

Bölüm 30

Serviks Uterinin Preinvaziv Lezyonları

Dr. Engin YURTÇU

Serviks kanseri insidansı etkin tarama programları sayesinde son dekatlarda gelişmiş ülkelerde azalmış olmasına rağmen dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. 2018 yılında dünya genelinde 570 bin yeni vaka ve 311 bin ölümlle, serviks kanseri kadınlarda en sık dördüncü kanser ve dördüncü önde gelen kansere bağlı ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir. Bu ölümlerin % 90'ı az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. 2018 yılı için Türkiye'de 2356 yeni vaka ile 1280 serviks kanserine bağlı ölüm tahmin edilmektedir (Bray,2018). Serviks kanseri aslında persiste eden HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlara bağlı uzun bir preinvaziv döneme sahip olması, bu preinvaziv lezyonların tarama programları (HPV testi, servikal sitoloji vs.) sayesinde erken teşhis edilmesi, bu lezyonların efektif bir şekilde tedavi edilebilmesi ve HPV aşılarının kullanıma sunulması ile önlenabilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Serviks kanseri vakalarının çoğu hiç taranmamış veya yetersiz taranmış kadınlarda meydana gelmektedir (Sung,2000; Leyden,2005).

Tüm serviks kanserleri içinde %70'ini oluşturan skuamöz hücreli karsinom ve %25'ini oluşturan adenokarsinom serviks kanserinin en sık histolojik tipleridir (Cohen,2019).

SERVİKAL PREİNVAZİV LEZYONLAR:

Servikal preinvaziv hastalık terimi serviks kanseri için prekürsör lezyonları tanımlamaktadır. Servik-

sin skuamöz epitelinin invazyon özelliği olmayan prekürsör lezyonlarına servikal intraepitelyal lezyon denilmektedir. Servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) şiddeti bazal membran üzerinde etkilenen epitel oranına göre sınıflandırılır. CIN tanısı histolojik değerlendirme ile konulmakla birlikte, eğer bu displastik değişiklikler skuamöz epitelin bazal tabakasına yakın alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN 1 (hafif displazi), orta 1/3 kısmına uzanım gösteriyorsa CIN 2 (orta displazi), üst 1/3'ünü kapsıyorsa CIN 3 (şiddetli displazi) ve tamamını kapsıyorsa karsinoma in situ (CIS) olarak tanımlanmaktadır. Serviksin skuamöz epitelinde gösterilen bu birbirini takip eden neoplastik süreç tek ince bir tabaka olan kolumnar epitelde gösterilemediğinden kolumnar epitel ile ilgili histolojik anormallikler adenokarsinom in situ (AIS) ve adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır (Saslow,2012; Munro,2017; Griffith,2016).

Servikal lezyonların sitolojik ve histolojik korelasyonunu kolaylaştırmak için 1988 yılında Bethesda servikal sitoloji terminoloji sistemi kullanılmaya başlandı ve günümüze kadar birkaç kez revize edildi. Bu revizyonlar HPV ile ilişkili hastalıkların sürecinin daha doğru anlaşılması için tasarlanmıştır. Servikal sitolojik test sonuçlarındaki servikal skuamöz lezyonlar; raporlama sistemine göre 3 kategoride incelenmeye başlandı: 1.atipik skuamöz hücreler (ASC), 2. düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL), 3 .yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL). LSIL terimi; HPV ile ilişkili hücresel değişiklikleri, hafif displazi ve CIN 1 lezyonlarını kapsamakta, HSIL terimi; orta ve ciddi

kolaylaştırır, böylece tanı ve sınır durumu doğrulanabilir. Tedavi yönteminin seçimi; hastanın yaşı, paritesi, önceki sitolojik durumu ve tedavi öyküsü, transformasyon zonunun tipi, kolposkopik incelemenin yeterlilik durumu, gelecekte olabilecek çocuk istemi ve operatörün deneyimi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Prendiville,2017; Massad,2018)

Ablatif Yöntemler: Eksizyonel tedavinin mevcut olmadığı durumlarda makul bir alternatiftir. Ablatif yöntemlerin en önemli dezavantajı histolojik incelemeye olanak vermemeleridir. Ablatif yöntemler düşük dereceli servikal lezyonlar için önerilmektedir. Ablatif yöntemlerin uygulanabilmesi için sitolojik tanı ile histolojik tanı uyumlu olmalı, transformasyon zonunun ve lezyonun tamamen görüntülediği yeterli bir kolposkopik değerlendirme yapılmış olmalıdır. Kanser ve glandüler anormallik şüphesi olmamalıdır. Lezyon serviskin 3 kadranından fazlasını kapsıyorsa ablatif yöntemlerin başarı şansı azalmaktadır. Ablatif tedavi yöntemleri; kriyocerrahi, lazer ablasyon ve termal koagülasyonu içermektedir.

Kriyocerrahi; kriyoterapi veya kriyokoter olarak adlandırılmaktadır. Ucuz ve kolay uygulanması yanında ablatif tedavi için adaylar doğru seçilirse ve dikkatli yönetim sergilenirse efektif yöntemlerdir. Soğutma gazı olarak karbon dioksit ve nitroz oksiti kullanarak servikal epiteli - 20° altına kadar dondurarak dokuda yıkıma neden olurlar. Kriyocerrahi için genel kabul gören teknik, yeterli doku nekrozunu (≥ 5 mm) sağlamak için 3 dakikalık dondurma ardından 5 dakikalık çözülme ve tekrar 3 dakikalık bir dondurma işlemidir (Prendiville,2017).

Eksizyonel Yöntemler: Çoğu otorite eksizyonel tedavinin ablatif tedaviden daha üstün olduğunu düşünür. Eksizyonel tedavi ile histolojik inceleme yapmak mümkündür; lezyonun derecesi ve eksizyonun doğru bir şekilde yapılıp yapılmadığı doğrulanabilir ayrıca kanseri ekarte ettirebilir. Kanser ve AIS şüphesinde, yetersiz kolposkopik inceleme bulunan CIN lezyonlarında ve ayrıca sitoloji ile histolojinin uyumsuz olduğu lezyonlarda tanıyı doğrulamak açısından tanısal eksizyon yapılması uygundur. Eksizyonel tedavi yöntemleri; loop elektrocerrahi eksizyonel prosedürü (LEEP), soğuk konizasyon ve lazer konizasyonu içermektedir (Prendiville,2017).

LEEP; ince bir tel elektrod ile düşük voltaj, yüksek frekans enerji ile transformasyon zonu veya servikal lezyonun eksizyonu işlemidir. Çoğu kadın işlemi lokal anestezi altında tolere edebilmektedir. Sistemin hem kesme hem koagüle etme özelliği mevcuttur. Loop elektrod halkalarının çapı genelde 1,5 veya 2,5 cm'dir. Eksizyon endoservikal glandların boyutunu kapsamalı ve lateralde 7-8mm derinliğe ulaşmalıdır. Endoservikal kanala uzanım gösteren hastalıkta veya yetersiz kolposkopisi durumlarında daha derin eksizyon için iki kez geçiş yapılır, ilk loop eksizyonundan sonra daha küçük çaplı elektrod kullanılarak ek bir endoservikal 'top hat' doku çıkarılarak işlem yapılır. LEEP işleminin en önemli dezavantajlarından biri termal hasar nedeniyle eksize edilen dokunun sınır durumu belirsizleşebilmektedir (Prendiville,2017).

Soğuk Konizasyon: Bu cerrahi işlemde servikal lezyon ve transformasyon zonu bistüri aracılığı ile eksize edilir. İşlem ameliyathane koşullarında ve genellikle genel anestezi altında yapılmaktadır. LEEP tekniğinin yaygın kullanımı ile soğuk konizasyon kullanımı oldukça azalmıştır. Mikroinvaziv hastalık ve AIS şüphesi olan lezyonların tanısında sınırları değerlendirmek için sağlam doku spesmenleri gerektiğinden bu durumlarda soğuk konizasyon tercih edilecek yöntemdir (Prendiville,2017; Massad,2018).

Kaynaklar

1. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A. et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 184:682–690, 2001.
2. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* 82:1053–1058, 2008.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Cervical Cancer Screening and Prevention. Practice Bulletin NO.168, October 2016.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion No. 704, June 2017.
5. Appleby P, Beral V, de González AB, Colin D, Franceschi S, Goodhill A. et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for

- 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* .370: 1609-21, 2007.
6. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing : a summary of meta-analyses. *Vaccine* 24:78-89, 2006.
 7. ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 188:1383-92, 2003.
 8. 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* 188:1393-400, 2003.
 9. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne A.R. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br. J. Cancer* 74:488-490, 1996.
 10. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 31;31(S)7:H1-31, 2013.
 11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394–424, 2018.
 12. Bruni L, Diaz M, Castellsagu_e X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 202:1789-99, 2010.
 13. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24 Suppl 3:S3/52, 2006.
 14. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S et al, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners, *N Engl J Med* 346: 1105-12, 2002a.
 15. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 89(2):191-9, 2002b.
 16. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 393(10167):169-82, 2019.
 17. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 124:490-5, 2012.
 18. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective followup suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 188:1406-12, 2003.
 19. Curry SJ , Krist AH , Owens DK , Barry MJ , Coughley AB , Davidson KW et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 320 (7): 674-686, 2018.
 20. Darragh TM, Colgan TJ, Heller DS, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 32:76–115, 2013.
 21. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ. et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4 T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 64:5449–5455, 2004.
 22. de Sanjose S, Bosch FX, Muñoz N, Shah K. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ*. 138:309-17, 1997.
 23. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11:1048-56, 2010.
 24. de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quiros B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr* 2:pky045, 2019.
 25. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernar HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 324: 17-27, 2004.
 26. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szaewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 337:a1754, 2008.
 27. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 30:55-70, 2012.
 28. Elumir-Tanner L, Doraty M. Management of Papanicolaou test results that lack endocervical cells. *CMAJ* 183:563-8, 2011.
 29. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 27:597-604, 2011.

30. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ*. 30;350-372, 2015.
31. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*. 21;9(10). pii: E267, 2017.
32. Griffith WF: Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM, Williams GYNECOLOGY, 3rd ed, Dallas, McGraw-Hill Education, 2016, p.624-656.
33. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 131:2349-59, 2012.
34. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 142(9):1952-8, 2018.
35. Hariri S, Unger ER, Schafer S, Niccolai LM, Park IU, Bloch KC, et al. HPV type attribution in high-grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. HPV- IMPACT Working Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:393-9, 2015.
36. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 96:403-409, 2000.
37. Holton T, Smith D, Terry M, Madgwick A, Levine T. The effect of lubricant contamination on ThinPrep liquidbased preparations. *Cytopathology* 19:236-43, 2008.
38. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2012. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2015.
39. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis*. 19(2):91-6, 2015.
40. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, et al. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLOS Pathog* 5(4): e1000397, 2009.
41. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 12:663-72, 2011.
42. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risks of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women Who Test Pap-Negative But Are HPV-Positive. *J Low Genit Tract Dis* 17:56-63, 2013a.
43. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women With HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis* 17:36-42, 2013b.
44. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risks of CIN 2+ and CIN 3+ Among Women With HPV-Positive and HPV-Negative LSIL Pap Results. *J Low Genit Tract Dis* 17:43-49, 2013c.
45. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Follow-up Testing After Colposcopy: Five-Year Risk of CIN 2+ After a Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or Less. *J Low Genit Tract Dis* 5:69-77, 2013d.
46. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 17:50-55, 2013e.
47. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ to Guide the Management of Women Aged 21 to 24 Years. *J Low Genit Tract Dis* 17:64-68, 2013f.
48. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 17:78-84, 2013g.
49. Koeneman MM, Kruitwagen RF, Nijman HW, Slangen BF, Van Gorp T, Kruse AJ. Natural history of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a review of prognostic biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn*. 15(4):527-46, 2015.
50. Krivak TC, Rose GT, McBroom JW, Carlson JW, Winter III WE, R. Kost. Cervical Adenocarcinoma in Situ: A Systematic Review of Therapeutic Options and Predictors of Persistent or Recurrent Disease. *Obstet Gynecol Surv* 56: 567-75, 2001.
51. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 87:129-32, 2002.
52. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 97: 675-83, 2005.
53. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papil-

- lomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis* 208:385–93, 2013.
54. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. *J Low Genit Tract Dis* 17:S1–27, 2013.
 55. Massad LS: Preinvasive Disease of the Cervix In: DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG, CLINICAL GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 9th ed, Philadelphia, Elsevier, 2018, p.1-19
 56. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, Franco EL, Group CCS. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *International journal of cancer Journal international du cancer* 119:615-23, 2006.
 57. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 9(5):425-34, 2008.
 58. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int* 23:191–199, 2010.
 59. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1405–8, 2016.
 60. Miller MG, Sung HY, Sawaya GF, Kearney KA, Kinney W, Hiatt RA. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol* 101:29-37, 2003.
 61. Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W, et al. Lessons from practice: risk of CIN3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21-24. *J Lower Genit Tract Dis* 14:97-102, 2010.
 62. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, Shiboski S. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2010a;116(6):1373-80.
 63. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al: Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women, *Obstet Gynecol* 116:1373–1380, 2010b.
 64. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 14:73–80, 2010c.
 65. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al, for the International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group: Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 359:1093-101, 2002.
 66. Munro A, Codde J, Spilsbury K, Steel N, Stewart CJ, Salfinger SG et al. Risk of persistent and recurrent cervical neoplasia following incidentally detected adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 216(3):272.e1-272.e7, 2017.
 67. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 123:271-81, 2015.
 68. Nguyen ML, Flowers L. Cervical Cancer Screening in Immunocompromised Women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 40:399-57, 2013.
 69. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology*. 9(3):346-9, 1998.
 70. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Pathol*. 1993;12(2):186–92.
 71. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2016
 72. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:300–4, 2015.
 73. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. IARC Technical Publication No. 45. 2017
 74. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:249-57, 2010.
 75. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer So-

- ciety, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J Clin* 62:147–72, 2012.
76. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370: 890–907, 2007a.
 77. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370(9590):890–907, 2007b.
 78. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 47:14-26, 2018.
 79. Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L. et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178(2): 360-364, 1998.
 80. Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J. Reporting endometrial cells in women 70 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 123: 571-5, 2005.
 81. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol.* 208(2):152–64, 2006.
 82. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al: The Bethesda System 2001: terminology for reporting the results of cervical cytology. *JAMA.* 287: 2114–2119, 2002.
 83. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 118: 2048–55, 2006.
 84. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 5:19, 2010.
 85. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* 14(6): 395-405, 2014.
 86. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 135:466-75, 2011.
 87. Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer* 88: 2283–9, 2000.
 88. Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 29(2):114-22, 2008.
 89. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, Ayhan A, Yüce K, de Sanjose S, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *Int J Gynecol Pathol.* 28(6):541-8, 2009.
 90. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol.* 178:1161-9, 2013.
 91. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189:12-9, 1999.
 92. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 136:189–97, 2015.
 93. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2:342-50, 2002.