02	28	14	21	Colposcopy ^b	100
HPV-negative	HPV-positive	HSIL+	411	0.05	117	32	34	Colposcopy/treatment	100
		Total ^c	819,533	100	1,276				

Tablo 2A

History	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk (%)	Recommended management	Recommendation confidence score, %
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	NILM	13,918	82	14	0.00	0.14	5-y follow-up	58
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ASC-US	1,701	10	11	0.06	0.78	1-y follow-up	82
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	LSIL	193	1.1	5	2.4	3.1	1-y follow-up	80
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ASC-H	57	0.34	3	5.7	5.7	Colposcopy ^a	65
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	AGC	59	0.35	0	0.00	0.00	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	HSIL+	11	0.07	1	11	11	Colposcopy ^b	36
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ALL ^d	15,939	94	34	0.06	0.27		Special situation
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	NILM	392	2.3	6	0.96	2.4	1-y follow-up	97
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	ASC-US	288	1.7	13	2.1	6.6	1-y follow-up	97
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	LSIL	228	1.4	5	2.6	2.6	1-y follow-up	85
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	ASC-H	25	0.15	5	24	24	Colposcopy ^a	53
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	AGC	5	0.03	0	0.00	0.00	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	HSIL+	26	0.15	8	36	36	Colposcopy/treatment	86
		Total ^c	16,903	100	71				

Tablo 2B

history	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
HPV-negative LSIL	HPV-negative	NILM	1,547	70	3	0.00	0.40	3-y follow-up	57
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ASC-US	258	12	5	0.00	4.0	1-y follow-up	100
HPV-negative LSIL	HPV-negative	LSIL	133	6.0	2	0.00	4.4	1-y follow-up	96
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ASC-H	6	0.27	0	0.00	0.00	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-negative	AGC	5	0.23	0	0.00	0.00	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-negative	HSIL+	4	0.18	0	0.00	0.00	Colposcopy ^b	Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ALL ^d	1,953	88	10	0.00	1.1		Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-positive	NILM	71	3.2	4	0.00	8.6	1-y follow-up	97
HPV-negative LSIL	HPV-positive	ASC-US	88	4.0	5	5.3	6.9	Colposcopy	69
HPV-negative LSIL	HPV-positive	LSIL	87	3.9	5	7.9	7.9	Colposcopy	88
HPV-negative LSIL	HPV-positive	ASC-H	8	0.36	3	50	50	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-positive	AGC	1	0.05	0	0.00	0.00	Colposcopy ^a	Special situation
HPV-negative LSIL	HPV-positive	HSIL+	3	0.14	1	33	33	Colposcopy/treatment	Special situation
HPV-negative LSIL	Cotest negative ×2		693		1	0.00	0.27	3-y follow-up	52
		Total ^c	2,211	100	28				

Tablo 2C

History	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
HPV-positive NILM	HPV-negative	NILM	22,625	51	113	0.01	0.90	1-y follow-up	100
HPV-positive NILM	HPV-negative	ASC-US	585	1.3	11	0.35	2.6	1-y follow-up	100
HPV-positive NILM	HPV-negative	LSIL	114	0.26	2	2.3	2.3	1-y follow-up	71
HPV-positive NILM	HPV-negative	ASC-H	17	0.04	0	NA	NA	Colposcopy	Special situation
HPV-positive NILM	HPV-negative	AGC	41	0.09	3	8.3	8.3	Colposcopy ^a	83
HPV-positive NILM	HPV-negative	HSIL+	9	0.02	4	44	44	Colposcopy/treatment	71
HPV-positive NILM	HPV-negative	ALL ^b	23,391	53	133	0.06	0.99	1-y follow-up	100
HPV-positive NILM	HPV-positive	NILM	11,990	27	608	4.1	7.2	Colposcopy	60
HPV-positive NILM	HPV-positive	ASC-US	4,953	11	310	5.4	9.5	Colposcopy	100
HPV-positive NILM	HPV-positive	LSIL	2,733	6.2	153	5.0	8.5	Colposcopy	98
HPV-positive NILM	HPV-positive	ASC-H	654	1.5	134	22	29	Colposcopy	95
HPV-positive NILM	HPV-positive	AGC	204	0.46	67	33	40	Colposcopy ^a	99
HPV-positive NILM	HPV-positive	HSIL+	466	1.0	185	44	50	Colposcopy/treatment	100
HPV-positive NILM	Cotest negative ×2		10,522		16	0.0	0.29	3-y follow-up	84
HPV-positive NILM	Cotest negative ×3		5,457		5	0.0	0.17	3-y follow-up	56
	Total ^c		44,391	100	1,590				

Tablo 3

History: Precolposcopy test result	Colposcopic biopsy diagnosis	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ 1-y risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management
HPV-positive NILM ×2	<CIN 1	7,082	6.9	120	0.56	2.7	1-y follow-up
HPV-positive ASC-US	<CIN 1	15,601	15	251	0.49	3.2	1-y follow-up
HPV-positive LSIL	<CIN 1	7,129	6.9	94	0.59	2.1	1-y follow-up ^a (special situation)
ASC-H	<CIN 1	1,644	1.6	51	2.4	4.4	1-y follow-up ^a (special situation)
AGC	<CIN 1	3,213	3.1	55	1.2	1.6	1-y follow-up ^a (special situation)
HSIL+	<CIN 1	338	0.33	16	2.9	4.8	1-y follow-up ^a (special situation)
HPV-positive NILM ×2	CIN 1	5,732	5.6	102	0.74	2.8	1-y follow-up
HPV-positive ASC-US	CIN 1	20,131	20	296	0.53	2.6	1-y follow-up
HPV-positive LSIL	CIN 1	18,254	18	242	0.74	2.3	1-y follow-up
ASC-H	CIN 1	2,131	2.1	70	1.4	5.6	1-y follow-up ^a (special situation)
AGC	CIN 1	947	0.92	22	1.3	3.8	1-y follow-up ^a (special situation)
HSIL+	CIN 1	809	0.78	33	3.9	6.5	1-y follow-up ^a (special situation)
—	CIN 2	12,094	12		NA	NA	Treatment
—	CIN 3	6,836	6.6		NA	NA	Treatment
—	AIS	531	0.51		NA	NA	Treatment
—	Cancer	656	0.64		NA	NA	Treatment
	Total	103,128	100	1,352			

Tablo 4A

History: precolposcopy test result	History: colposcopy result	Current HPV result	Current cytology result	n	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	NILM	32,361	55	56	0.00	0.42	3-y follow-up	99
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	ASC-US/LSIL	2,937	5.0	14	0.05	0.92	1-y follow-up	93
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	High grade ^b	149	0.25	4	1.6	4.1	Colposcopy	Special situation
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	ALL ^c	35,603	60	74	0.01	0.51	3-y follow-up	73
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	NILM	9,352	16	272	2.1	5.2	1-y follow-up	100
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	ASC-US/LSIL	12,843	22	445	3.1	6.0	1-y follow-up	100
Low grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	High grade ^b	1,294	2.2	276	23	31	Colposcopy	94
			Total ^d	58,936	100	1,067				

Tablo 4B

History: precolposcopy test result	History: colposcopy result	Current HPV result	Current cytology result	<i>n</i>	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
High grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	NILM	4,650	70	12	0.02	0.48	1-y follow-up ^b	Special situation
High grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	ASC-US/LSIL	379	5.7	3	0.28	1.3	1-y follow-up	84
High grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	High grade ^a	109	1.6	9	5.6	14	Look at footnote ^c	75
High grade ^a	<CIN 2	HPV-negative	ALL ^d	5,161	77	24	0.14	0.80	1-y follow-up	93
High grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	NILM	510	7.6	36	5.0	12	Colposcopy	80
High grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	ASC-US/LSIL	689	10	61	6.6	17	Colposcopy	99
High grade ^a	<CIN 2	HPV-positive	High grade ^a	346	5.2	95	28	38	Look at footnote ^c	Special situation
Total ^c				6,683	100	216				

Tablo 5A

History: CIN 2 or 3 (treated)	Current HPV result	Current cytology result	<i>n</i>	%	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3+ 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
CIN 2 or 3	HPV-negative	NILM	3,525	75	29	0.03	1.7	1-y follow-up	100
CIN 2 or 3	HPV-negative	ASC-US/LSIL	280	6	6	0.75	3.8	1-y follow-up	98
CIN 2 or 3	HPV-negative	High grade ^a	59	1.3	10	18	18	Colposcopy	93
CIN 2 or 3	HPV-negative	ALL ^b	3,876		45	0.34	2.0	1-y follow-up	100
CIN 2 or 3	HPV-positive	NILM	290	6.2	21	5.8	12	Colposcopy	86
CIN 2 or 3	HPV-positive	ASC-US/LSIL	342	7.3	41	10	21	Colposcopy	100
CIN 2 or 3	HPV-positive	High grade ^a	199	4.2	98	53	63	Colposcopy/treatment	97
Total ^c			4,695	100	205				

Tablo 5B

History: CIN 2 or 3 (treated)	History: cotest or HPV test negative	Current test result	<i>n</i>	CIN 3+ cases	CIN 3+ immediate risk, %	CIN 3 5-y risk, %	Recommended management	Recommendation confidence score, %
CIN 2 or 3	Cotest negative ×1	Cotest negative	2,087	7	0.00	0.68	1-y follow-up	68
CIN 2 or 3	HPV-negative ×1	HPV-negative	2,379	12	0.05	0.91	1-y follow-up	91
CIN 2 or 3	Cotest negative ×2	Cotest negative	1,099	2	0.00	0.35	3-y follow-up	58
CIN 2 or 3	HPV-negative ×2	HPV-negative	1,314	4	0.15	0.44	3-y follow-up	59