

HSIL/CIN 2, 3: Sitoloji ve Histoloji: ASCCP Kılavuzları

Dr. Hakan Ozan

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi BD**

Önerinin güç düzeyi;

- **A:** Etkinlik ve doyurucu klinik fayda için sağlam derecede kanıt desteğiyle **uygulama yönünde öneri**
- **B:** Etkinlik veya sadece sınırlı klinik fayda için orta derecede kanıt desteğiyle **uygulama yönünde öneri**
- **C:** Etkinlik için nedeniyle uygulama yönünde veya karşısında öneri için yetersiz kanıt
- **D:** Etkinlik için orta derecede kanıt desteğiyle uygulamaya karşı öneri
- **E:** Etkinlik eksikliği veya olumsuz sonuç için sağlam derecede kanıt desteğiyle **uygulamaya karşı öneri**

Öneriler;

- **Önerilmez:** Uygulamaya karşı zayıf kanıt, olumsuz sonuçlar doğurabilecek marjinal risk
- **Kabul edilemez:** Kullanımına karşı sağlam kanıt mevcut

Önerinin güç düzeyi;

- **A:** Etkinlik ve doyurucu klinik fayda için sağlam derecede kanıt desteğiyle **uygulama yönünde öneri**
- **B:** Etkinlik veya sadece sınırlı klinik fayda için orta derecede kanıt desteğiyle **uygulama yönünde öneri**
- **C:** Etkinlik için kanıt yetersizliği nedeniyle uygulama yönünde veya karşısında **öneri için yetersiz**
- **D:** Etkinlik için orta derecede kanıt desteğiyle **uygulamaya karşı öneri**
- **E:** Etkinlik eksikliği veya olumsuz sonuç için sağlam derecede kanıt desteğiyle **uygulamaya karşı öneri**

Öneriler;

- **Önerilir:** Tek bir seçenek varlığında uygulama yönünde sağlam veri
- **Tercih edilir:** Birden çok seçenek varlığında en iyi seçenek veya en iyi seçeneklerden birisi
- **Kabul edilebilir:** Verilerin daha iyi olduğunu işaret ettiği başka bir yaklaşım veya herhangi tek bir seçenek yönünde veri olmadığı durumda birden çok seçeneklerden birisi
- **Önerilmez:** Uygulamaya karşı zayıf kanıt, istenmeyen sonuçlar doğurabilecek marjinal risk
- **Kabul edilemez:** Kullanımına karşı sağlam veri

Bulgu kalitesi;

- **I:** En az bir randomize kontrollü çalışmadan edinilen bulgu
- **II:** en az bir randomize olmayan klinik çalışmadan, kohort veya olgu-kontrollü analitik çalışmalardan (tercihan birden çok merkezden) veya çoklu zaman serisi çalışmalarından veya kontrolsüz çalışmalardaki dramatik sonuçlardan edinilen bulgu
- **III:** Klinik deneyimine göre saygı duyulan otoritelerin görüşlerinden , tanımlayıcı çalışmalardan veya eksper komite raporlarından edinilen bulgu

- 
- 
- **HPV testi yüksek riskli onkojenik 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 tipleri ile sınırlı olmalıdır.**

25 yas öncesi Cx CA riski düşük

	Squamous Cell		Glandular		Unspecified		All Carcinomas	
	Average Annual Count	Rate (95% CI)	Average Annual Count	Rate (95% CI)	Average Annual Count	Rate (95% CI)	Average Annual Count	Rate (95% CI)
All cases	2,120	2.98 (2.94–3.02)	793	1.12 (1.09–1.14)	150	0.21 (0.20–0.22)	3,063	4.30 (4.26–4.35)
Age (y)								
15–19	6	0.07 (0.05–0.09)	5	0.06 (0.04–0.07)	3	0.03 (0.02–0.04)	14	0.15 (0.13–0.18)
20–24	88	0.98 (0.92–1.05)	25	0.28 (0.25–0.32)	13	0.14 (0.12–0.17)	125	1.40 (1.33–1.48)
25–29	363	4.15 (4.02–4.29)	122	1.40 (1.32–1.48)	33	0.38 (0.34–0.43)	519	5.94 (5.78–6.10)
30–34	719	8.02 (7.83–8.21)	270	3.01 (2.90–3.13)	46	0.51 (0.46–0.56)	1,035	11.54 (11.32–11.76)
35–39	944	9.76 (9.57–9.96)	370	3.82 (3.70–3.95)	55	0.57 (0.53–0.62)	1,369	14.16 (13.92–14.40)
Race or ethnicity								
White	1,263	2.78 (2.73–2.82)	574	1.26 (1.23–1.30)	94	0.21 (0.19–0.22)	1,931	4.24 (4.18–4.30)
Black	299	3.31 (3.19–3.43)	44	0.49 (0.45–0.54)	20	0.21 (0.18–0.25)	362	4.02 (3.89–4.15)
Hispanic	444	3.80 (3.69–3.92)	131	1.14 (1.08–1.20)	27	0.23 (0.20–0.26)	603	5.17 (5.04–5.30)

*Rates are per 100,000 females.

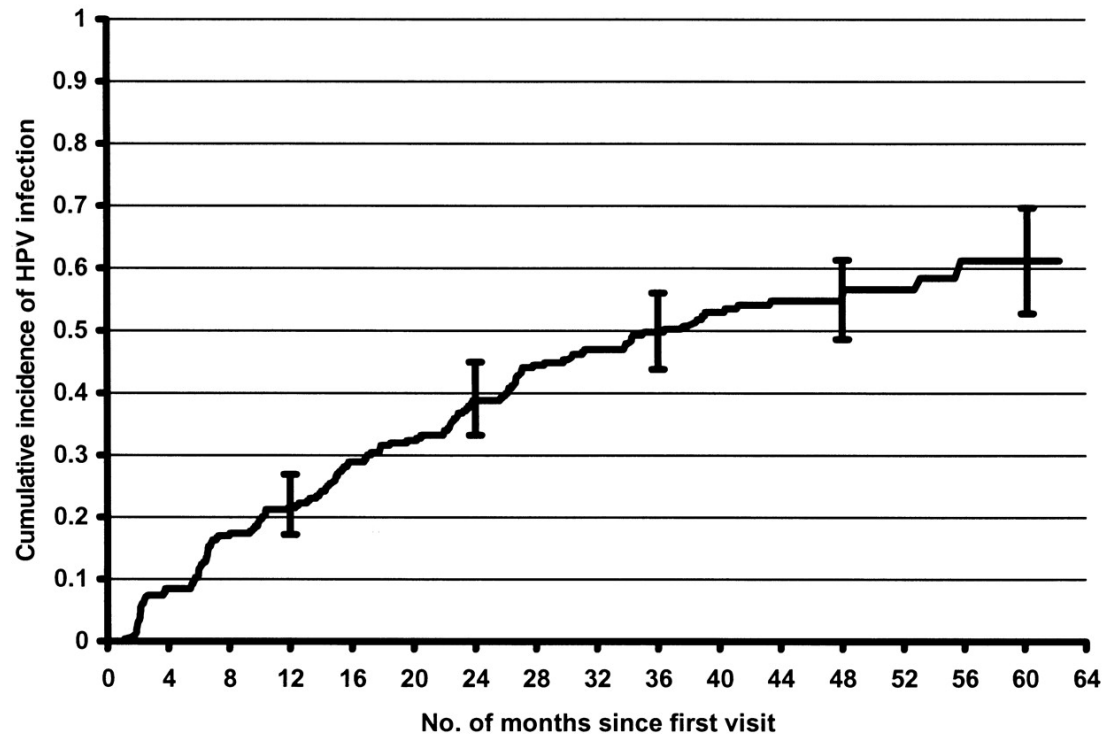
CI, confidence interval.

Data are from population-based cancer registries that participate in the National Program of Cancer Registries, the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, or both, and meet high-quality data criteria (www.cdc.gov/uscs).

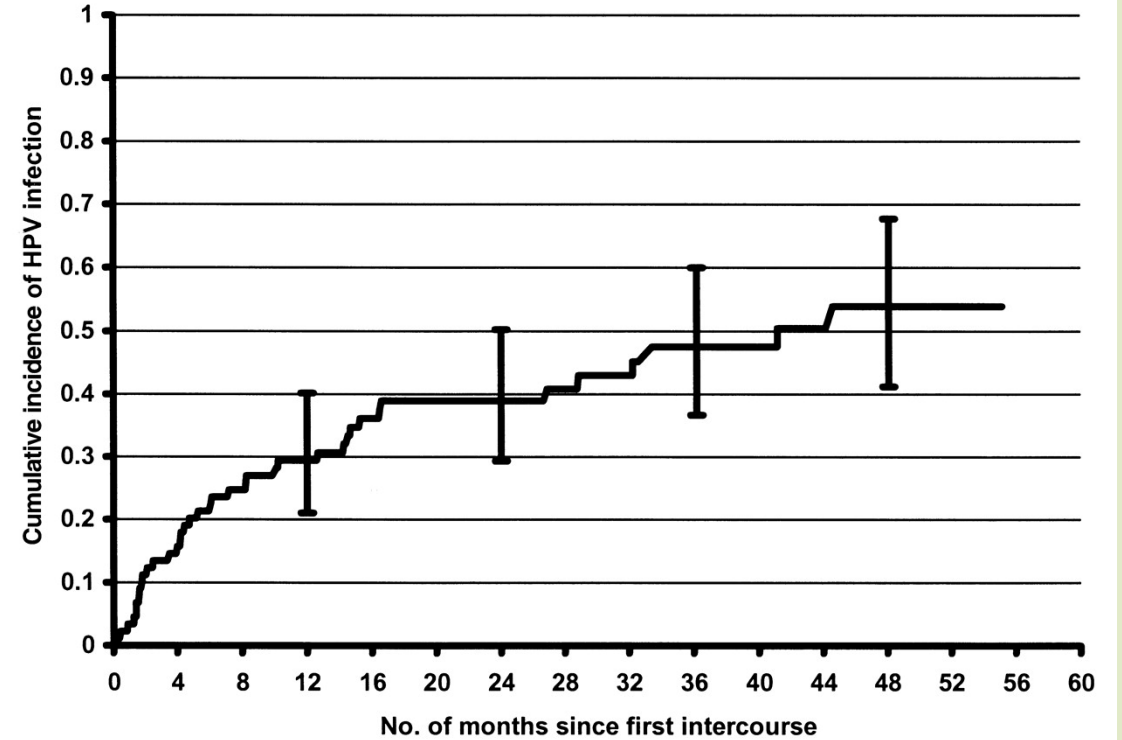
The 0- to 14-year data are suppressed because of small numbers.

Limits of CIs were 95% and were based on the Gamma method using the Tiwari modification (<http://seer.cancer.gov/seerstat/>).

HPV sık rastlanır, lezyon sıklıkla regrese olur



21-24 yaş arası 1.4/100,000 Cx
CA, 1 olgu için 55,000 sitoloji



ASC-H

Table 1. Distribution of Worst Histologic Diagnosis Among Women With CIN 1/Negative Colposcopy Aged 25 Years and Older, Given Antecedent Pap or Cotest Result That Preceded Colposcopy

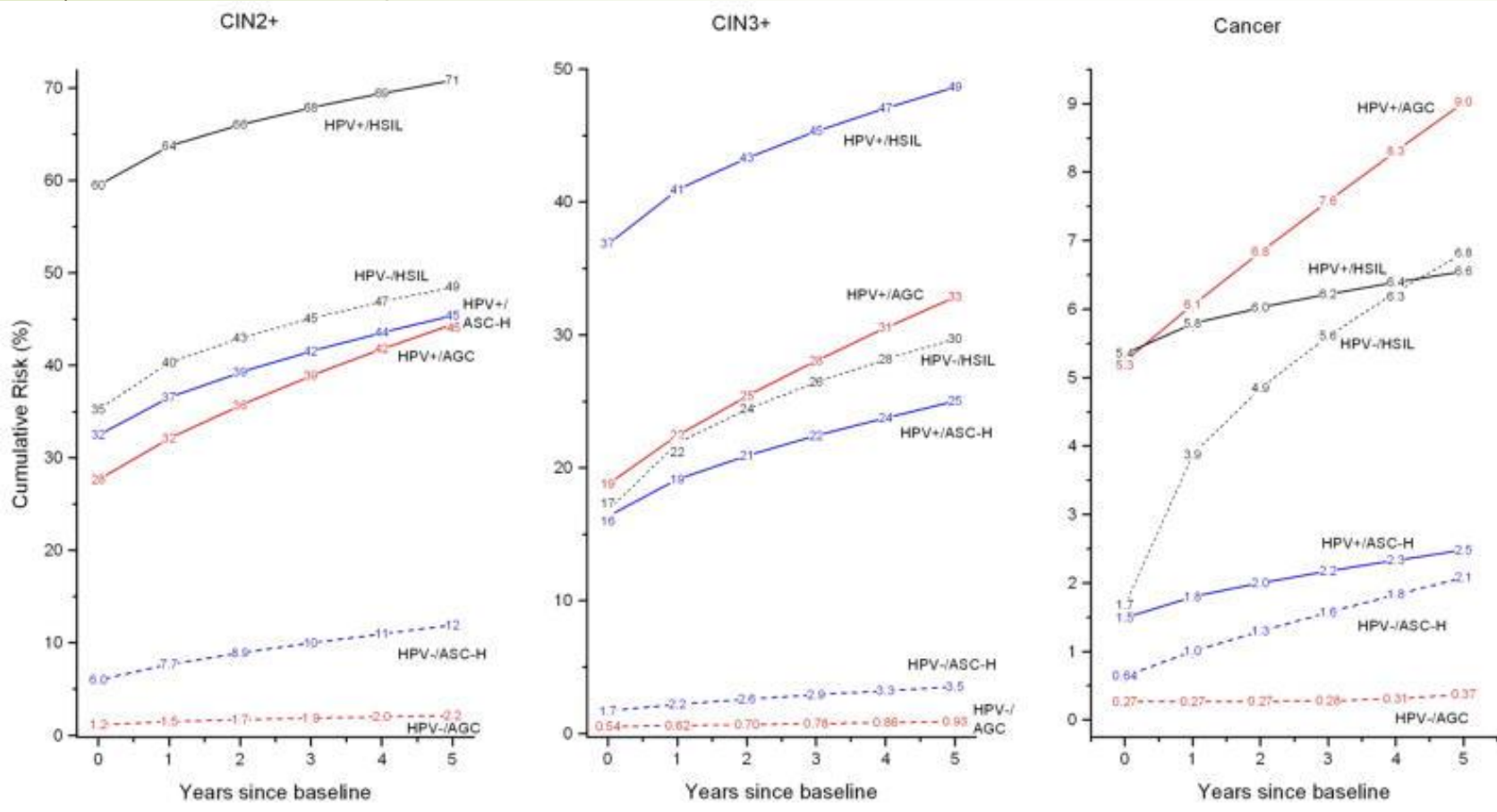
Antecedent Pap and HPV test result	Total	Worst histologic diagnosis during follow-up after CIN 1/negative colposcopy								
	<i>n</i>	<CIN 1	CIN 1	CIN 2	CIN 3	AIS	Total CIN 3 or AIS	Squamous carcinoma	Adenocarcinoma	Total cancers
Total	20,319	10,381	8,701	737	434	31	466	14	14	34
HPV-positive/ASC-US	9,936	4,901	4,440	376	199	11	210	2	5	9
LSIL	7,161	3,335	3,448	246	125	2	128	2	2	4
AGC	1,484	1,202	232	17	18	8	26	2	3	7
ASC-H	1,189	680	393	57	46	5	51	4	2	8
HSIL+	549	263	188	41	46	5	51	4	2	6

Total cancers include not only squamous cell carcinoma and adenocarcinoma but also adenosquamous carcinoma and cervical cancer of unknown histology or histology unrelated to HPV infection. The category "Total CIN 3 or AIS" also includes 1 woman with a diagnosis that did not differentiate between CIN 3 and AIS. "HSIL+" includes HSIL and the few women with squamous cell carcinoma and AIS Pap results.

HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; AGC, atypical glandular cells; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude HSIL; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion.

ASC-H

CIN3+ riski ASC-US ve LSIL'dan fazla



➤ HPV(-) ASC-H için 5 yıllık kanser riski %2

➤ Gözlemsel takip için yüksek oran



➤ Kolposkopi önerilir



ASC-H

Yüksek oranda HPV pozitifliği

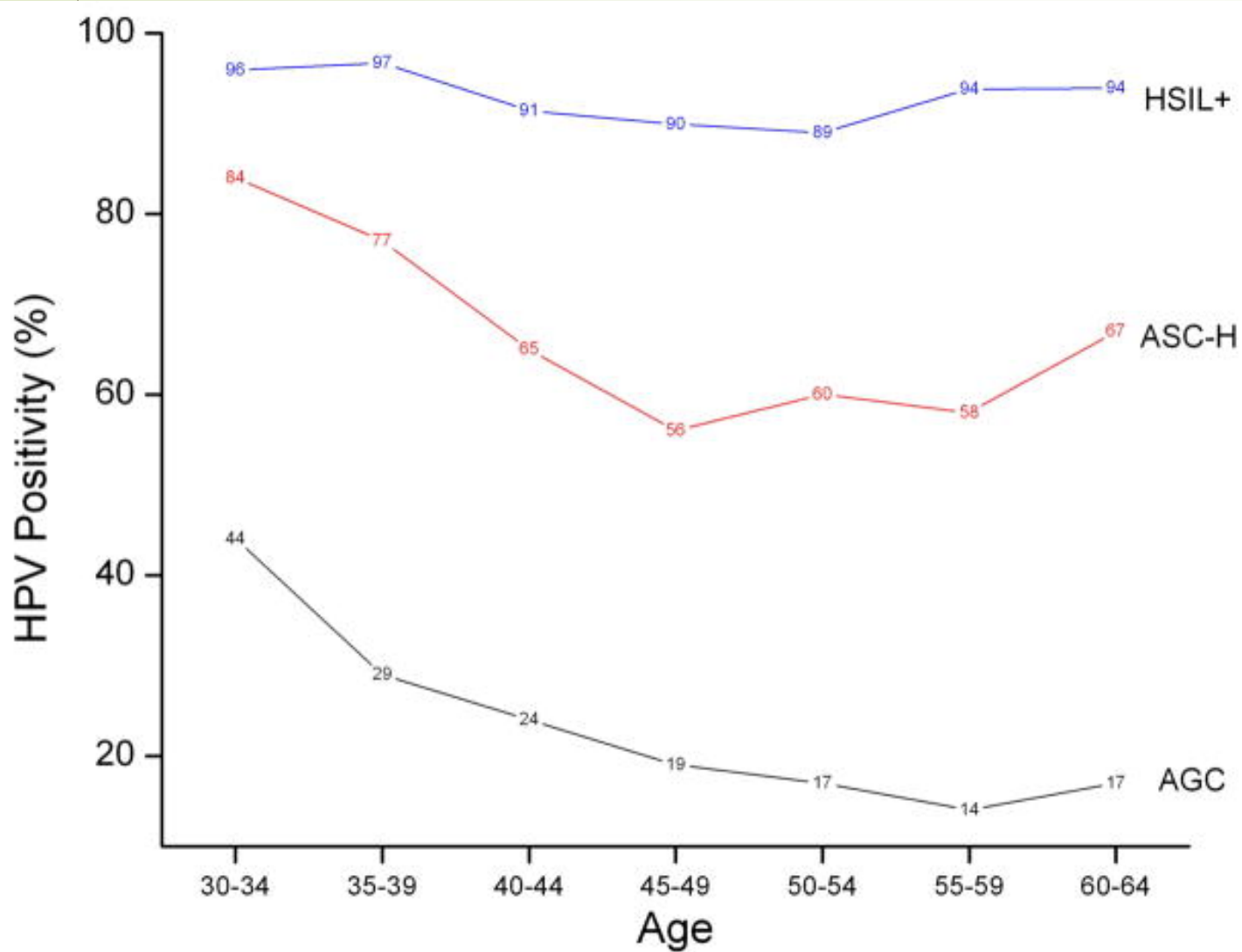
Sitoloji	HPV (+)
ASCUS	%73.9
LSIL	%89.1
HSIL-CIN grade2	%93.2
HSIL-CIN grade3	%90.9

■ ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1393-400

➤ **Yüksek HPV pozitiflik sıklığı nedeniyle refleks HPV testi uygun değildir**



ASC-H



➤ **%80 HPV (+)**

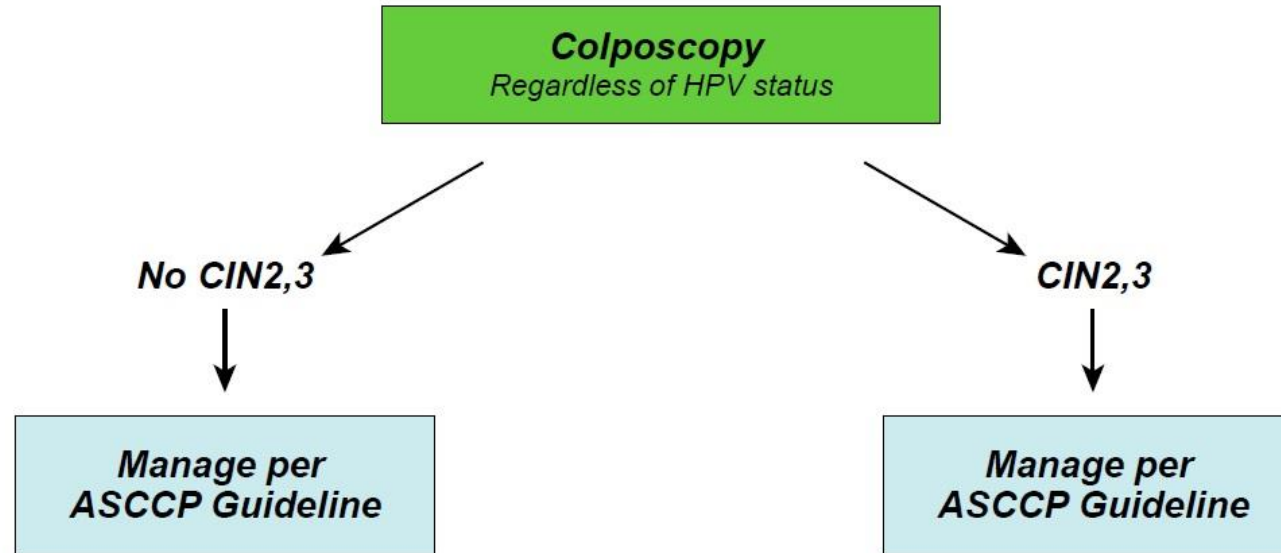


➤ **Tek başına sitoloji tekrarı (EI) veya refleks HPV testi (DII) önerilmez**

➤ **Kolposkopi önerilir**

ASC-H

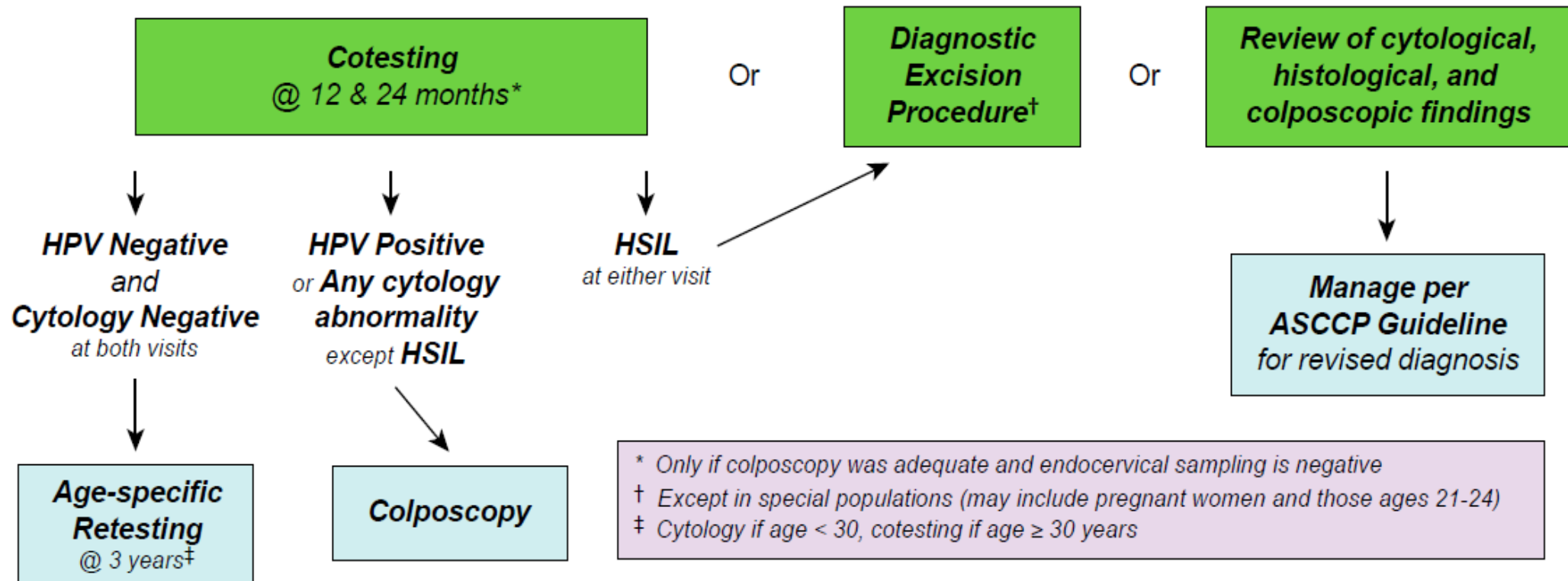
Management of Women with Atypical Squamous Cells: Cannot Exclude High-grade SIL (ASC-H)*



* Management options may vary if the woman is ages 21-24

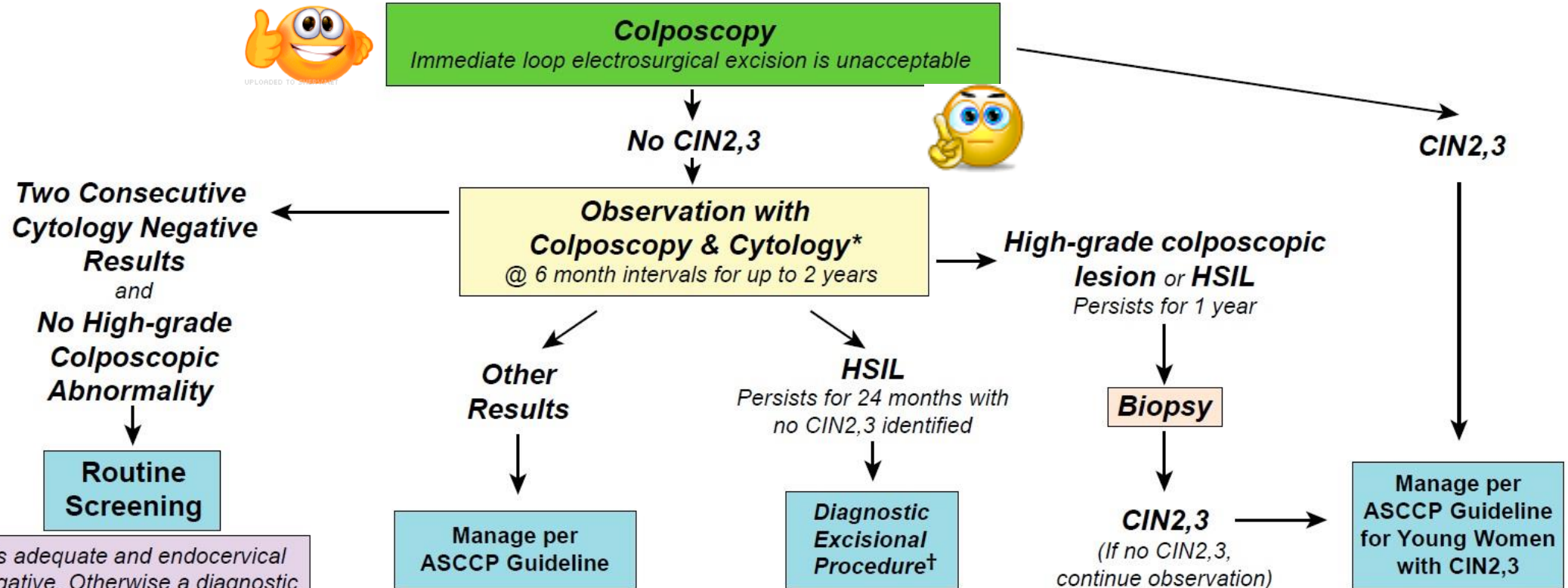
ASC-H veya HSIL öncülüğünde CIN1 Histoloji

Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 1 (CIN1) Preceded by ASC-H or HSIL Cytology



21-24 yaş ASC-H ve HSIL

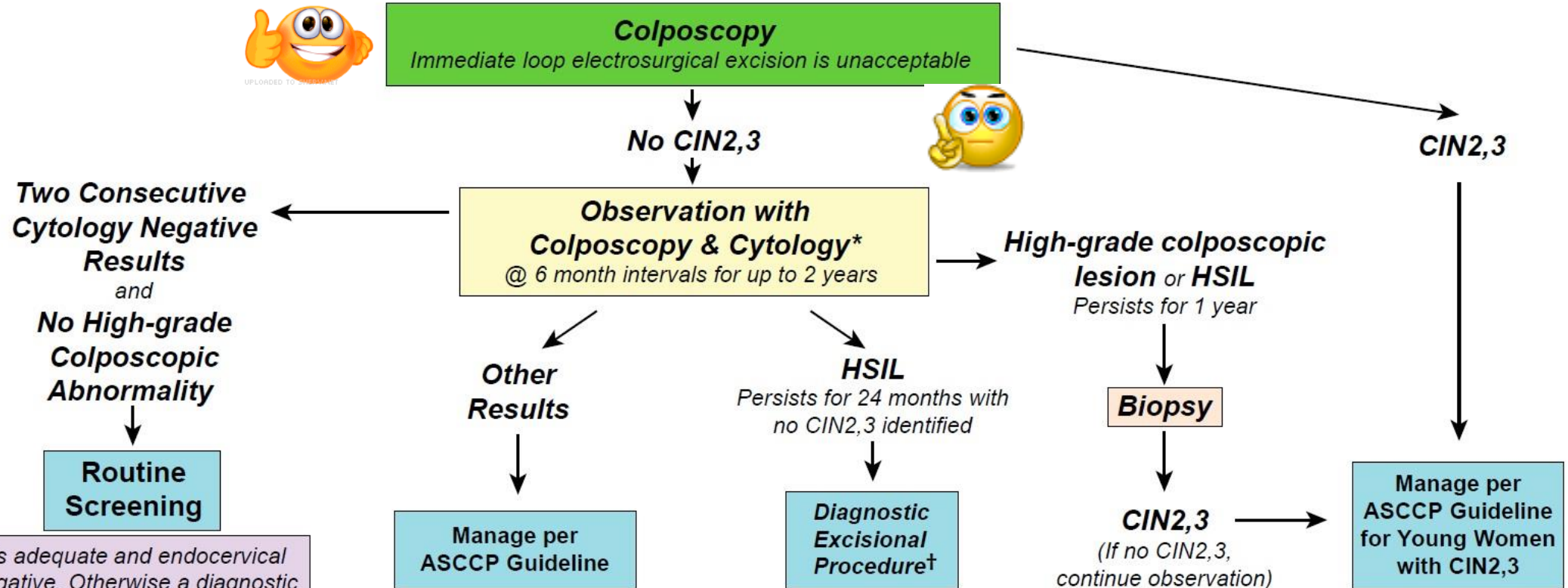
Management of Women Ages 21-24 yrs with Atypical Squamous Cells, Cannot Rule Out High Grade SIL (ASC-H) and High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)



* If colposcopy is adequate and endocervical sampling is negative. Otherwise a diagnostic excisional procedure is indicated.
 † Not if patient is pregnant

21-24 yaş ASC-H ve HSIL

Management of Women Ages 21-24 yrs with Atypical Squamous Cells, Cannot Rule Out High Grade SIL (ASC-H) and High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)



* If colposcopy is adequate and endocervical sampling is negative. Otherwise a diagnostic excisional procedure is indicated.
 † Not if patient is pregnant

HSIL CIN2+ yüksekliği

Agreement between Referral Cytology and Colposcopic Biopsy^a

Referral cytology	Colposcopic biopsy						Total
	Benign	HPV ^b	CIN ^c 1	CIN 2	CIN 3	Cancer	
ASCUS	279 (38)	251 (34)	130 (18)	40 (5)	29 (4)	2 (0)	731
AGUS	60 (56)	26 (24)	11 (10)	4 (4)	7 (6)	0	108
LSIL	170 (24)	240 (34)	177 (25)	74 (11)	39 (6)	0	700
HSIL	77 (20)	80 (21)	59 (16)	39 (10)	110 (29)	12 (3)	377
Cancer	8 (31)	1 (4)	2 (8)	5 (19)	6 (23)	4 (15)	26
Total	594	598	379	162	191	18	1942

^a Includes normal colposcopy and no biopsy with benign biopsy result. Spearman's $\rho = 0.22$, $P < 0.01$, $\kappa = 0.23$ after excluding ASCUS and AGUS. Values are N (%).

^b Changes consistent with human papillomavirus infection.

^c CIN, cervical intraepithelial neoplasia; ASCUS, atypical squamous cells of uncertain significance; AGUS, atypical glandular cells of uncertain significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion.

➔ **HSIL kolposkopisinde %60 CIN2+**

Baseline Pap and HPV test result	Total	Worst histologic diagnosis during follow-up								
	<i>n</i>	<CIN 1	CIN 1	CIN 2	CIN 3	AIS	Total CIN 3 or AIS	Squamous carcinoma	Adenocarcinoma	Total cancers
AGC ^a	2,074	1,599	256	74	60	37	98	7	31	47
HPV-negative/AGC	1,491	1,315	150	15	3	3	6	1	1	5
HPV-positive/AGC	495	223	100	54	56	30	87	5	22	31
HPV-unknown/AGC	88	61	6	5	1	4	5	1	8	11
ASC-H ^a	1,647	828	333	249	188	18	209	18	3	28
HPV-negative/ASC-H	467	329	96	30	6	0	6	4	1	6
HPV-positive/ASC-H	1,136	471	232	214	178	18	199	14	2	20
HPV-unknown/ASC-H	44	28	5	5	4	0	4	0	0	2
HSIL ^a	2,019	551	201	489	627	30	659	88	12	119
HPV-negative/HSIL	119	45	24	24	20	1	22	4	0	4
HPV-positive/HSIL	1,830	490	174	445	592	27	620	74	11	101
HPV-unknown/HSIL	70	16	3	20	15	2	17	10	1	14

Total cancers include not only squamous cell carcinoma and adenocarcinoma but also adenosquamous carcinoma and cervical cancer of unknown histology or cervical histology unrelated to HPV infection. The category "total CIN 3 or AIS" also includes women for whom the diagnosis did not differentiate between CIN 3 and AIS. <CIN 1 is included for completeness and includes negative histology, no biopsy at colposcopy, and no colposcopy.

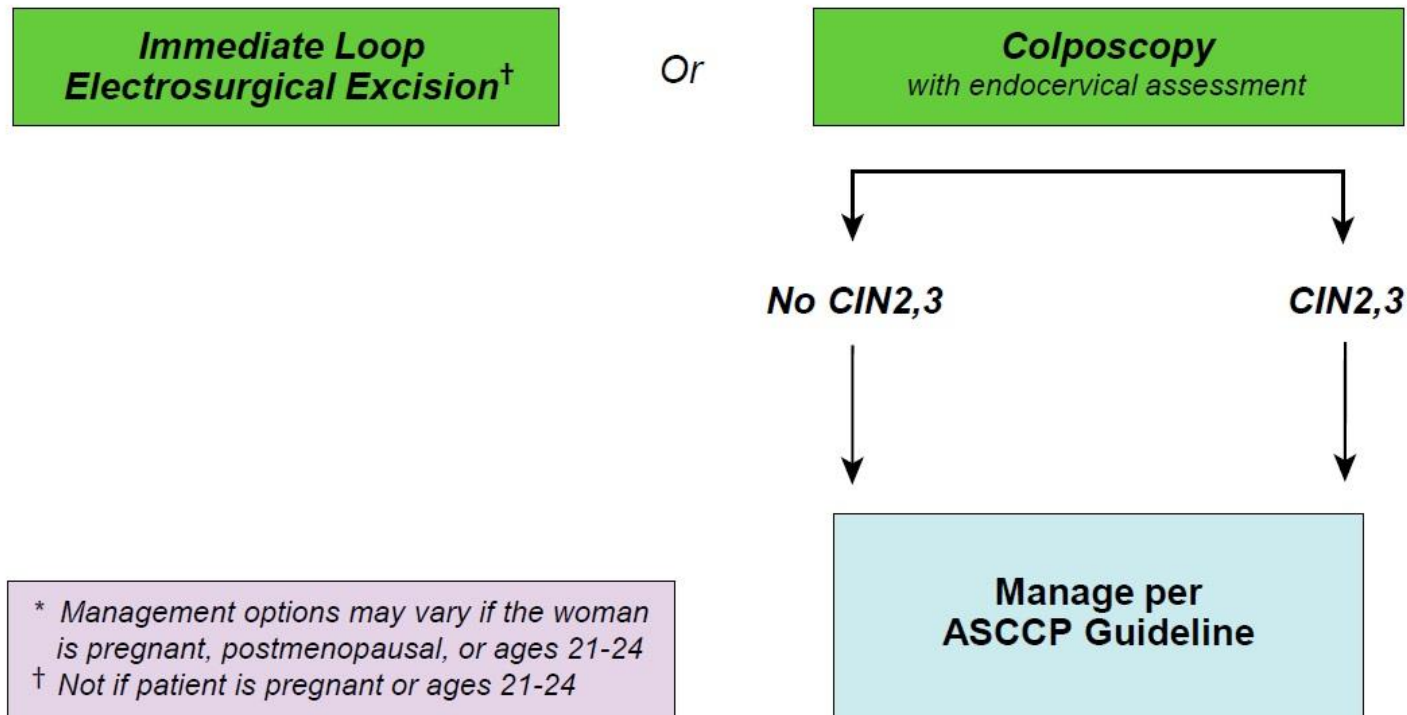
HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; AGC, atypical glandular cells; ASC-H, atypical squamous cells cannot rule out HSIL; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

^aBaseline Pap result alone (regardless of HPV test result).

- 30 yaş ve üzerinde HPV(+) HSIL co-test olgularında 5-yıllık servikal kanser riski %8
- HPV(-) HSIL co-test olgularında 5 yıllık %50 CIN3+ ve %7 kanser riski

HSIL

Management of Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)*



Biyopsi ile doğrulanmış CIN2 ve CIN3 (CIN2,3)

	REGRESYON	PERSİSTANS	PROGRESYON	İNVAZYON
CIN1	%60	%30	%10	%1
CIN2	%40	%40	%20	%5
CIN3	%33			>%12

- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. Intern J Gynecol Pathol 1993; 12:186-92

CIN2 ve CIN3 (CIN2,3)

Currently recommended management strategy based on Pap-alone screening	Implicit risk threshold: 5-y CIN 2+ risk (%) ^a by baseline Pap-alone ^b result	Follow-up with Pap-alone ^b		Follow-up with HPV testing-alone ^c		Follow-up with cotesting	
		Pap result(s)	5-y CIN 2+ risk after last test, %	HPV test result(s)	5-y CIN 2+ risk after last test, %	Cotest result(s)	5-y CIN 2+ risk after last test, %
Immediate colposcopy	LSIL: 16						
6- to 12-mo return	ASC-US: 6.9	1 negative	4.2	1 negative	3.7		
Intermediate		2 negatives	2.7	2 negatives	2.7	1 negative	2.4
3-y return	Pap-: 0.68					2 negatives	1.5

CIN indicates cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; HPV, human papillomavirus; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance.

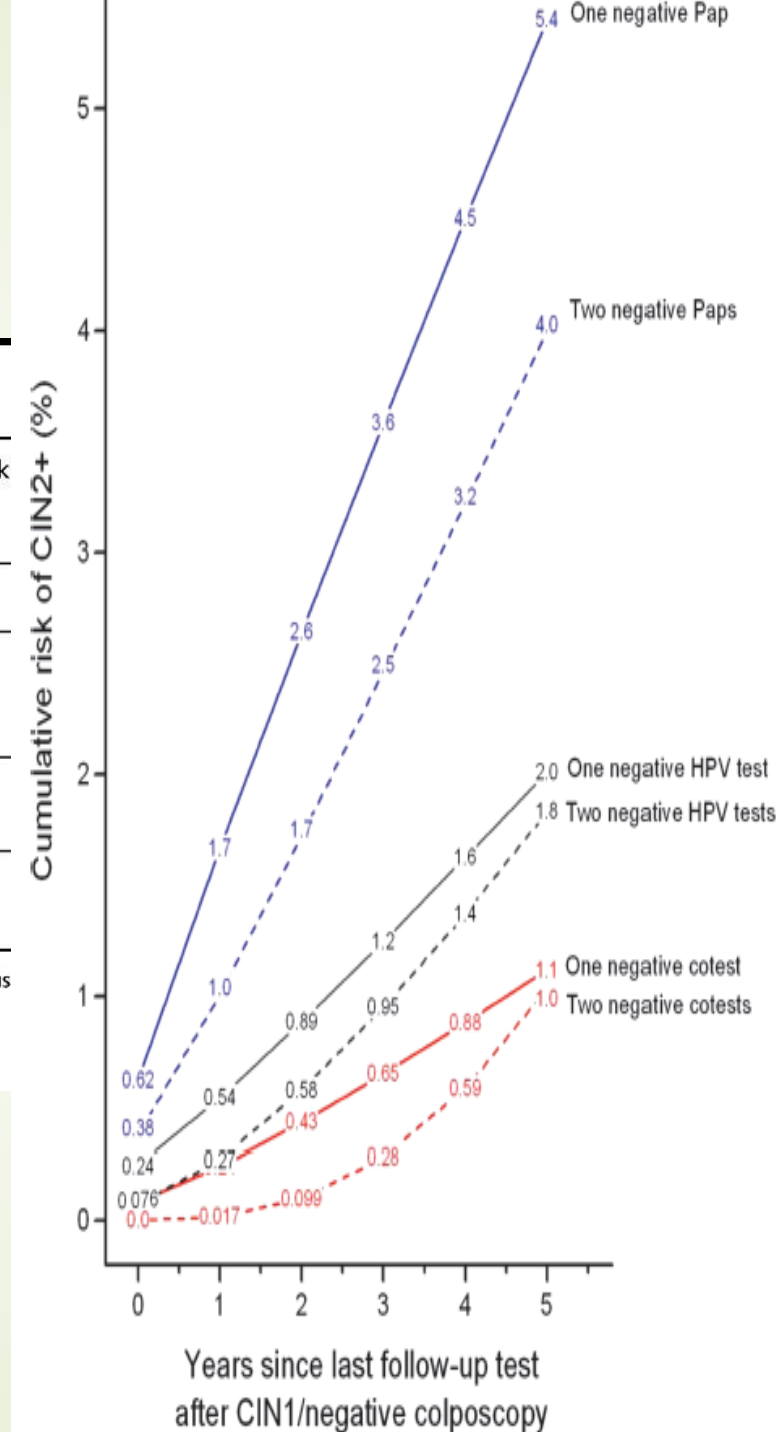
^aData presented in Katki et al. [23].

^bPap result(s) alone (regardless of HPV test result).

^cHPV test result(s) alone (regardless of Pap result).

➔ CIN2+ tedavisinden sonra rekürrens riski tedavi ardına ilk iki yılda iki negatif co-test sonucu sonrasında, Pap test sonucu negatif olan kadınların risk seviyesine düşer

➔ Katki ve ark. J Low Genit Tract Dis 2013;17:S78-S84



CIN2, CIN3, CIN2,3 Başlangıç yönetimi

Table 1. Distribution of Worst Histologic Diagnosis Among Women With CIN 1/Negative Colposcopy Aged 25 Years and Older, Given Antecedent Pap or Cotest Result That Preceded Colposcopy

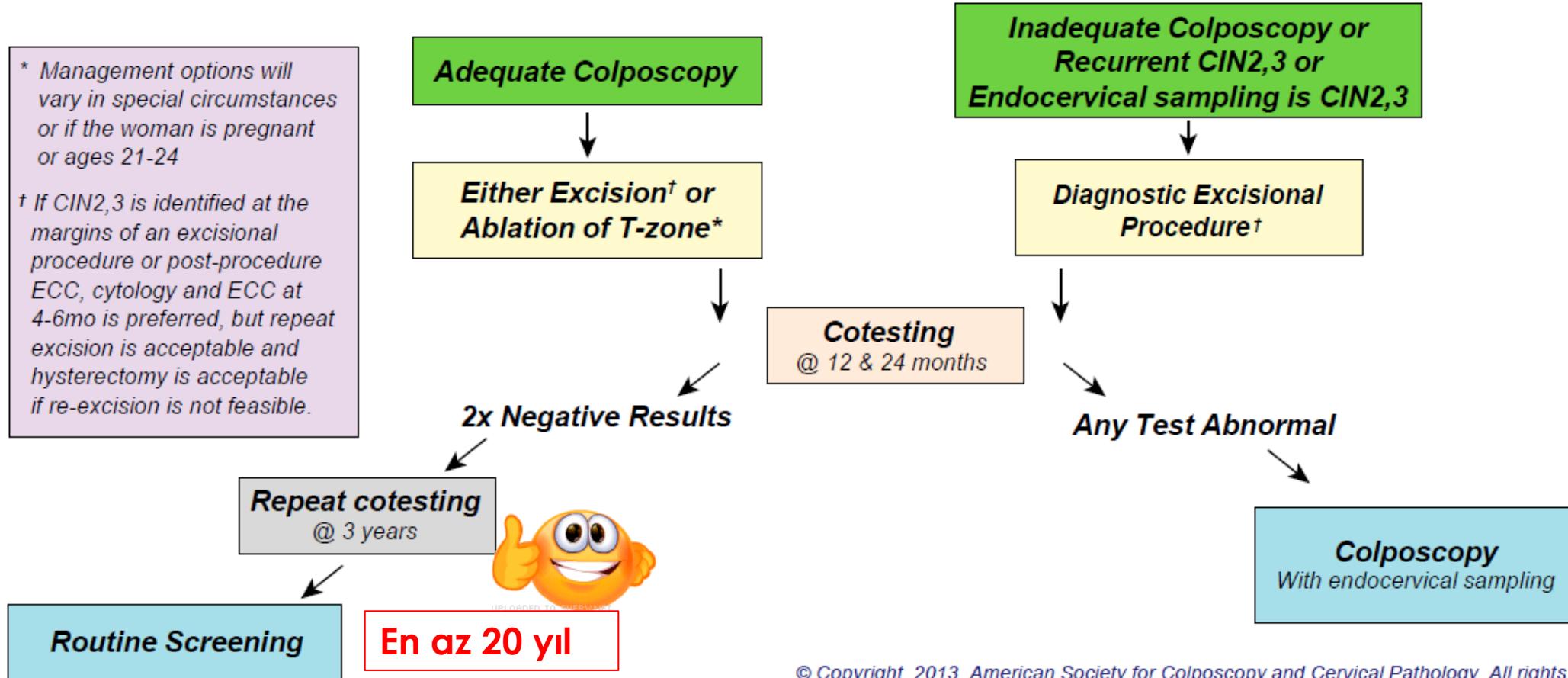
Antecedent Pap and HPV test result	Total	Worst histologic diagnosis during follow-up after CIN 1/negative colposcopy								
	n	<CIN 1	CIN 1	CIN 2	CIN 3	AIS	Total CIN 3 or AIS	Squamous carcinoma	Adenocarcinoma	Total cancers
Total	20,319	10,381	8,701	737	434	31	466	14	14	34
HPV-positive/ASC-US	9,936	4,901	4,440	376	199	11	210	2	5	9
LSIL	7,161	3,335	3,448	246	125	2	128	2	2	4
AGC	1,484	1,202	232	17	18	8	26	2	3	7
ASC-H	1,189	680	393	57	46	5	51	4	2	8
HSIL+	549	263	188	41	46	5	51	4	2	6

Total cancers include not only squamous cell carcinoma and adenocarcinoma but also adenosquamous carcinoma and cervical cancer of unknown histology or histology unrelated to HPV infection. The category "Total CIN 3 or AIS" also includes 1 woman with a diagnosis that did not differentiate between CIN 3 and AIS. "HSIL+" includes HSIL and the few women with squamous cell carcinoma and AIS Pap results. HPV, human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; AGC, atypical glandular cells; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude HSIL; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion.

- HPV(+) ASC-US veya LSIL sitoloji sonrası CIN1 olgularında 5 yıllık CIN3+ riski %3.8
- HSIL, ASC-H, AGC sitolojileri sonrası CIN1 olgularında ise 5 yıllık CIN3+ riski %15

Biyopsi ile doğrulanmış CIN2 ve CIN3 (CIN2,3)

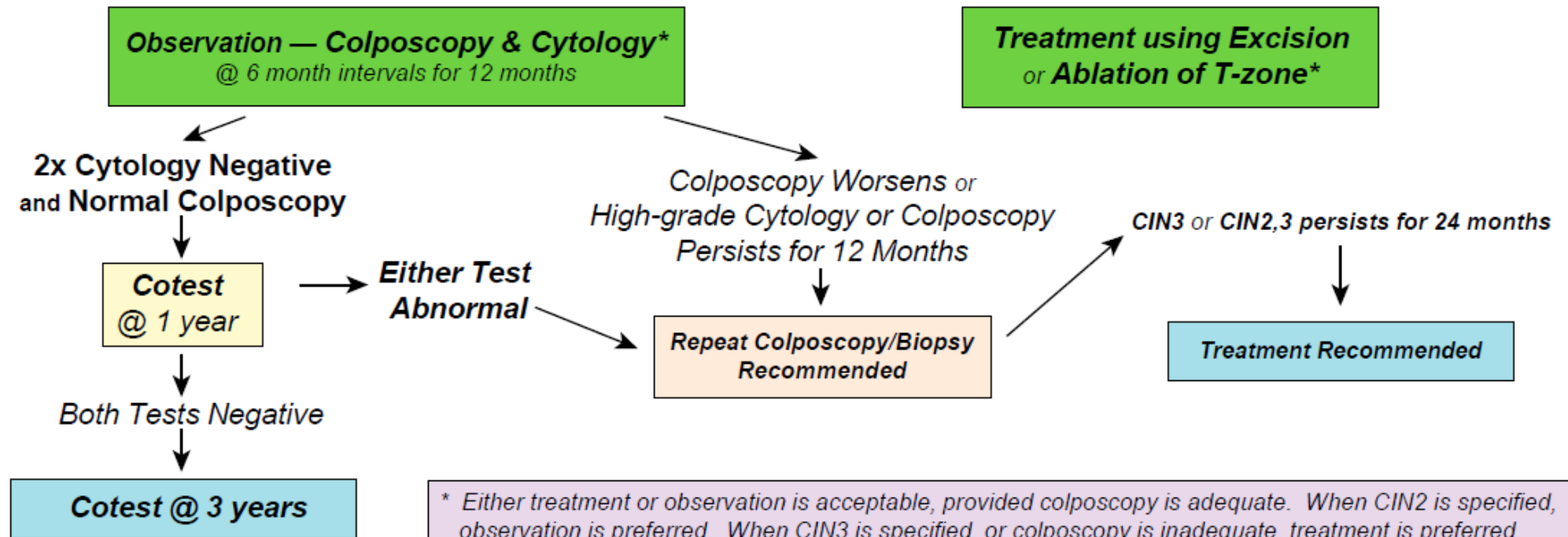
Management of Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 2 and 3 (CIN2,3)*



Biyopsi ile doğrulanmış CIN2 ve CIN3 (CIN2,3) Genç kadında özel durumlarda

CIN2,3 in Young Women

Management of Young Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 2,3 (CIN2,3) in Special Circumstances*



CIN2, CIN3, CIN2,3 Gebeler

- İnvaziv hastalık veya ilerlemiş gebelik yokluğunda, histolojik CIN2, CIN3, CIN2,3 tanılı gebelerde kolposkopik ve sitolojik muayeneler, 12 haftadan daha sık olmayan aralarla kabul edilebilir (BII).
- Biyopsi tekrarı sadece lezyonun görünümü kötüleşiyorsa veya sitoloji invaziv kanseri düşündürüyorsa önerilir (BII).
- Yeniden değerlendirmeyi postpartum en az 6 hafta sonrasına ötelemek kabul edilebilir (BII).
- Tanısal eksizyonel girişim sadece invazyon şüphesi varsa önerilir (BII).
- Sitoloji ve kolposkopi ile tekrar değerlendirme postpartum 6 haftadan daha erken olmayan sürede önerilir (CIII)

CIN2, CIN3, CIN2,3

Gebeler

- İnvaziv hastalık veya ilerlemiş gebelik yokluğunda, histolojik CIN2, CIN3, CIN2,3 tanılı gebelerde kolposkopik ve sitolojik muayeneler, 12 haftadan daha sık olmayan aralarla kabul edilebilir (BII).
- Biyopsi tekrarı sadece lezyonun görünümü kötüleşiyorsa veya sitoloji invaziv kanseri düşündürüyorsa önerilir (BII).
- Yeniden değerlendirmeyi postpartum en az 6 hafta sonrasına ötelemek kabul edilebilir (BII).
- Tanısal eksizyonel girişim