Özgün Araştırma / Original Article

Servikal Biyopsi, Smear Değerlendirmesi ve İnsan Papilloma Virüsü Alt Tiplendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Cervical Biopsy, Smear Evaluation and Comparison of Human Papilloma Virus Subtypes Result

Murat Arı[1], Fürüzan Kaçar Döğer[2], Sevin Kırdar[3], Hasan Yüksel[4]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[2]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
[4]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Anahtar Kelimeler
Servikal kanser, HPV, servikal sitoloji, servikal biyopsi

Keywords
Cervical cancer, HPV, cervical cytology, cervical biopsy

Geliş Tarihi/Received : 29.01.2016
Kabul Tarihi/Accepted : 30.01.2016

doi:10.4274/meandros.2582

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Murat Arı,
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
Telefon : +90 256 444 12 56
E-posta : muratari93@msn.com

©Meandros Medical And Dental Journal, published by Galenos Publishing.

©Meandros Medical And Dental Journal, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ve doku immünhistokimyasal yöntemi ile çalışılan insan (human) papilloma virüsü (HPV) tipleri ile sitoloji ve biyopsi sonuçları arasındaki ilişkiyi tanımlamak amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntemler: 2010-2014 tarihleri arasında hastaneye gelen 100 olgu ile çalışma yapılmıştır. PZR ile Lineer Array HPV genotiplendirme testi, doku biyopsisinin ışık mikroskopu ile değerlendirmesinin yanı sıra immünohistokimyasal yöntemle HPV tespiti ve konvansiyonel smear preparatlarının Bethesda'ya göre değerlendirmesi yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.
Bulgular: Olguların 61 tanesinde yüksek riskli HPV (%61), 39 tanesinde düşük riskli HPV (%39) tespit edilmiştir. Yüksek riskli HPV tiplerinden HPV16; 24 olguda, HPV6; 19 olguda, HPV11; 9 olguda, HPV18; 7 olguda, HPV31; 2 olguda tespit edilmiştir. Düşük riskli HPV tiplerinden HPV66 (7 olgu) en sık izlenen tipti. Yirmi dört tane HPV16'lı olgunun 14'ünde epitelyal hücre anomalisi görülmüştür (%58) (9 ASCUS, 3 LSIL, 1 ASC-H, 1 AGUS), 10'u İLMAN'dı (%42). Sitolojik tanı sonuçları ile HPV tipleri arasında ki-kare testine göre anlamlı bir ilişki vardır (p=0,001). Biyopsi doku sonuçlarına bakıldığında ise 38 olguda intraepitelyal neoplazi ve malign tanısı konulurken, 62 olguda enflamasyon ve diğer benign özellikli tanılar konulmuştur. Doku tanısı ile HPV tipleri arasındaki ilişki ki-kare testine göre anlamlıdır (p<0,001). Dokuda HPV, 44 olguda pozitifti. HPV tipleri ile doku HPV sonuçları arasındaki ilişki anlamlıdır (p<0,001). Sitoljik tanısı ASCUS olan 19 olgunun doku tanıları; 10 tanesinde CIN1, 3 tanesinde CIN2, 2 tanesinde CIN3, 4 tanesi de enflamasyon olarak raporlanmıştır. Dokuda çalışılan negatif ve pozitif HPV sonuçları, sitolojik tanı ile (p=0,02) ve doku tanı sonuçları ile (p=0,02) ilişkili bulunamamıştır.
Sonuç: HPV saptanmasının önemi açıktır. Ancak HPV tiplemesinin yanı sıra doku değişiklikleri de önemlidir, bu nedenle testlerin kombine kullanılmasının hatta biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesinin tüm dünyada yaygın olarak görülen bu kanser için daha gerçekçi sonuçlar verebileceği görüşündeyiz.

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between human papilloma virüs (HPV) types which was worked with polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemistry methods and cvtology and biyopsy results.
Materials and Methods: A total of 100 cases from hospital between 2010-2013 participitated in this study. Linear Array HPV genotyping test was worked with PCR, tissue biopsies was evaluated with light microscopy, HPV was detected with immunohistochemistry (IHK) method and results were compared evaluating of conventional smear preparations according to Bethesda.
Results: While 61 cases included high risk (61%), 39 cases included low risk HPV (39%). HPV types with high risk such as HPV16, HPV6, HPV11, HPV18, HPV31 respectively detected in 24, 19, 9, 7, 2 cases. HPV types with low risk such as HPV66 detected in 7 cases. HPV16 was observed epithelial cell abnormality such as 9 ASCUS, 3 LSIL,1 ASC-H, 1 AGUS in 14/24 ratio (58%) and ILMAN was observed 10/24 ratio (42%). Between cytological diagnosis results and HPV types are significant relationship according to chi-square test (p=0.001). When the results of the biopsy tissue analyzed, 38 patients were diagnosed intraepithelial neoplasia and malignant, 62 cases were diagnosed inflammation and other benign featured. The relationship between tissue diagnosis and HPV types is significant according to chi-square test (p<0.001). HPV in tissue was positive in 44 cases. The relationship between HPV types and tissue HPV results are significant (p<0.001). The cytological tissue diagnosis of 19 patients with ASCUS has been reported as follows; 10 CIN1, 3 CIN2, 2 CIN3 and 4 inflammation. Negative and positive HPV results studied in tissue are not significant results with cytological diagnosis (p=0.02) and tissue diagnosis results (p=0.02).
Conclusion: The important of HPV detection is obvious, but tissue changes as well as HPV detection are important. Thus combined use of testing, even in evaluation with the biopsy results may give more realistic results for all types of cancers worldwide.

Giriş

Serviks kanseri, dünyada kadınlarda tüm yaşlarda ikinci sıklıkta görülen, servikal kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada yer alan bir kanser türüdür (1). Türkiye'de ise serviks kanseri en sık görülen sekizinci kanser türüdür (2). Her yıl 500,000 civarı yeni serviks kanseri olgusu tanısı konmakta ve bu olguların yaklaşık 250,000 tanesi ölümle sonuçlanmaktadır (3-5). Yapılan çalışmalarda insan (human) papilloma virüsünün (HPV) servikal kanser gelişiminde en önemli etiyolojik etken olduğu bildirilmiştir (6,7). HPV'nin 118 farklı tipi vardır (8). Bunlardan en az 40 tanesi genital yolda enfeksiyon oluşturmaktadır. Servikal kanserlerden en çok izole edilen tipler HPV16 ve HPV18'dir (8). HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 yüksek riskli; HPV tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 ve 81 ise düşük riskli olarak tanımlanmaktadır (9,10).

Cinsel yolla bulaşan HPV tiplerinin 15'i karsinojenik olarak değerlendirilmektedir. HPV enfeksiyonlarının hepsi servikal displazi ve kanser gelişimiyle sonuçlanmamasına karşın, servikal kanser gelişmesinde HPV'nin etkilerini basamak basamak saptamak önemlidir (11).

Servikal intraepitelyal neoplazi (SİN) ve invaziv kanser gelişiminde önemli risk faktörleri, ilk cinsel ilişkinin erken yaşta başlaması, birden çok seksüel eşin bulunması gibi sebeplerdir (12). Birden fazla cinsel eşi olanların düzenli kondom kullanması enfeksiyon riskini azaltabilir. Ayrıca HPV aşısı da kullanılabilir, fakat kullanımının önerileri hakkında çelişkili görüşler bulunmaktadır (13). Serviks kanseri büyük ölçüde önlenebilir bir hastalıktır. Özellikle tarama programları ile sıklıkla asemptomatik olan öncü lezyonlar tanınabilir ve böylece erken tanıyla etkili şekilde tedavi edilebilir (14).

Gereç ve Yöntemler

2010-2014 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvurarak smear preparatı alınan ve aynı zamanda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HPV tespitine çalışılan 450 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Dört yüz elli olgudan sadece 100 tanesinde, hem PCR ile HPV çalışma sonuçları, hem servikal sitoloji, hem doku biyopsisi sonuçları hem de doku biyopsisinden immünohistokimyasal analiz (İHK) yöntemle çalışılan HPV sonuçları mevcut olduğundan çalışmanın geri kalanında 100 olgu baz alınarak değerlendirmeler yapılmıştır.

Örneklerin hazırlanması AmpliTude Liquid Media Extraction Kit (Roche Molecular Systems, Inc.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örneklerdeki HPV deoksiribonükleik asit (DNA), ters hibridizasyon yöntemi (Linear Arrays HPV test Roche Molecular Systems, Inc. Branchburg, NJ, USA) ile belirlenmiştir. HPV tiplendirmesi, hastalara ait servikal sürüntü ve doku örneklerinde Lineer Array (LA) HPV genotiplendirme testi (Roche Molecular Systems, Inc., NJ, USA) ile yapılmıştır. Test ile 37 anogenital

HPV tipi tanımlanabilmektedir. Test ile belirlenebilen HPV genotipleri arasında yüksek risk grubundan tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68; olası yüksek risk grubundan 26, 53, 66, 73 ve 82 ve düşük risk grubundan 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 70, 71, 81, 83, 84, IS39 ve CP6108 bulunmaktadır. LA HPV genotiplendirme testinde HPVL1 gen bölgesi primerleri ile HPV DNA çoğaltıldıktan sonra oligonükleotid problar kullanılarak çoğaltılmış ürünler hibridasyon basamağı ile kalitatif ve kolorimetrik olarak belirlenmiştir. Kısaca, AmpliTude Liquid Media Extraction Kit'i (Roche Molecular Systems, Inc. Branchburg) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen HPV DNA, PZR ile çoğaltılmış ve PZR ürünlerinin denatürasyonundan sonra oligonükleotidlerin bulunduğu genotiplendirme tepsisinde hibridizasyon basamağı gerçekleştirilmiştir. Striplerde hibridizasyondan sonra oluşan renkli bantlar, referans cetvelde yer alan referans HPV tipi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Otuz yedi farklı HPV tipini (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 ve CP6108) belirleyen LA HPV testi, L1 gen bölgesinin PZR yöntemi ile çoğaltılması ve nükleik asit hibridizasyonu temeline dayanmaktadır.

Patoloji kliniğinde, PZR sonuçları bilinmeksizin konvansiyonel yöntemle hazırlanan smear preparatları Bethesda sınıflamasına göre raporlanmıştır. Olguların smear değerlendirmesi ile birlikte biyopsi değerlendirilmesi de yapılmıştır. Biyopsiler standart doku takip işlemine girdikten sonra hazırlanan hematoksilen&eozin (H&E) boyalı kesitler, HPV sonuçları bilinmeksizin, kör olarak patolog tarafından ışık mikroskopunda değerlendirilmiş ve İHK yöntemle HPV tespiti yapılmıştır. İHK olarak strep-avidin yöntemiyle HPV Ab3 Thermo Scientific (1:20), MS01826-S antikoru kullanılarak boyama yapılmıştır.

İstatiksel analiz, SPSS standart programı ile ki-kare testi kullanılarak yapılmış, p değeri <0,01 anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

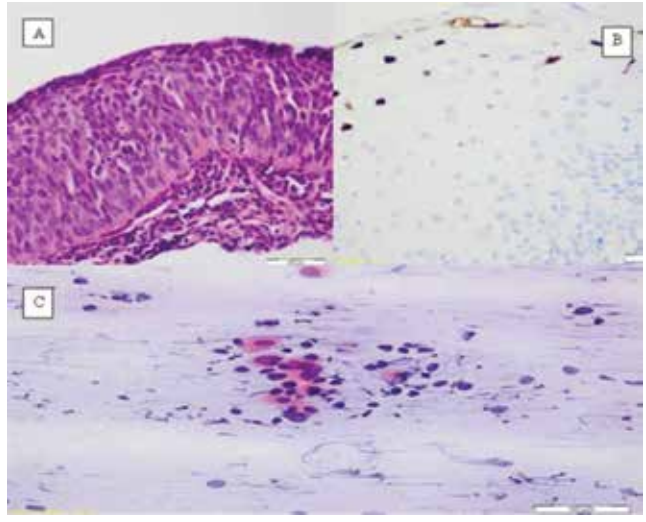
Bulgular

Olgular, 21 ile 74 yaş arasındadır (ortalama: 39,34±10,811). Olguların 61 tanesinde yüksek riskli HPV (%61), 39 tanesinde (%39) düşük riskli HPV tespit edilmiştir. Yüksek riskli HPV tiplerinden, HPV16; 24 olguda, HPV6; 19 olguda, HPV11; 9 olguda, HPV18; 7 olguda, HPV31; 2 olguda tespit edilmiştir. Düşük riskli HPV tiplerinden HPV66 (7 olgu) en sık izlenen tipti.

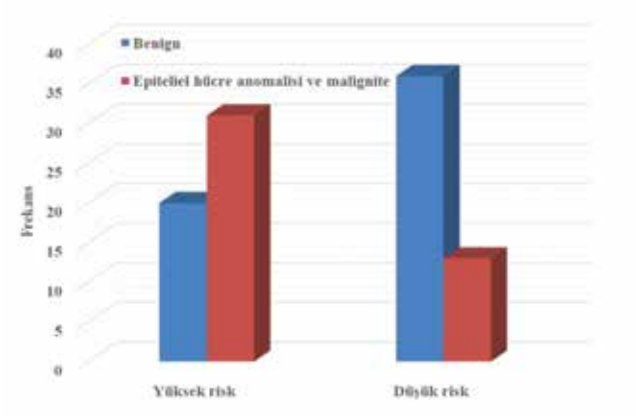
Bethesda sistemi ile sitolojik preparat değerlendirme sonuçlarına göre 59 olguda intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatifti (İLMAN). Otuz dokuz olguda epitelyal hücre anomalisi mevcuttu (Resim 1), 2 olguda ise diğer sınıfında isimlendirilen, endometrial hücre grubu mevcuttu. Yirmi dört tane HPV16'lı olgunun 14'ünde epitelyal hücre anomalisi görülürken (%58) (9 ASCUS, 3 LSIL, 1 ASC-H, 1 AGUS) 10'u İLMAN'dı (%42). Sitolojik tanı sonuçları ile HPV tipleri arasında ki-kare testine göre anlamlı bir ilişki vardır (p=0,001) (Şekil 1). Biyopsi doku sonuçlarına bakıldığında ise 38 olguda intraepitelyal neoplazi ve malign tanısı konulurken; 62 olguda enflamasyon ve diğer benign özellikli tanılar konulmuştur. Doku tanısı ile HPV tipleri arasındaki ilişki ki-kare testine göre anlamlıdır (p<0,001) (Şekil 2). Dokuda HPV, 44 olguda pozitifti. HPV tipleri ile doku HPV sonuçları arasındaki ilişki anlamlıdır (p<0,001).

Sitoljik tanısı ASCUS olan 19 olgunun doku tanıları; 10 tanesinde CIN1, 3 tanesinde CIN2, 2 tanesinde CIN3, 4 tanesi de enflamasyon olarak raporlanmıştır.

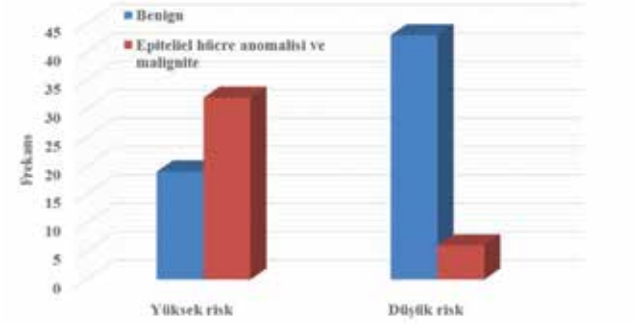
Dokuda çalışılan negatif ve pozitif HPV sonuçları, sitolojik tanı ile (p=0,02) ve doku tanı sonuçları ile (p>0,02) ilişkili bulunamamıştır.



Resim 1. Örnek bir olgunun doku biyopsisi, smear ve immünohistokimyasal yöntemle insan papilloma virüsü çalışması, A) Doku biyopsisi CIN 3 değişiklikler (Hematoksilen&Eozin x400), B) İmmünohistokimyasal yöntemle insan papilloma virüsü çalışması HPVx400, C) Smear preparatı HSIL. PAPX400



Şekil 1. Smear preparatları (sitolojik tanı) ile insan papilloma virüsü tipleri arasındaki ilişki



Şekil 2. Biyopsi sonuçları (doku tanı) ile insan papilloma virüsü tipleri arasındaki ilişki

Tartışma

HPV enfeksiyonu, çok basamaklı servikal karsinogenezis için ilk basamağı oluşturur (15). HPV tipleri ile ilişkili çok sayıda çalışma olmasına karşın, HPV tiplerini hem PZR yöntemi hem doku immünohistokimyasal yöntem ile çalışan ve bunları sitolojik sonuçlar ve biyopsi sonuçları ile korele eden çalışma sayısı çok azdır. Çoğu çalışmada bu yöntemlerin bir ya da ikisi kullanılmıştır. Dört yüz elli olgumuz olmasına karşın, bu dört değerlendirme yöntemi de uygulanan 100 olgu çalışmaya alınabilmiştir.

Sitolojik anormal epitelyal değişiklikleri olan olgularda, HPV alt tiplendirmesi ve biyopsi kontrolü önemlidir (16).

HPV tipleri arasındaki insidans çalışmalarının sonuçları değişkendir (16). Bizim çalışmamızda HPV16 ve HPV6 en sık izlenirken, ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda HPV6, HPV11 ve HPV31 en sık izlenen tiplerdir (17,18). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında ise, HPV6, HPV11 ve HPV31 en sık izlenen tiplerdir (16). Smear preparatlarının Papanikolaou smear ile incelenmesi, servikal kanser insidansını azaltmada başarılı bir yöntem olmakla birlikte; HPV saptanmasının daha sensitif olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (19). Zhao ve ark. (19), invaziv servikal kanserli olgularının %31'inin HPV negatif olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde buna benzer sonuçlar bulan başka çalışmalar da vardır (20,21). HPV enfeksiyonları, skuamöz hücreli karsinom gelişmeden birkaç yıl içinde iyileşebilirler (19). Aslında HPV negatif servikal kanserler de mevcuttur, ama bunlar minimal deviasyon gösteren endoservikal adenokarsinom, gastrik tip, intestinal tip, mesonefrik, şeffaf hücreli tip gibi çok az görülen tiplerdir (19,22).

Bu çalışmada, HPV16 saptanan 24 olgunun 10'unda intraepitelyal lezyon izlenmezken; 14'ünde intraepitelyal lezyon izlenmesi önemli bir bulgudur. Ancak bu HPV16'lı 10 olguda intarepitelyal lezyon izlenmemesi tek başına smear testi ya da HPV tiplemesinin kullanılması yerine, bu testlerin kombine kullanılması hatta biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi tüm dünyada yaygın olarak görülen bu kanser için daha gerçekçi sonuçlar verebilir. Şu anda Amerika'da uygulanan kılavuzda, sitolojik anomalisi olmasa bile iki defa HPV pozitifliği saptanan olgularda kolposkopi yöntemi önerilmektedir (23). Histopatolojik tanının başarısında elbette ki biyopsinin yeri önemlidir (23). Şu ana kadar yayınlanan makalelerde epitelyal hücre anomalilerinin sıklığı gitgide artmaktadır (24). İzlenen artış, bu konuda toplumda farkındalık yaratılarak smear testinin ülkemizde de tarama testi olarak uygulanmasından mı, yoksa değişen hayat biçimlerinden mi kaynaklandığı ise farklı bir çalışmanın konusu olacaktır.

Sonuç

HPV saptanmasının önemi açıktır. Ancak HPV saptanması ve tiplemesinin yanı sıra doku değişiklikleri de önemlidir, bu nedenle testlerin kombine kullanılması ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesinin tüm dünyada yaygın olarak görülen bu kanser için daha gerçekçi sonuçlar verebileceği görüşündeyiz. HPV tiplerinin tespiti, doku ve smear değişiklikleri konusunda ayrıntılı ve büyük gruplarda çalışmalar yapmak gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Patolojiye gelen materyaller, retrospektif olarak değerlendirildiği için etik kurul

onayı alınmadı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Murat Arı, Firüzan Kaçar Döğer, Dizayn: Murat Arı, Firüzan Kaçar Döğer, Veri Toplama veya İşleme: Murat Arı, Firüzan Kaçar Döğer, Sevin Kırdar, Hasan Yüksel, Analiz veya Yorumlama: Murat Arı, Firüzan Kaçar Döğer, Literatür Arama: Murat Arı, Firüzan Kaçar Döğer, Yazan: Murat Arı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Armstrong EP. "Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types. J Manag Care Pharm 2010; 16: 217-30.
2. http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/56-serviks-kanseri.html
3. GLOBOCAN 2002 database: Summary table by cancer. Archived from the original on 2008-06-16. Retrieved 2008;10-26.
4. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. 2008.
5. Simonetti AC, Melo JH, de Souza PR, Bruneska D, de Lima Filho JL. Immunological's host profile for HPV and Chlamydiatrachomatis, a cervical cancer cofactor. Microbes Infect 2009; 11: 435-42.
6. Yetimalar H, Köksal A, İnceoğlu M, Kasap B. Premalign ve Malign Lezyonlu Hastalarda HPV Enfeksiyonu. J Turk Soc Obstet Gynecol 2009; 6: 273-8.
7. Taşkın L. http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/Human_Pap.pdf (Erişim Tarihi: 30.05.2015).
8. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specificpersistence of high risk human papilloma virus (HPV) as indicatorof high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: Population based prospective follow up study. BMJ 2002; 325: 572.
9. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution ininvasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int J Cancer 2007; 121: 621-32.
10. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papilloma virus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1072-9.
11. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 2010; 11: 781-9.
12. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papilloma virus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. Int J Cancer 2004; 108: 766-72.
13. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Jimenez M, Mendez-Martinez R, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: A case-control study. Arch Med Res 2008; 39: 189-97.
14. Kumar, Cotran, Robins. Basic Pathology-Temel Patoloji. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ. 6. Baskı 2000.
15. Schiffman M, Wentzensen N. Issues in optimising and standardising the accuracy and utility of the colposcopic examination in the HPV era. Ecancermedicalscience 2015; 9: 530.
16. Unal B, Sezer C. Analysis of high risk hpv subtypes associated with cervical intraepithelial neoplasia: Asingle centre retrospective study in the mediterranean region of Turkey. Turk Patoloji Derg 2014; 30: 85-6.
17. Yavuzer D, Karadayı N, Erdağı A, Salepçi T, Baloğlu H, Dabak R. Serviks kanseri ve prekanseröz lezyonlarında PCR ile HPV tiplemesi. Kartal EAH Tıp Dergisi. 2009; 20: 1-6.
18. Milutin-Gasperov N, Sabol I, Halec G, Matovina M, Grce M. Retrospective study of the prevalence of high-risk human papillomaviruses among Croatian women. Coll Antropol 2007; 31 Suppl 2: 89-96.
19. Zhao C, Li Z, Nayar R, Levi AW, Winkler BA, Moriarty AT, et al. Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. Arch Pathol Lab Med 2015; 139: 184-8.
20. Zhao C, Li Z, Austin RM. Cervical screening test results associated with 265 histopathologic diagnoses of cervical glandular neoplasia. Am J Clin Pathol 2013; 140: 47-54.
21. Li Z, Austin RM, Guo M, Zhao C. Screening test results associated with cancer diagnoses in 287 women with cervical squamous cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1533-40.
22. Austin RM, Zhao C. Type 1 and type 2 cervical carcinomas: Some cervical cancers are more difficult to prevent with screening. Cytopathol 2012; 23: 6-12.
23. Schiffman M, Wentzensen N. Issues in optimising and standardising the acuracy and utility of the colposcopic examination in the HPV era. Ecancermedicalscience 2015; 9: 530.
24. Mufti ST, Altaf FJ. Changing pattern of epithelial cell abnormalities using revised Bethesda system. Iran J Basic Med Sci 2014; 17: 779-84.